

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

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЛУТАЙ ЯРОСЛАВ МИХАЙЛОВИЧ

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

ДИСЕРТАЦІЯ
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

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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



Я.М. Лутай

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

Київ – 2021

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”. – Державна установа “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України, Київ, 2021.

Метою дослідження було розробити нові підходи до стратифікації ризику та лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) на основі вивчення генетичних та набутих особливостей ендотелійзалежної судинної реактивності.

Обстежено 817 пацієнтів з ГІМ. Дослідження має два етапи. На першому - обстежено 212 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМпST) та 113 пацієнтів – з ГІМ без елевації сегмента ST (ГІМбпST). Оцінювали частоту реєстрації, патогенетичне та прогностичне значення, вплив на ефективність терапії трьох поліморфізмів T⁻⁷⁸⁶→C (промотор), G⁸⁹⁴→T (7-й екзон) та 4b/4a (4-й інтрон) гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). На другому - обстежено 468 пацієнтів з ГІМпST та 24 хворих ГІМбпST. Оцінювали ендотелій-залежну судинну реактивність для визначення її ролі у розвитку ГІМ, а також синдрому no-reflow та реперфузійного ушкодження міокарда для розробки нових підходів до їх попередження та лікування.

Встановлені достовірні відмінності між пацієнтами з ГІМ та контрольною групою за окремими варіантами поліморфізму промотору T⁻⁷⁸⁶→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 χ^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 %, $p<0,05$). Пацієнти з наявністю С-алеля (T/C+C/C генотипи) в генотипі мали гірші результати проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) ($5,1\pm0,8$ % проти $6,9\pm0,6$ %, $p<0,05$), а також вищий рівень фактору фон Віллебранда (ФВБ) ($196,3\pm10,2$ проти $142,3\pm10,0$ МО/дл, $p<0,01$) та розчинного CD40L ($2,4\pm0,5$ проти $1,4\pm0,2$ пг/мл, $p<0,05$). Наявність мінорного С алеля в генотипі пацієнтів з ГІМбпST не впливала на частоту госпітальних ускладнень ($p>0,05$), але асоціювалася із збільшенням несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження (смерть / ГІМ / НС / реваскуляризація), особливо серед курців ($p=0,042$). У пацієнтів з ГІМпST -786CC генотип промотору гена eNOS асоціювався із збільшенням ускладнень госпітального та постгоспітального (смерть / ІМ / інсульт / реваскуляризація) періодів.

Неінвазивні ознаки відкриття інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії (ІОКА) при проведенні тромболітичної терапії (ТЛТ) стрептокіназою частіше спостерігали у пацієнтів з -786TT генотипом, ніж у пацієнтів з поліморфізмом промотору (пік МВКФК у межах 12 годин від розвитку симптомів відмічали у 69,8 % проти 40,7 %, $p<0,01$; зниження сегменту ST на $\geq 50\%$ у межах 3 годин від початку ТЛТ – 65,1 % проти 42,6 %, $p<0,05$).

Динаміка показників ліпідного спектру крові та покращення результатів ППЗВ на фоні прийому статинів не відрізнялися у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS ($p>0,05$). Однак, призначення помірних доз статинів асоціювалося зі зменшенням кількості госпітальних ускладнень тільки у пацієнтів з -786TT генотипом.

Пацієнти з ГІМпST характеризувалися початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ з наступним покращенням результатів проби на фоні сучасного лікування ($6,41\pm0,53$ % на 1-у проти $8,25\pm0,49$ % на 10-у добу ГІМ, $p=0,014$). За результатами ППЗВ на 1-у добу пацієнти другої групи (151 пацієнт з ІМпST) були поділені на 2А підгрупу (86 хворих) – ППЗВ ≥ 5 % та 2Б підгрупу (65 хворих) - ППЗВ < 5 %. В 2А підгрупі частіше виявляли ознаки спонтанної реканалізації ІОКА (18,60 %

проти 7,69 %, $p=0,048$) та повне відновленням перфузії міокарда (MBG 3) після первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) (83,7 % проти 66,7 %, $p=0,047$). Це обумовлювало частішу реєстрацію госпітальних ускладнень, гірші показники систолічної та діастолічної функції ЛШ та частіший розвиток ранньої післяінфарктної дилатації (ПІД) ЛШ (46,4 % проти 22,5 %, $p=0,038$) у пацієнтів 2Б підгрупи.

При обстеженні 37 пацієнтів з першим переднім ГІМпST (3 група) ознаки інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) за даними кардіо-МРТ на 3-4 день захворювання виявили у 37,5 % хворих. Результати ППЗВ $\leq 4,9$ % свідчили про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5). У пацієнтів з ІМГ відмічали більшу зону ІМ (площа під кривою вимивання МБ - КФК - $15230,4 \pm 1705,1$ г/екв. проти $7099,3 \pm 1642,7$ г/екв., $p=0,003$), частіший розвиток ПІД (ВР 5,0; 95% ДІ 1,3–19,7) та дисфункції ЛШ.

140 пацієнтів з ГІМпST (п'ята група), яким було проведено первинне ЧКВ, були рандомізовані: до 5А підгрупи - 26 осіб для прийому 10 мг аторвастатину (А) та 10 мг езетимібу (Ез); 5Б підгрупи - 24 хворих (А 40 мг); 5В підгрупи - 46 особи (А 80 мг) або 5Г підгрупи - 44 пацієнти (А 40 мг та Ез 10 мг). Перша доза гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) призначалася при госпіталізації, в середньому за $38,4 \pm 20,2$ хв. до проведення коронароангіографії. Підгрупи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками. Підгрупи 5А (А10/Ез10) та 5Б (А40) були об'єднані, як ГЛТ помірної інтенсивності (знижували ХСЛПНЩ через 90 діб $< 50\%$); підгрупи 5В (А80) та 5Г (А40/Ез10) відповідали критеріям високоінтенсивної ГЛТ (зниження ХСЛПНЩ $\geq 50\%$). 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 ГЛТ високої та помірної інтенсивності). Відновлення ендотеліальної функції було кращим у хворих, які досягли цільових рівнів ХСЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л на 90 добу. ГЛТ високої інтенсивності частіше асоціювалася з досягненням кровотоку на рівні ТІМІ-3 в ІОКА (57,8 % проти

22,0 %, $p < 0,001$) та відновленням міокардіальної перфузії до рівня MBG 2-3 після проведення первинного ЧКВ (75,6 % проти 52,0 %, $p < 0,01$).

За результатами оцінки шостої групи хворих (94 пацієнти з ГІМпST), які були рандомізовані для прийому внутрішньовенного кверцетину на фоні базисної терапії ГІМ (підгрупа 6А - 60 хворих) або в групу контролю (підгрупа 6Б - 34 пацієнта) було виявлено, що терапія кверцетином супроводжувалася: 1. покращенням результатів ППЗВ ($9,96 \pm 0,94$ % на 10 добу проти $6,45 \pm 1,02$ % на першу добу відповідно, $p = 0,004$) за відсутності змін у контрольній групі; 2. суттєвим підвищенням рівня фактору росту ендотелію судин (VEGF) на сьому добу ГІМ ($396,0 \pm 64,7$ пг/мл у 6А підгрупі проти $196,4 \pm 49,9$ пг/мл у 6Б підгрупі, $p = 0,022$) за відсутності різниці між підгрупами на першу добу; 3. зниженням середнього рівня МПО в плазмі крові ($611,7 \pm 83,3$ нг/мл на першу добу проти $382,4 \pm 65,4$ нг/мл на сьому добу, $p = 0,013$) за відсутності змін у контрольній групі. За результатами кардіо-MPT пацієнти з першим переднім ГІМпST, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином, мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ після первинного ЧКВ (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10).

Наукова новизна роботи полягає в аналізі особливостей клінічного перебігу ГІМ в залежності від найбільш розповсюджених алельних поліморфізмів гена eNOS та фармакогенетичній оцінці ефективності ТЛТ та терапії статинами в залежності від поліморфізму $T^{786} \rightarrow C$ промотору гена eNOS. Визначено взаємозв'язок між розвитком синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійним пошкодженням міокарда після ургентної реваскуляризації у хворих з ГІМпST та порушеннями судинної реактивності та запропоновані нові підходи до попередження та лікування цих ускладнень.

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.

The dissertation on competition of a scientific degree of the Doctor of Medical Sciences on 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 characteristics of endothelium-dependent vascular reactivity.

817 patients with AMI were examined. The study has two stages. The first examined 212 patients with AMI with ST segment elevation (STEMI) and 113 patients with AMI without ST segment elevation (NSTEMI). The prevalence, pathogenetic and prognostic value, influence on the effectiveness of therapy of three polymorphisms $T^{-786} \rightarrow C$ (promoter), $G^{894} \rightarrow T$ (7th exon) and 4b / 4a (4th intron) of the endothelial NO-synthetase gene (eNOS) were evaluated. In the second stage, 468 patients with STEMI and 24 patients with NSTEMI were examined. Endothelium-dependent vascular reactivity was evaluated to determine its role in the development of AMI, as well as no-reflow syndrome and reperfusion myocardial injury to develop new approaches to their prevention and treatment.

Significant differences were found between patients with AMI and the controls for some variants of the $T^{-786} \rightarrow C$ promoter polymorphism of the eNOS gene (the ratio of normal homozygotes, heterozygotes and minor homozygotes - 42.5 %, 41.2 % and 16.3 % in patients with AMI vs. 48.2 %, 45.8 % and 6.0 % in the controls, $P = 0.001$ by χ^2 -criterion). Homozygotes with -786CC genotype among patients with NSTEMI were detected 3.5 times more often than in the

control group (22.2 % vs 6.0 %, $p<0.01$), and 2 times more often than among patients with STEMI (22,2 % vs 13.2 %, $p<0.05$).

Patients with the presence of C-allele (T/C +C/C genotypes) in genotype had worse results of flow-mediated dilatation (FMD) (5.1 ± 0.8 % vs 6.9 ± 0.6 %, $p<0.05$), higher level of von Willebrand factor (vWF) (196.3 ± 10.2 vs 142.3 ± 10.0 IU/dl, $p<0,01$) and soluble CD40L (2.4 ± 0.5 vs 1.4 ± 0.2 pg/ml, $p<0.05$). The presence of the minor C allele in the genotype of patients with NSTEMI did not affect the frequency of in-hospital complications ($p>0.05$), but was associated with a higher frequency of adverse events (death / AMI / UA / revascularization) during 12 months of observation, especially among smokers ($p=0.042$). In patients with STEMI -786CC genotype of the eNOS gene promoter was associated with an increase of in-hospital and out-hospital (death / MI / stroke / revascularization) complications.

Noninvasive signs of reperfusion of the infarct-related coronary artery (IRCA) after thrombolytic therapy (TLT) with streptokinase were more often observed in patients with the -786TT genotype than in patients with eNOS gene promoter polymorphism (CK-MB peak within 12 hours from the development of symptoms was achieved in 69.8 % vs 40.7 %, $p<0.01$, decrease of ST segment elevation ≥ 50 % within 3 hours from the onset of TLT was found in 65.1 % vs 42.6 %, $p<0,05$).

The prescription of moderate doses of statins from the first day of STEMI led to a natural decrease in blood lipid levels and improvement of endothelial function measured by FMD in patients with different variants of the eNOS genotype ($p>0.05$). Patients with the 786TT genotype who received statins from the first day of AMI had the lowest number of in-hospital complications, and patients with polymorphism (T/C+C/C genotypes) who did not receive statins had the highest number of complications.

Patients with STEMI were characterized by an initially low increase in the diameter of the brachial artery during FMD with subsequent improvement of endothelial function on modern treatment (6.41 ± 0.53 % on the 1st vs 8.25 ± 0.49 %

on the 10th day of AMI, $p=0.014$). On the basis of FMD results patients of the second group (151 patients with STEMI) were divided into 2A subgroup (86 patients) with $FMD \geq 5\%$ and 2B subgroup (65 patients) with $FMD < 5\%$. In subgroup 2A, significantly more patients with signs of spontaneous recanalization of IRCA (18.60 % vs 7.69 %, $p=0.048$) and complete recovery of myocardial perfusion (MBG 3) after primary PTCA (83.7 % vs 66.7 %, $p=0.047$) were found. This led to more frequent registration of in-hospital complications, LV systolic and diastolic dysfunction, and more frequent development of early postinfarction LV dilatation (46.4 % vs 22.5 %, $p=0.038$) in 2B subgroup of patients.

37 patients with first anterior STEMI (group 3) were examined to assess the role of endothelial dysfunction in intramyocardial hemorrhage (IMH) development. According to cardio-MRI 3-4 days after AMI, signs of IMH were found in 37.5 % of patients. An increase in the diameter of the brachial artery $\leq 4.9\%$ during FMD indicated a tendency to develop IMH (RR 3.5; 95 % CI 1.0–13.5). In patients with IMH there was a larger MI size (CK MB area under the curve - 15230.4 ± 1705.1 g/eq. vs 7099.3 ± 1642.7 g/eq., $p=0.003$), more frequent post-MI LV dilatation (RR 5.0; 95 % CI 1.3- 19.7) and dysfunction development.

140 STEMI patients (fifth group) who underwent primary PTCA were randomized to: subgroup 5A - 26 individuals treated by 10 mg of atorvastatin (A) and 10 mg of ezetimibe (Ez); subgroup 5B - 24 patients (A 40 mg); subgroup 5C - 46 individuals (A 80 mg) or subgroup 5D - 44 patients (A 40 mg and Ez 10 mg). The first dose of lipid-lowering therapy (LLT) was prescribed at hospitalization, on average 38.4 ± 20.2 min. before coronary angiography. Subgroups did not differ in basic clinical and anamnestic characteristics. Subgroups 5A (A10 / E10) and 5B (A40) were combined as moderate-intensity LLT (reduced LDL after 90 days of therapy $< 50\%$), subgroups 5C (A80) and 5D (A40 / E10) met the criteria for high-intensity LLT (reduced LDL $\geq 50\%$). After 3 months, the level of LDL < 1.8 mmol/l was achieved in 42 % and 25 % of patients in subgroups 5A and 5B versus 61 % and 73 % of patients in subgroups 5C and 5D, respectively ($p<0.05$ when comparing LLT of high and moderate intensity). Restoration of endothelial

function was better in patients with AMI who reached target levels of LDL < 1.8 mmol/l at 90 days. High-intensity LLT was more often associated with the achievement of TIMI-3 blood flow in IRCA (57.8 % vs 22.0 %, $p < 0.001$) and the restoration of myocardial perfusion to the level of MBG 2-3 after primary PTCA (75.6 % vs 52.0 %, $p < 0.01$).

Evaluation of the sixth group of patients (94 STEMI patients) who were randomized to receive intravenous quercetin additionally to standard treatment (subgroup 6A - 60 patients) or in the control group (subgroup 6B - 34 patients) found that quercetin therapy was associated with: 1. FMD improvement (9.96 ± 0.94 % on the 10th day of AMI vs 6.45 ± 1.02 % on the 1st day, $p = 0.004$) in the absence of changes in the control group; 2. a significant increase in the level of vascular endothelial growth factor (VEGF) on the seventh day of AMI (396.0 ± 64.7 pg/ml in subgroup 6A vs 196.4 ± 49.9 pg/ml in subgroup 6B, $p = 0.022$) in the absence of differences between subgroups on the first day; 3. decrease in the average level of MPO in blood plasma (611.7 ± 83.3 ng/ml on the 1st day vs 382.4 ± 65.4 ng/ml on the 7th day of AMI, $p = 0.013$) in the absence of changes in the control group. MRI sub-study showed that patients with first anterior STEMI who received intravenous quercetin in addition to standard treatment were significantly less likely to develop IMH (RR 0.21; 95 % CI 0.03-1.10) after PTCA.

The scientific novelty of the work is the analysis of the clinical course of AMI depending on the most common allelic polymorphisms of the endothelial NO-synthetase gene and pharmacogenetic evaluation of the effectiveness of TLT and statins depending on the T⁻⁷⁸⁶→C polymorphism of the eNOS gene promoter. The relationship between no-reflow syndrome and ischemia/reperfusion myocardial injury after urgent myocardial revascularization in STEMI and endothelial-dependent vascular reactivity has been identified, and new approaches to the prevention and treatment of these complications have been proposed.

Key words: acute myocardial infarction, syndrome no-reflow, ischemia/reperfusion myocardial injury, intramyocardial hemorrhage, endothelial function, flow mediated vasodilation, lipid-lowering therapy, quercetin.

Список публікацій 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>.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Досенко В.С., Шумаков О.В. Оцінка ефективності статинів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевацією сегмента ST залежно від поліморфізму T⁷⁸⁶→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).
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>.
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>.
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>.

6. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир С.П., Белый Д.А., Степура А.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Кривчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность urgentной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018; 1: 21-28.

7. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.

8. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Іркін 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.

9. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

10. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014; 3(58): 45-54.

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>.
12. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин 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.
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.
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.
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 ендотелійзалежної вазодилатації. Укр. кардіол. журн. 2016; 6: 32-38.
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.
17. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Е. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы:

связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2008; 4(66): 20-23.

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.

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.

20. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Мойбенко О.О. Алельний поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO – синтази ($T^{-786} \rightarrow C$) як фактор ризику гострого коронарного синдрому. Фізіологічний журнал. 2005; 51(1): 72-76.

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.

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.

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.

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.

25. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M., Parkhomenko A.N., Moibenko A.A. Allelic polymorphism in the promoter ($T^{-786} \rightarrow C$), but not in exon 7 ($G^{894} \rightarrow T$) 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.

26. Досенко В.Е., Лутай Я.М., Загорий В.Ю., Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А. Частота аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской популяции. Цитология и генетика. 2005; 39(2):49-54.

27. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами - распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения. Укр. кардіол. журн. 2009; Додаток 1: Матеріали Х Національного конгресу кардіологів України: 15-24.

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 с подъемом сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2015; (Дод. 1, Матеріали XVI Нац. конгр. кардіол. України; 2015 Верес 23-25; Київ):115-6.

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.

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(Abtract Suppl.): 877.

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(Abtract Suppl.): 635.

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.

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.

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.

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.

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.
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.
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.
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., Крывчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоке 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.
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.
41. Parkhomenko A.N., Lutay I.A., Stepura A.A., Irkin O.I., Sokolov M.J., Kobylyak V.J., Kryvchun A.S., Belyy 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.

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.

43. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay IA., Stepura A.A., Kushnir S.P., Bilyy D.A. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(Suppl 1):507-8.

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.

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.

46. Lutay Ia., Parkhomenko A., Stepura A., Beliy D. Low dose ezetimibe / atorvastatin combination in acute ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2016; 5 (Suppl.1): 197.

47. Parkhomenko A., Lutay Ia., Irkin O., Stepura A., Beliy 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.

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.

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.* 2020; (Додаток 2, Матеріали XXI Нац. конгр. кардіологів України 2020 Верес 22-25; Київ): 55.

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.

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.

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.

53. Lutay Ia., Parkhomenko A., Gavrylenko T., Ryzhkova N., Stepura A., Beliy 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.

54. Lutay Ya., Parkhomenko A., Stepura A., Beliy 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.

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, публ. 10.02.2014, бюл. №3.

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, публ. 27.05.2019, бюл. №10.

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, публ. 26.10.2015, бюл. №20.

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ ВИМІРЮВАННЯ, СКОРОЧЕНЬ.....	24
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА: СТАН ПРОБЛЕМИ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ, РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У РОЗВИТКУ ІНФАРКТУ ТА УСКЛАДНЕНЬ РЕПЕРFUЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)....	37
1.1 Гострий інфаркт міокарда: визначення, епідеміологія, класифікація, сучасні підходи до ведення пацієнтів, невирішені проблеми.....	37
1.1.1 Визначення, класифікація та механізми розвитку ГІМ.....	38
1.1.2 Реваскуляризація пацієнтів з ГІМ.....	42
1.1.3 Супутня медикаментозна терапія при ГІМ.....	44
1.2 Ендотеліальна дисфункція: фактори розвитку, методи визначення, значення для розвитку ІХС, ГІМ та його ускладнень.....	47
1.2.1 Роль ендотелію в регуляції судинного гомеостазу, розвитку атеросклерозу та атеротромбозу.....	47
1.2.2 Генетичні поліморфізми гена ендотеліальної NO синтетази: клінічне та фармакогенетичне значення.....	49
1.2.3 Проба з потокозалежною вазодилатацією плечової артерії як метод оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції.....	54
1.2.4 Лабораторні методи оцінки ендотеліальної дисфункції.....	60
1.3 Синдром невідновленого кровотоку та реперфузійне ураження міокарда у хворих на ГІМ: актуальність, фактори ризику, роль ендотеліальної дисфункції у розвитку, можливості попередження та лікування.....	66

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	76
2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих.....	76
2.2 Методи дослідження.....	93
2.2.1 Загально-клінічне обстеження.....	93
2.2.2 Проба з потокозалежною вазодилатацією.....	94
2.2.3 Ехокардіографія та спекл-трекінг ехокардіографія.....	95
2.2.4 Ферментна діагностика зони некрозу міокарда.....	98
2.2.5 Магнітно-резонансна томографія серця.....	98
2.2.6 Генетичні дослідження поліморфізмів гена eNOS.....	99
2.2.7 Лабораторні маркери запалення та ендотеліальної дисфункції....	105
2.2.8 Коронарографія з оцінкою епікардіального кровотоку (шкала TIMI) та міокардіальної перфузії (шкала MBG).....	105
РОЗДІЛ 3. Патогенетичне та прогностичне значення поліморфізму промотору T ⁻⁷⁸⁶ →C (rs2070744) гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ГІМ.....	111
3.1 Дослідження частоти алельних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ГІМ.....	111
3.2 Результати проби з потокозалежною вазодилатацією, рівень маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції в динаміці госпітального періоду у хворих з ГІМ в залежності від поліморфізму промотору гена ендотеліальної NO синтетази.....	121
3.3 Клінічний перебіг госпітального періоду захворювання та результати тривалого спостереження за хворими з ГІМ в залежності від поліморфізму T ⁻⁷⁸⁶ →C промотору гена ендотеліальної NO синтетази.....	130
РОЗДІЛ 4. Дослідити ефективність системної тромболітичної терапії та терапії статинами у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму T ⁻⁷⁸⁶ →C промотору гена ендотеліальної NO синтетази.....	142

4.1 Оцінка ефективності системної тромболітичної терапії стрептокіназою у хворих на ГІМпST в залежності від поліморфізму T ⁷⁸⁶ →C промотору гена eNOS.....	142
4.2 Оцінка ефективності раннього призначення помірних доз статинів у хворих з ГІМпST в залежності від поліморфізму T ⁷⁸⁶ →C промотору гена eNOS.....	152
РОЗДІЛ 5. Клініко - прогностичне значення результатів проби з потік - залежною вазодилатацією у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.....	167
5.1 Результати ППЗВ у хворих на ГІМпST у динаміці спостереження та їх зв'язок з клініко - анамнестичними показниками та станом коронарного русла.....	167
5.2 Клінічний перебіг госпітального періоду ГІМпST в залежності від результатів ППЗВ на першу добу.....	181
5.3 Результати ехокардіографії та спекл - трекінг ехокардіографії в динаміці госпітального періоду ГІМпST в залежності від результатів ППЗВ на першу добу.....	188
РОЗДІЛ 6. Встановити особливості судинної реактивності у пацієнтів з розвитком синдрому no-reflow та реперфузійного ушкодження міокарда після ургентної реваскуляризації та визначити нові можливості фармако-терапевтичного попередження цих ускладнень у хворих на ГІМ.....	202
6.1 Оцінка епікардіального кровотоку та міокардіальної перфузії у хворих на ГІМпST в залежності від результатів ППЗВ на першу добу.....	203
6.2 Інтраміокардіальна геморагія у пацієнтів з ГІМпST: частота розвитку, зв'язок з функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ.....	210
6.3 Клінічна ефективність та безпечність гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності при її призначенні у перші години ГІМ: вплив на функцію ендотелію, показники ліпідного спектру крові, системного запалення та	

розвиток синдрому no-reflow.....	228
РОЗДІЛ 7. Оцінка впливу терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на показники судинної реактивності, системного запалення, прооксидантного стресу, реперфузійне пошкодження міокарда та клінічний перебіг ГІМпST.....	266
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	298
ВИСНОВКИ.....	315
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	318
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	320
ДОДАТОК А.....	374
ДОДАТОК Б.....	388
ДОДАТОК В.....	389
ДОДАТОК Г.....	391

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ,
СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ

А – аторвастатин
АБ – атеросклеротична бляшка
АВ - блокада – атріо - вентрикулярна блокада
АКШ – аорто-коронарне шунтування
АЛТ – аланінамінотрансфераза
АПФ – ангіотензин - перетворюючий фермент
АСТ – аспартатамінотрансфераза
АТ – артеріальний тиск
АХ – ацетилхолін
БРА – блокатори рецепторів першого типу до ангіотензину II
ВР – відношення ризиків
ВШ – відношення шансів
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
ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу
ДІ – довірчий інтервал
ДІК – дистанційне ішемічне кондиціонування
ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота
Ез - езетиміб
ЕД – ендотеліальна дисфункція
ЕКГ – електрокардіограма
ЕхоКГ – ехокардіографія
ІМ – інфаркт міокарда
ІХС – ішемічна хвороба серця
ІЛ-6 – інтерлейкін – 6
ІМГ – інтраміокардіальна геморагія
ІМТ – індекс маси тіла
ІОКА – інфаркт-обумовлююча коронарна артерія
ІТ – індекс трансмуральності
ІХС – ішемічна хвороба серця

Кардіо-MPT – магнітно-резонансна томографія з набором кардіологічних програм

КДІ – кінцево-діастолічний індекс

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КСІ – кінцево-систолічний індекс

КСО – кінцево-систолічний об'єм

КР – контрастна речовина

КРС – кардіо-ренальний синдром

КФК – креатинфосфокіназа

ЛП – ліве передсердя

ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності

ЛШ – лівий шлуночок

МВ - КФК – МВ-фракція креатинфосфокінази

МВО – мікроваскулярна дисфункція

МПО - мієлопероксидаза

МО – міжнародні одиниці

MPT – магнітно-резонансна томографія

НМГ – низькомолекулярний гепарин

НФГ – нефракціонований гепарин

ПЗВ – потокозалежна вазодилатація

ПД – післяінфарктна дилатація

ППЗВ - проба з потік - залежною вазодилатацією

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ПФН – погіршення функції нирок

РПС – рання післяінфарктна стенокардія

pCD40L – розчинний CD40 ліганд

СРБ – С - реактивний білок

СС – серцево-судинний

ТГ – тригліцериди

ТЛТ – тромболітична терапія

ФВ – фракція викиду

ФВБ – фактор фон Віллебранда

ФП – фібриляція передсердь

ФШ – фібриляція шлуночків

ХС - холестерин

ХСН – хронічна серцева недостатність

ХХН – хронічна хвороба нирок

ЦД – цукровий діабет

ШЕС – шлуночкова екстрасистолічна аритмія

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ШТ – шлуночкова тахікардія

А - максимальна швидкість хвилі пізнього діастолічного наповнення

CD40L – CD 40 ліганд

CS – циркулярна деформація

CSR – швидкість циркулярної деформації

DT – час уповільнення раннедіастолічного трансмітрального кровотоку

Е - максимальна швидкість хвилі раннього діастолічного наповнення

Е' - швидкість раннього діастолічного руху латерального краю кільця мітрального клапану

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

NO – оксид азоту

VEGF – фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є однією з основних причин смерті та втрати працездатності серед дорослого населення в Україні [6, 11]. Незважаючи на значні досягнення у лікуванні серцево-судинних захворювань, здобуті за останні 30-40 років, внутрішньогоспітальна летальність у хворих на ГІМ з елевацією сегменту ST за даними реєстрів коливається в межах 6-10 % [71, 215, 217], а протягом першого року помирає до 15-20 % хворих [206]. В Україні щорічно реєструється біля 40 тисяч нових випадків ГІМ, при цьому госпітальна летальність у цих хворих перевищує 12 %.

В основі інфаркту міокарда першого типу лежить дестабілізація атеросклеротичної бляшки (АБ) з розривом її покриття, що призводить до часткового або повного закриття коронарної артерії тромбом [159, 249]. 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. Це дозволяє обмежити зону ушкодження серця та знижує ризик ускладнень як протягом гострого періоду захворювання, так і за результатами тривалого спостереження.

Порушення ендотеліальної функції відіграють суттєву роль на всіх етапах атеротромбозу – від розвитку та формування АБ до подальшої її дестабілізації та утворення тромбу в коронарній артерії. Завдяки синтезу ендотелій - залежних факторів констрикції та релаксації, відбувається контроль тону судинної стінки, тромбоутворення, клітинної проліферації та атерогенезу. Результати проспективних досліджень свідчать, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) є фактором ризику смерті від серцево-судинних причин як у умовно здорових осіб або пацієнтів з основними факторами ризику атеросклерозу [147, 200, 224, 377, 455] так і серед

пацієнтів з підтвердженою ішемічною хворобою серця (ІХС) [292, 422] церебральним [371] або периферичним атеросклерозом [289]. Втім проблема ЕД у хворих з ГІМ ще вивчена недостатньо. Лишаються відкритими питання щодо її ролі у розвитку та прогресуванні захворювання, оптимальних методів вивчення, впливу на перебіг захворювання та можливостей корекції.

На наш погляд особливий інтерес при розробці даної проблеми має вивчення генетичних поліморфізмів гену ендотеліальної NO-синтетази (eNOS), які впливають на експресію цього гену та тим самим визначають активність eNOS та синтез оксиду азоту. Комплексне дослідження порушень ендотеліальної функції, перебігу госпітального періоду захворювання та оцінка результатів тривалого спостереження за хворими з ГІМ в залежності від генотипів гену eNOS дозволить визначити нові патогенетичні механізми у розвитку ГІМ і можливих ускладнень, а також відкриє нові індивідуалізовані можливості підвищити результати лікування цих хворих.

Останнім часом було показано, що навіть повне відновлення прохідності ІОКА у місці тромбозу не завжди забезпечує відновлення міокардіальної перфузії. Це явище отримало назву синдрому невідновленого кровотоку або синдрому no-reflow. Однією з основних задач кардіологів у лікуванні пацієнтів з ГІМ на сьогоднішній день є відкриття нових методів профілактики та лікування цього синдрому після відновлення кровотоку в епікардіальній артерії. Безумовно дієвим методом профілактики є своєчасна доставка хворих в реперфузійні центри та негайне проведення реваскуляризації міокарда. Втім, навіть в умовах найдосконалішої роботи системи реперфузійної допомоги частина хворих поступає в стаціонар не своєчасно, а проведення реваскуляризації у рекомендований термін не гарантує від розвитку синдрому no-reflow [62]. Таким чином, вивчення механізмів розвитку синдрому невідновленого кровотоку та розробка патогенетичних шляхів його попередження є актуальною проблемою сучасної кардіології [183]. У роботі проведена оцінка ролі ЕД у розвитку мікроваскулярної обструкції (МВО) та інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) з

оцінкою можливих методів фармако-терапевтичної корекції знайдених порушень задля попередження розвитку синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда.

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 у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST.
2. Оцінити та співставити частоту алельних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ГІМ з елевацією та без елевації сегмента ST, вивчити їх вплив на результати проби з потокозалежною вазодилатацією, 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 ГІМ з елевацією ST.

5. Дослідити ефективність системної тромболітичної терапії та терапії інгібіторами 3-гідрокси-3-метил-глутарілкоензیم-А редуктази (статидами) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази.

Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда

Предмет дослідження: мононуклеотидні та тандемні поліморфізми гена ендотеліальної NO-синтази, ендотелій-залежна вазодилатація у відповідь на пробу з реактивною гіперемією, показники клінічного перебігу госпітального та раннього постгоспітального періодів ГІМ, дані коронароангіографії (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 TIMI; проба з потокозалежною вазодилатацією (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); проокислюючого стресу: мієлопероксидаза (МПО)). Розвиток синдрому невідновленого кровотоку діагностували шляхом додаткового аналізу даних КВГ з оцінкою міокардіальної перфузії за шкалою MBG, а також за даними кардіо-MPT у фазу раннього гадолінієвого контрастування. Наявність інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) оцінювали на 3-4 добу ГІМ за даними кардіо-MPT (T2 зважені зображення). Остаточні розміри ураження міокарда оцінювали на підставі серійного визначення МВ-фракції креатинфосфокінази (КФК) із розрахунком площі під кривою її вимивання та за даними кардіо-MPT на 90 добу ГІМ за площею накопичення контрасту у фазу пізнього гадолінієвого контрастування. Об'ємні та лінійні характеристики серця, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ у динаміці спостереження, а також розвиток післяінфарктної дилатації 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⁻⁷⁸⁶→C (rs2070744), сьомого екзону G⁸⁹⁴→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⁻⁷⁸⁶→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⁻⁷⁸⁶→C гена eNOS.

Вперше проведена фармакогенетична оцінка ефективності

тромболітичної терапії (ТЛТ) стрептокіназою у пацієнтів з ГІМ в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→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 ПІД 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-MPT) 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 ПД 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 – 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 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 ГІМпST.

Запропоновані нові критерії для визначення ризику гострої серцевої недостатності та ранньої ПІД ЛШ при проведенні спекл-трекінг ЕхоКГ на першу добу ГІМпST. Показник циркулярної деформації (CS) на рівні папілярних м'язів ЛШ $> (-11\%)$ в 1-у добу ГІМ передбачав розвиток ПІД ЛШ зі 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 %, $p < 0,01$) передбачало розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) впродовж госпітального періоду ГІМпST.

Впровадження результатів дослідження в практику.

Результати дослідження впроваджені в клінічну практику відділення 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, трансторакальну ехокардіографію та спекл-трекінг ехокардіографію у обстежених пацієнтів, приймав участь у проведенні імунологічних та генетичних досліджень, інтерпретації результатів коронарографії та магнітно-резонансної томографії. Дисертант сформував базу даних, здійснював 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 матеріалів 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:

- в рамках конгресів Європейського товариства кардіологів 2014 (1 вересня 2014, м. Барселона, Іспанія), 2016 (28 серпня 2016, м. Рим, Італія) та 2017 (28 серпня 2017, м. Барселона, Іспанія) років;
- в рамках XIII (м. Київ, 26-28 вересня 2012 р.), XIV (м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.), XV (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.), XVI (м. Київ, 23-25 вересня

2015 р.), XVII (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.), XVIII (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.), XIX (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.) та XXI (м. Київ, 22-25 вересня 2020 р.) національних конгресів кардіологів України;

- в рамках конгресів Європейської асоціації з невідкладної кардіології у 2012 (м. Стамбул, Туреччина – 22 жовтня 2012), 2014 (м. Женева, Швейцарія – 19 жовтня 2014), 2016 (м. Лісабон, Португалія – 16 жовтня 2016) та 2020 (м. Афіни, Греція – 07 березня 2020) роках;

- в рамках Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (м. Київ, 12-13 листопада 2015 р.);

- в рамках конгресу Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації (м. Афіни, Греція, 07 березня 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 англомовних). Отримано 3 деклараційні патенти України.

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.

РОЗДІЛ 1

ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА: СТАН ПРОБЛЕМИ, СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО КЛАСИФІКАЦІЇ ТА ЛІКУВАННЯ, РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У РОЗВИТКУ ІНФАРКТУ ТА УСКЛАДНЕНЬ РЕПЕРFUЗІЙНОЇ ТЕРАПІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Гострий інфаркт міокарда: визначення, епідеміологія, класифікація, сучасні підходи до ведення пацієнтів, невирішені проблеми

Ішемічна хвороба серця (ІХС) є основною причиною смерті та втрати працездатності у розвинених країнах. Хоча смертність від цього захворювання суттєво знизилася протягом останніх 20-30 років, на сьогоднішній день ІХС є причиною смерті майже третини померлих віком понад 35 років [259]. За даними Американської асоціації серця в 2013 році показник смертності від ішемічної хвороби серця у США знаходився на рівні 102,6 випадків на 100 000 населення [437]. У країнах Європи від ІХС щорічно помирає 1,8 мільйонів людей, що складає біля 20 % від загальної кількості смертей [410]. Згідно з даними статистики в Україні в 2019 році померло 581 114 людей, з них 389 348 (67,0 %) - від захворювань системи кровообігу, 268 341 (46,2 %) – від ІХС. Таким чином, кількість смертей від ІХС в структурі основних причин смерті в Україні була більше ніж вдвічі вищою, ніж в країнах Європи [6]. Показник смертності від ІХС в Україні становить біля 600 випадків на 100 000 населення, що майже в 6 разів перевищує аналогічний показник у США.

Незважаючи на зменшення захворюваності та смертності від ІХС, захворюваність на ГІМ у багатьох дослідженнях лишається незмінною [118, 363]. Це обумовлено не тільки епідеміологічними чинниками, але й покращенням виявлення пацієнтів з ГІМ завдяки впровадженню в широку клінічну практику чутливих методів ферментної діагностики ураження

міокарда (спочатку креатинфосфокінази (КФК) та її МВ ізоформи, потім тропонінів). У США щорічно реєструється біля 525 000 нових випадків ГІМ та 210 000 повторних ГІМ, тобто захворюваність на ГІМ складає біля 200 - 250 випадків на 100 000 населення [304]. В країнах Європи цей показник знаходиться приблизно на тому ж рівні, втім є певні, іноді суттєві, розбіжності у статистичних даних між окремими країнами [436].

В Україні до 2014 року щорічно реєстрували біля 50 000 ГІМ, після окупації Криму та частини Донбасу в Україні реєструється біля 40 000 ГІМ протягом року. Таким чином, захворюваність на ГІМ складає приблизно 100 - 120 випадків на 100 000 населення, що принаймні вдвічі менше, ніж за даними міжнародної статистики. При цьому захворюваність та смертність від хронічних форм ІХС в Україні є в рази більшою, ніж у сусідніх країнах Європейського союзу. Ці розбіжності можна пояснити недостатньою поінформованістю населення щодо симптомів ГІМ, поганою доступністю медичної допомоги у сільській місцевості, недостатнім використанням ферментних методів (особливо тропонінів) діагностики ГІМ, та іншими факторами.

1.1.1 Визначення, класифікація та механізми розвитку ГІМ

Гострий інфаркт міокарда - це некроз частини серцевого м'язу, обумовлений тривалим обмеженням доставки кисню (ішемією). Більшість хворих, в яких у наступному діагностують ГІМ, звертається за медичною допомогою ще на ранніх етапах захворювання, коли пошкодження міокарда тільки розвивається, а лабораторні методи діагностики ще не в змозі підтвердити наявності некрозу. Тому на ранніх етапах захворювання частіше використовують термін гострий коронарний синдром (ГКС). ГКС - це сукупність симптомів та ознак, які дозволяють запідозрити розвиток ГІМ [59]. Виділяють ГКС з елевацією сегмента ST та ГКС без елевації сегмента ST на електрокардіограмі. Незважаючи на те, що ця класифікація заснована на простій електрокардіографічній ознаці, вона дозволяє розділити всіх пацієнтів на дві великі групи, які характеризуються певними особливостями

розвитку, клінічного перебігу захворювання, короткочасного і тривалого прогнозу, а також підходами до лікування. В основі ГКС з елевацією сегмента ST лежить повне закриття коронарної артерії тромбом, що у більшості пацієнтів призводить до розвитку великовогнищевого пошкодження міокарда (ГІМ з зубцем Q). Лікування цих пацієнтів полягає в невідкладному відкритті інфаркт-обумовлюючої коронарної артерії (ІОКА) механічним (ангіопластика) або медикаментозним (фібринолітична терапія) методом, відновленні мікроциркуляції і захисті міокарда від реперфузійного пошкодження. В подальшому проводиться профілактика і лікування ускладнень [59]. Розвиток ГКС без елевації ST обумовлений, як правило, наявністю неоклюзуючого тромбу в коронарній артерії з елементами емболії її дрібних гілок уламками зруйнованого тромбу. ГКС без елевації ST частіше спричинює розвиток дрібновогнищевого ГІМ або нестабільної стенокардії (якщо рівень тропонінів лишається у межах нормальних значень) [38]. Пацієнти без елевації ST також потребують проведення реваскуляризації, але у більшості цих хворих є певний час для додаткового обстеження та підготовки пацієнта до інтервенційного втручання [59].

В 2018 році опубліковані останні рекомендації Європейського товариства кардіологів щодо визначення ГІМ [406]. Згідно з четвертими універсальними дефініціями термін «гострий інфаркт міокарда» слід застосовувати у випадках гострого пошкодження міокарда у поєднанні з клінічними ознаками його гострої ішемії, коли наростання і/або зниження рівня серцевих тропонінів (за умови, що хоча б одне значення перевищувало 99 перцентиль від верхньої межі норми) поєднується хоча б з однією з нижчеперелічених ознак:

- симптоми ішемії міокарда;
- нові ішемічні зміни на ЕКГ;
- поява зубця Q на ЕКГ;

- виявлення за даними візуалізуючих методів нових ділянок нежиттєздатного міокарда або нових порушень локальної скоротливості імовірно ішемічної етіології;
- виявлення тромбу в коронарних артеріях за даними коронароангіографії або автопсії.

За аналогією з ГКС останнім часом все частіше виділяють ГІМ з елевацією ST (в англomовній літературі STEMI) та ГІМ без елевації ST (в англomовній літературі NSTEMI), що має суто клінічне пояснення та обумовлено різними підходами до ведення цих пацієнтів. Виділяють також декілька типів ГІМ. «Класичний» інфаркт, обумовлений тромбозом коронарних артерій внаслідок руйнування (розрив, ерозія або крововилив) атеросклеротичної бляшки (АБ), позначається як ІМ 1 типу. В основі ГІМ 2 типу лежить дисбаланс між доставкою і споживанням кисню міокардом, який призводить до його ураження, при цьому немає пошкодження АБ та коронарного тромбозу. Від 76 до 97% пацієнтів з ГІМ 2 типу – це пацієнти без елевації сегмента ST. Вони часто мають хронічний атеросклероз коронарних (стабільні бляшки) артерій та характеризуються наявністю супутньої патології (анемія, тиреотоксикоз, серцева недостатність та ін.), яка провокує погіршення кровопостачання серцевого м'язу та розвиток його ураження. До цього типу ГІМ відносять також пацієнтів з дисекціями коронарних артерій. Деякі пацієнти з клінічною картиною ГІМ помирають на ранніх етапах захворювання ще до забору перших зразків крові або до підвищення рівня серцевих біомаркерів. У таких пацієнтів діагностується ГІМ 3 типу (3-4% від загальної кількості ІМ). При цьому, якщо при патологоанатомічному дослідженні буде знайдений коронарний тромбоз такий ГІМ слід перекласифікувати до 1 типу. 4-й та 5-й типи ІМ пов'язані з проведенням коронарного втручання - ангіопластики/стентування коронарних артерій (4-й тип) або аортокоронарного шунтування (5 тип), відповідно.

ГІМ 1 типу обумовлений ушкодженням АБ з наступним тромбоутворенням в просвіті коронарної артерії. Бляшка, яка призводить до розвитку ГІМ, характеризується рядом морфологічних особливостей (тонка покривка, велике ліпідне ядро, інфільтрація клітинами запалення). Виявлення подібних АБ у пацієнтів з ГКС призвело до формування концепції «нестабільної» АБ як причини атеротромбозу. Втім прижиттєва оцінка морфології коронарних уражень у пацієнтів зі стабільною ІХС показала, що ризик ГІМ при наявності бляшок з ознаками нестабільності є доволі низьким - 4,9% протягом 3,4 років спостереження. Крім того, більшість ушкоджень АБ не призводить до клінічної симптоматики ГКС, а є етапом їх розвитку та росту. Морфологія АБ змінюється час від часу та на різних етапах свого розвитку ті самі бляшки можуть мати або не мати ознаки нестабільності [232]. Зараз вважається, що у розвитку ГКС велике значення має також системна готовність хворого, що сприяє дестабілізації коронарного атеросклерозу, обумовлює реакцію пацієнта на пошкодження бляшки та провокує розвиток атеротромбозу. Тому концепція «нестабільного пацієнта», як причина розвитку ГКС, витіснила концепцію «нестабільної бляшки» [159, 249, 308]. Згідно з цією гіпотезою запалення та ендотеліальна дисфункція (ЕД) як системні процеси відіграють вирішальну роль в процесах атерогенезу, еволюції АБ, її розриву та подальшого тромбоутворення. Інший патологічний процес, який може призводити до розвитку ГКС – це ерозія на поверхні АБ. Морфологія атеросклеротичного ураження у цих пацієнтів частіше нагадує стабільну бляшку, на поверхні якої відсутній шар ендотеліальних клітин з можливою інфільтрацією цієї ділянки клітинами запалення. Ерозія також стає причиною тромбоутворення при наявності системної готовності до розвитку ГКС. Вважається, що ерозія бляшки є причиною ГКС майже у третини пацієнтів, переважно без елевації сегмента ST [249].

Таким чином, ЕД (як на локальному, так і на системному рівнях) відіграє важливу роль у розвитку ГІМ, тому з'ясування особливостей її

розвитку та методів оцінки у пацієнтів з ГКС є актуальною проблемою кардіології, вирішення якої може дозволити розробити нові підходи до попередження та лікування ГІМ та його ускладнень.

1.1.2 Реваскуляризація пацієнтів з ГІМ

На сучасному етапі терапія пацієнтів з ІМ у гострий період захворювання зосереджена на забезпеченні екстреної ефективної реперфузії міокарда шляхом реканалізації закупореної коронарної артерії. Пріоритетним методом реперфузії є проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [59, 199]. У пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМпST) первинне ЧКВ (порівняно з фібринолізом) покращує виживання та зменшує кількість ускладнень, якщо її виконали протягом 120 хвилин після діагностики захворювання. У разі неможливості доставки хворого в реперфузійний центр протягом цього часу, пацієнтам з ГІМпST (у межах 12 годин від розвитку симптоматики) рекомендовано проведення фібринолітичної терапії [199].

У пацієнтів без елевації ST коронарографія сприяє уточненню діагнозу, визначає показання для проведення реваскуляризації та пріоритетний тип втручання (ЧКВ або АКШ) [59, 121]. Термін проведення ангіографії та реваскуляризації визначається тяжкістю стану хворого, наявністю супутньої патології, ризиком ускладнень (в першу чергу гострого ураження нирок та кровотеч), а також ефективністю консервативної терапії. Більшості хворих рекомендовано проведення ангіографії протягом перших 24 годин від госпіталізації в стаціонар.

При проведенні інтервенційного втручання рекомендованим є використання радіального артеріального доступу. В цілому ряді досліджень (MATRIX, RIVAL, RIFLE-STEACS) були показані переваги даного доступу в плані зниження ймовірності кровотеч, судинних ускладнень, а також смерті в умовах сучасної антитромботичної терапії [87]. Переваги покритих стентів нового покоління перед голометалевими, відмічені в рекомендаціях (клас I,

рівень А), обумовлені зниженням кількості повторних реваскуляризацій і тромбозів стенту без істотного впливу на виживаність хворих [199].

Остаточний розмір інфаркту залежить від кількох факторів. Найбільш значимими є рівень оклюзії коронарної артерії, наявність колатерального кровотоку в ділянці ішемії та тривалість оклюзії судини. Закономірно, що чим проксимальніше знаходиться оклюзія коронарної артерії, тим більше розмір інфаркту. Найефективнішим способом збереження життєздатності ішемізованого міокарда та обмеження розміру інфаркту є рання реперфузія ІЮКА. Однак навіть після успішної реваскуляризації епікардіальної артерії, перфузія міокарда може лишатися на незадовільному рівні. Цей феномен отримав назву синдрому невідновленого кровотоку або синдрому “no-reflow” [106]. В основі його розвитку лежить мікрovasкулярна обструкція (МВО) та дисфункція за рахунок ішемічного, реперфузійного пошкодження та дистальної емболізації уламками зруйнованого тромбу та АБ. Для розвитку синдрому велике значення має сумарний час ішемії (як правило не розвивається при тривалості ішемії міокарда менше ніж 90 хвилин). Але у значної частини пацієнтів навіть значно більший час ішемії не призводить до порушення міокардіальної перфузії. Вважається, що значну роль у розвитку синдрому невідновленого кровотоку має наявність мікрovasкулярної дисфункції ще до розвитку ГІМ [69]. Частково порушення мікроциркуляції обумовлені погіршенням функції ендотелію, який грає важливу роль у регуляції основних функцій судинної стінки та обумовлює її реактивність на дію фізіологічних та патологічних стимулів [316, 360]. З іншого боку, додаткове пошкодження та некроз кардіоміоцитів можуть виникати в наслідок відновлення кровотоку в ІЮКА. Це парадоксальне явище отримало назву реперфузійного пошкодження та призводить до збільшення розміру інфаркту міокарда. При відновленні коронарного кровотоку на місці інфаркту виникає інтенсивна запальна реакція. Приплив лейкоцитів та активація прозапальних каскадів мають як благотворний, так і згубний вплив на процеси загоєння та післяінфарктне ремоделювання ЛШ [257, 390].

Початкова прозапальна реакція спрямована на видалення некротичних мас та клітинного детриту у наступному повинна супроводжуватися протизапальною відновлювальною фазою, яка забезпечує загоєння рани та утворення рубця. Порушення балансу між цими двома фазами або несвоєчасний перехід від однієї фази до іншої можуть мати негативний вплив на процеси післяінфарктного ремоделювання ЛШ та можуть ставати причиною механічних ускладнень ГІМ [324].

Оскільки міокард має незначний регенераційний потенціал, некротизовані кардіоміоцити згодом замінюються рубцевою тканиною на основі колагену, яка не має скорочувальних властивостей. Якщо пошкоджується достатньо велика ділянка серця, заміна скорочувального міокарда фіброзною тканиною може призвести до значних змін геометрії ЛШ. Як правило, стінка серця потоншується в зоні післяінфарктного рубця, тоді як решта міокарда зазнає гіпертрофії. Підвищене напруження на стінку в зоні рубця призводить до прогресуючої дилатації ЛШ, при цьому його форма стає більш сферичною [92]. Це несприятливе ремоделювання має суттєві наслідки для скоротливості і може призвести до розвитку серцевої недостатності.

Незважаючи на великий інтерес до цієї теми, багато аспектів, пов'язаних з розвитком МВО, ішемічного та реперфузійного пошкодження міокарда, характером запальної реакції у відповідь на некроз, ще не повністю зрозумілі. Тому додаткові патогенетичні дослідження у цій сфері можуть стати основою для нових підходів до попередження та лікування цих розладів, зменшення патологічного післяінфарктного ремоделювання ЛШ та попередження розвитку серцевої недостатності [425].

1.1.3 Супутня медикаментозна терапія при ГІМ

Медикаментозна терапія ГІМ передбачає призначення подвійної антитромбоцитарної терапії, яка включає ацетилсаліцилову кислоту та блокатор P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів. Перевагу (особливо у пацієнтів, яким плануються інтервенційні втручання) мають препарати нової генерації

– тикагрелор або прасугрель. Це обумовлено їх більш швидким і сильним антитромбоцитарним ефектом, що дозволяє уникнути тромботичних ускладнень як під час інтервенційного втручання, так і в ході подальшого лікування. Підходи до вибору антикоагулянту і тривалості його призначення багато в чому визначаються методом реперфузійної терапії. Під час проведення первинного ЧКВ пріоритетним є використання нефракціонованого гепарину (НФГ) (клас I, рівень C), еноксапарину (клас IIa, рівень A) або бівалірудину (клас IIa, рівень A). НФГ вводиться внутрішньовенно болюсно з розрахунку 70-100 Од / кг маси тіла (50-70 Од / кг маси тіла при спільному використанні з блокаторами GPIIb / IIIa рецепторів). Можливість використання еноксапарину (0,5 мг/кг маси тіла внутрішньовенно болюсно) під час інтервенційного втручання у хворих STEMI була доведена в дослідженні ATOLL [301]. Фондапаринукс не рекомендований для використання під час ЧКВ, так як препарат підвищував ймовірність катетерного тромбозу під час процедури в дослідженні OASIS - 6 (клас III, рівень B) [454]. Навпаки у пацієнтів, яким не планується проведення реваскуляризації фондапаринукс є препаратом вибору. Також цей препарат є пріоритетним в лікуванні хворих без елевації сегмента ST за результатами дослідження OASIS-5 [294]. При використанні фібрин-специфічної тромболітичної терапії пріоритетним антикоагулянтом є еноксапарин у лікувальних дозах, використання стрептокінази передбачає призначення фондапаринукса. Після ЧКВ рутинне призначення антикоагулянтної терапії не показано, крім випадків з іншими показаннями для повнодозової (ФП, механічні клапани або внутрішньопорожнинне тромбоутворення) або профілактичної антикоагуляції (профілактика ВТЕ у пацієнтів з пролонгованим ліжковим режимом) [210]. Пацієнтам, яким не проводили ЧКВ, антикоагулянтна терапія призначається у лікувальних дозах тривалістю 7 діб або до виписки із стаціонару.

В рекомендаціях Європейського товариства кардіологів статини рекомендовані пацієнтам з ГІМ з першої доби захворювання, проте починати

терапію рекомендують після ЧКВ. У той же час, ці препарати мають додаткові антитромботичні, протизапальні, антиоксидантні ефекти та позитивно впливають на функцію ендотелію. Тому, раннє (до ЧКВ) призначення статинів має перспективи для попередження синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда. Бета-адреноблокатори та інгібітори ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) / блокатори рецепторів до ангіотензину II (БРА) рекомендують всім пацієнтам з ГІМ за відсутності протипоказань. Найбільша доказова база для інгібіторів АПФ/БРА є у пацієнтів з серцевою недостатністю, дисфункцією ЛШ, цукровим діабетом або передньою локалізацією ГІМ. Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон або спіронолактон) призначають пацієнтам з дисфункцією ЛШ та ознаками серцевої недостатності або цукровим діабет, які приймають терапію бета-блокаторами та інгібіторами АПФ/БРА та не мають дисфункції нирок або гіперкаліємії.

Таким чином, ГІМ лишається суттєвою причиною смерті та втрати працездатності населення України. В основі розвитку ГІМ першого типу лежить ушкодження нестабільної АБ з розвитком коронарного тромбозу, що погіршує кровопостачання міокарда та є причиною гибелі частини кардіоміоцитів. Тому лікування ГІМ в першу чергу спрямоване на проведення екстреної реваскуляризації міокарда на фоні потужної антитромботичної терапії. Втім, реперфузійна терапія має ряд ускладнень (синдром невідновленого кровотоку, реперфузійне ушкодження міокарда, інтраміокардіальна геморагія), які обмежують її ефективність, призводять до збільшення зони некротизованого міокарда та створюють передумови для розвитку серцевої недостатності. Тому, уточнення механізмів розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного ушкодження міокарда та розроблення на цій основі нових патогенетично - обґрунтованих підходів до лікування є актуальною проблемою невідкладної кардіології.

1.2 Ендотеліальна дисфункція: фактори розвитку, методи визначення, значення для розвитку ІХС, ГІМ та його ускладнень

1.2.1 Роль ендотелію в регуляції судинного гомеостазу, розвитку атеросклерозу та атеротромбозу

Вперше порушення функції ендотелію у пацієнтів з атеросклерозом описали Ganz P., Selwyn A.P. та співавт. в 1986 році [263]. Автори виявили парадоксальне звуження атеросклеротично-зміненої коронарної артерії у відповідь на внутрішньокоронарне введення вазодилататора ацетилхоліну (АХ). Ці дослідження стали основою до нового розуміння атеросклерозу, який до цього розглядався як суто морфологічне захворювання. Було показано, що в основі парадоксальної вазоконстрикції на введення вазодилатуючої речовини лежить порушення функції ендотелію. З часів відкриття монооксиду азоту (NO) як ендогенного регулятора судинного тонуусу, інтерес до цієї проблеми підтримувався на постійно високому рівні [128, 158, 460]. За досить короткий проміжок часу було доведено важливе значення NO ендогенного походження в регуляції роботи багатьох органів і систем, в першу чергу, серцево-судинної системи [27, 63, 162, 400]. Сьогодні вважається, що ЕД є одним з провідних механізмів розвитку атеросклерозу та ІХС.

У своїй гіпотезі «відповідь на пошкодження» R. Ross постулював, що атеросклероз починається з пошкодження ендотелію, підвищуючи його проникливість для ліпідів та клітин запалення та порушуючи захисну функцію щодо утворення тромбів [365]. Механізми атерогенезу досі залишаються невизначеними, але гіпотеза «відповідь на пошкодження» є найбільш прийнятою. Ураження ендотелію відбувається в багатьох клінічних ситуаціях: у осіб з дисліпідемією, гіпертонією, цукровим діабетом, курців, літніх людей та ін. Наслідком цього є місцеві або системні, тимчасові або стійкі порушення ендотеліальної функції. ЕД ініціює дифузію ліпідів та клітин запалення (моноцитів, Т-лімфоцитів) в субендотеліальний простір

[248]. Секреція цитокінів та факторів росту сприяє міграції клітин крізь інтиму, проліферації гладком'язових клітин та накопиченню колагену, моноцитів та інших білих клітин крові, утворюючи атерому. Більш розвинені АБ, навіть без суттєвого звуження просвіту коронарної артерії, можуть розірватися з утворенням коронарного тромбозу [159, 249]. Таким чином, ЕД відіграє важливу роль на всіх етапах атерогенезу та приймає активну участь у розвитку ГІМ.

ЕД передусім пов'язана із дефіцитом синтезу NO - найважливішого фактору у регуляції судинного тонуусу, захисних функцій судинної стінки, запалення та тромбоутворення. Ендотелій, що нормально функціонує, безперервно виробляє NO [24, 266, 400]. NO має ангіопротективні властивості, подавляє проліферацію гладкої мускулатури судин, попереджає патологічну перебудову судинної стінки (ремоделювання), прогресування атеросклерозу. NO також має антиоксидантну дію, пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, ендотеліально - лейкоцитарну взаємодію та міграцію моноцитів, є модулятором активності симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи [320].

Оксид азоту (NO) синтезується ендотеліальною NO – синтетазою, яка належить до родини оксидоредуктаз [129, 165]. На сьогодні описані три ізоформи NO - синтаз: нейрональна ізоформа (nNOS, NOS1), макрофагальна або індукцйбельна ізоформа (iNOS, NOS2) та ендотеліальна ізоформа (eNOS, NOS3) [252]. Ці ферменти тільки на 50 - 60 % гомологічні за своїм амінокислотним складом та кодуються різними генами, які знаходяться в різних хромосомах [237]. Ендотеліальна та нейрональна ізоформи є конституціональними різновидами ферменту, але індукцйбельна NO - синтетаза експресується в основному при запаленні або інфекційному процесі [128, 395]. При серцево - судинних захворюваннях, як правило, спостерігається зниження синтезу NO, що може бути обумовлено порушенням експресії або транскрипції гена eNOS, зниженням доступності

L - аргініну для eNOS, пришвидшеним метаболізмом NO при підвищеному утворенні вільних радикалів або їх комбінацією [162, 283].

1.2.2 Генетичні поліморфізми гена ендотеліальної NO синтетази: клінічне та фармакогенетичне значення

Новий поштовх дослідженням ролі eNOS в патогенезі серцево-судинної патології надали можливості генетичного аналізу, а саме з'ясування послідовності нуклеотидів у гені eNOS та встановлення декількох варіантів генетичного поліморфізму цього гена [7, 286, 323]. Ген eNOS, розташований на довгому плечі 7-ї хромосоми (7q35–36), містить 26 екзонів і 25 інтронів та кодує білок молекулярною масою 135 кД, який включає 1203 амінокислоти [323]. Ген eNOS відіграє важливу роль у фізіології та патології серцево-судинної системи. Оскільки доступність NO регулюється в першу чергу на рівні синтезу, ген, що кодує eNOS, викликає цікавість як можливий причинний фактор для розвитку багатьох серцево-судинних захворювань [64]. Популяційні генетичні дослідження, проведені в різних регіонах світу, вказують на певний взаємозв'язок між наявністю тих чи інших алелів в геномі та схильністю до ІХС, артеріальної гіпертензії, порушень мозкового кровообігу та інших серцево-судинних захворювань [434, 441, 451].

Описані різноманітні мононуклеотидні, тандемні, мікросателітні та вставні поліморфізми гена eNOS, більшість з яких вивчалися у якості можливих факторів ризику серцево-судинних захворювань [7, 372]. Найбільш значимими з цієї точки зору виявилися 2 мононуклеотидних поліморфізми 7-го екзону G⁸⁹⁴→T (rs1799983) та промотору гена eNOS T⁻⁷⁸⁶→C (rs2070744), а також тандемний поліморфізм 4-го інтрону 4b/a (rs869109213) [125, 443]. Зважаючи на те, що поліморфізм 7-го екзону – це єдиний з трьох вказаних, який супроводжується заміною однієї амінокислоти (глутаміну) на іншу (аспарагін) в положенні 298 білка eNOS, цей поліморфізм іноді описують як Glu298Asp. Навіть сьогодні не до кінця з'ясованою лишається роль інтронів будь-яких генів, в тому числі гена eNOS

[303, 375]. Відомо, що вони представляють ділянку ДНК, яка на відміну від екзонів, не містить інформації про послідовність амінокислот білка. Ці ділянки видаляються з транскрибованої з них РНК в процесі сплайсингу. Вважається, що інтрони можуть виконувати регулюючу функцію, в тому числі впливати на швидкість та стабільність сплайсингу. У 4-му інтроні гену eNOS описано варіабельну кількість тандемних повторів 27 нуклеотидів. Кількість останніх може становити три (4d алель), чотири (4a алель), п'ять (4b алель) або шість (4c алель) [405]. Однак, 4d та 4c алельні варіанти зустрічаються дуже рідко. Тому найбільше значення має 4b/4a поліморфізм 4-го інтрону гена eNOS.

Для того щоб відбулася транскрипція, фермент, що синтезує РНК (РНК-полімераза), повинен прикріпитися до ДНК поруч з геном. Саме для цього слугують промотори генів [126]. Вони містять специфічні послідовності ДНК, які забезпечують зв'язування з РНК-полімеразою та білками - факторами транскрипції, які рекрутують РНК-полімерази. Таким чином, промотори генів не впливають на послідовність амінокислот у молекулі білка, але ініціюють транскрипцію і тому регулюють швидкість синтезу того чи іншого білка. Поліморфізм T⁻⁷⁸⁶→C розташований у промоторній області гена eNOS. У осіб з наявністю мінорного -786C алеля в промоторі відмічали нижчі рівні мРНК eNOS та виявлені нижчі рівні нітритів/ нітратів у сироватці крові [307]. Ці ефекти пов'язують з одним із факторів транскрипції - реплікаційним білком A1, який зв'язується з промотором гена eNOS з більш високою спорідненістю у присутності мутації - 786C та блокує транскрипцію гена eNOS [299].

Наявність поліморфізму промотора обумовлює недостатню активність гена eNOS, що було показано у ряді функціональних досліджень [372]. За даними японських дослідників у людей із T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізмом відмічали підвищення базального тонуусу коронарних артерій та більш виражену їх відповідь на введення аденозину та ізосорбіда, що свідчить про зменшення синтезу NO в ендотеліальних клітинах [448]. У роботі Erbs S. та співавт.

введення АХ супроводжувалося меншим розширенням коронарної або грудної артерії та меншими змінами швидкості кровотоку (за даними доплерівського дослідження) у носіїв патологічних варіантів промотору ($T^{-786} \rightarrow C$) та 7-го екзону ($G^{894} \rightarrow T$) на 44 % та 26 % порівняно з носіями домінантного алеля [148].

У ряді досліджень оцінювали зв'язок між поліморфізмами гена eNOS та розвитком серцево-судинної патології – ІХС, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, серцевої недостатності, інсульту та інших, а також значення цих поліморфізмів для розвитку ускладненого перебігу цих захворювань [37, 84, 137, 149, 192 - 193, 434]. Результати цих досліджень були неоднозначні, залежали від патології, раси, етнічного складу обстежуваних.

В 2014 році проведений мета-аналіз 24 досліджень, який включив 6192 хворих з ІХС та 9281 осіб з групи контролю. Результати мета-аналізу демонструють, що наявність – 786С алелю у генотипі може збільшити ризик розвитку ІХС. У всіх шести генетичних моделях були знайдені достовірні зв'язки між поліморфізмом промотора гена eNOS $T^{-786} \rightarrow C$ та ризиком ІХС: в домінантній моделі (C/C + T/C проти T/T) – ВШ = 1,45 (95% ДІ = 1,27-1,65), в рецесивній моделі (C/C проти T/C + T/T) - ВШ = 1,37 (95% ДІ = 1,20-1,56), при порівнянні гомозигот (C/C проти T/T) - ВШ = 1,64 (95% ДІ = 1,31–2,04), при порівнянні гетерозигот (T/C проти T/T) - ВШ = 1,39 (95% ДІ = 1,23–1,57); (C/C проти T/C) - ВШ = 1,20 (95% ДІ = 1,04–1,37) та при порівнянні алелів (C проти T) - ВШ = 1,35 (95% ДІ = 1,21-1,50) [254]. Частина даних, які знайшли відображення в дисертаційній роботі, увійшли до цього мета-аналізу [139].

В українській популяції паралельно з нашими дослідженнями [8, 9, 25, 28, 37, 40, 139] було показано значення $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізму промотора для розвитку ІХС, ГКС [57], атеросклерозу периферичних артерій [60] та серцевої недостатності [2, 3]. Хворі з наявністю поліморфізму мали більшу кількість ускладнень протягом тривалого спостереження.

У іншому мета-аналізі (8229 пацієнтів з ГІМ проти 12839 осіб з групи контролю) виявили зв'язок між поліморфізмом 7-го екзону $G^{894} \rightarrow T$ та ризиком ГІМ: ВШ = 1,41 (95% ДІ = 1.08–1.84; $p = 0,012$) для гомозиготної генетичної моделі, ВШ = 1,12 (95% ДІ = 1.00–1.25; $p = 0,054$) для гетерозиготної генетичної моделі, ВШ = 1,35 (95% ДІ = 1.06–1.70; $p = 0,014$) для рецесивної генетичної моделі та ВШ = 1,18 (95% ДІ = 1.04–1.34; $p = 0,009$) для домінантної генетичної моделі. Подальший аналіз показав, що поліморфізм eNOS $G^{894} \rightarrow T$ був пов'язаний з ІМ тільки серед мешканців Азії ($p < 0,05$), такий зв'язок не був підтверджений для неазійської підгрупи ($p > 0,05$) [264].

Поліморфізм 4-го інтрону гена eNOS (4b/a) був суттєво пов'язаний з розвитком ІХС у трьох генетичних моделях: домінантна модель – ВШ = 1.18 (95% ДІ = 1.06–1.33), порівняння гомозигот – ВШ = 1.47 (95% ДІ = 1.16–1.87) та порівняння гетерозигот – ВШ = 1.14 (95% ДІ = 1.02–1.27). Дані мета-аналізу свідчать, що поліморфізм eNOS 4b/a може бути фактором ризику ІХС, але в основному в африканській популяції. Для європейців зв'язок був сумнівним [444].

В подальшій розробці теми особливий інтерес викликає комплексне дослідження порушень ендотеліальної функції, перебігу госпітального періоду захворювання та оцінка результатів тривалого спостереження за хворими з ГІМ в залежності від генотипів гену eNOS, особливо $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізму промотора, що дозволить визначити нові патогенетичні механізми у розвитку ГІМ та його можливих ускладнень. Окреме значення має фармакогенетична оцінка ефективності сучасної медикаментозної терапії в умовах генетично-обумовленої недостатності NO у хворих на ГІМ.

Окрім впливу на тонус судинної стінки, процеси запалення та прооксидантного стресу, однією з важливих функцій ендотелію є контроль гемокоагуляції та фібринолізу. NO-залежне вивільнення ендогенного тканинного активатора плазміногену було показано в експериментальних роботах [417]. NO також пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів та

підвищує рівень тромбомодуліну, який блокує утворення фібриногену з фібрину [76, 124]. Всі ці факти можуть вплинути на ефективність тромболітичної терапії у пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS, втім, робіт, присвячених цьому питанню, в доступній літературі не було виявлено.

Значною мірою позитивні ефекти статинів реалізуються за рахунок впливу на функцію ендотелію: метаболізм NO, експресію гена eNOS, кількість і активність ендотеліальних клітин попередників, вираженість системного запалення та оксидативного стресу [129]. Статини можуть регулювати активність eNOS на рівні транскрипції та посттранскрипції гена. Дослідження показали, що флувастатин та аторвастатин можуть підвищувати транскрипційну активність гена eNOS [379]. Статини блокують реплікаційний білок A1, який гальмує транскрипційну активність гена eNOS, що особливо важливо у осіб з -786CC генотипом промотора [236]. Статини також збільшують стабільність мРНК після транскрипції гена eNOS. Підвищення рівня циркулюючих похідних оксиду азоту (нітритів та нітратів) відмічали після призначення статинів незалежно від генотипу, але відносний приріст їх рівня був більшим у носіїв C-алеля в генотипі [323]. Подібні ефекти спостерігали у пацієнтів з гіпертонією, дисліпідемією та у жінок з ожирінням [79, 225]. При цьому позитивні ефекти статинів не зменшувалися після досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ та спостерігалися на фоні прийому препаратів протягом тривалого часу [125]. Дані літератури свідчать про те, що позитивний ефект статинів відносно корекції синтезу NO в більшій мірі відмічається у пацієнтів з наявністю мінорного -786C алеля промотору гену eNOS. Але наскільки повно та швидко реалізуються ці ефекти у пацієнтів з ГІМ, чи є вони дозозалежними та чи вплинуть на клінічний перебіг ГІМ лишається невідомим.

Особливий інтерес з нашого погляду викликає фармакогенетична оцінка ефективності терапії статинами та тромболітичної терапії в залежності від поліморфізму промотора гена eNOS у пацієнтів з ГІМ.

1.2.3 Проба з потокозалежною вазодилатацією плечової артерії як метод оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції

На сьогодні розроблено досить багато методів для оцінки функції ендотелію (рис. 1). Кожен з цих методів має свої недоліки та переваги, втім в їх основу покладений єдиний принцип: здорові артерії (будь то коронарні чи плечові) відповідають розширенням на реактивну гіперемію (потік - залежна вазодилатація) чи інтра-артеріальне введення ендотелій - залежних вазодилатуючих речовин (АХ, брадикінін чи серотонін), що обумовлено вивільненням окису азоту та/або інших вазодилатуючих речовин з ендотеліальних клітин [66, 155].

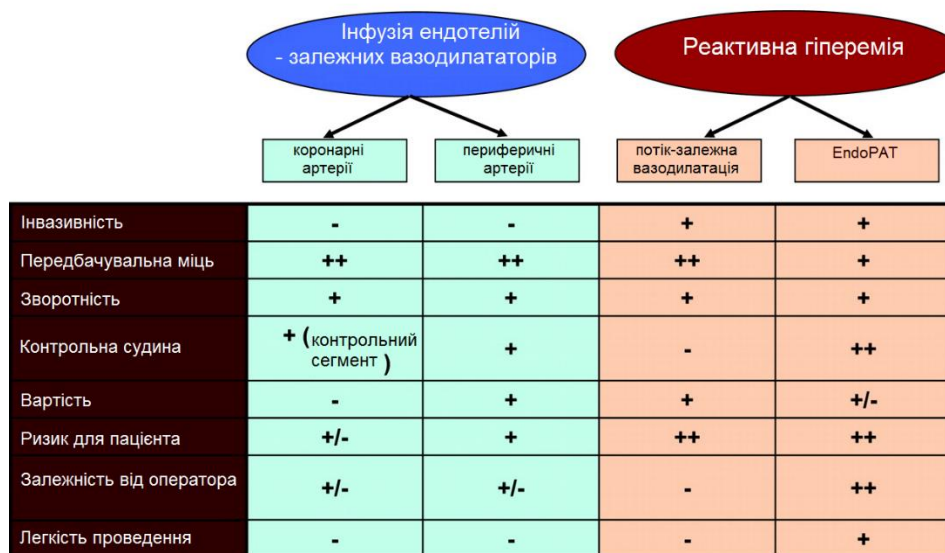


Рисунок 1 – Сучасні методи оцінки функції ендотелію (модифіковано Flammer AJ, et al. Circulation. 2012 [154])

В умовах патології подібна ендотелій - залежна вазодилатація знижена або взагалі відсутня. Втім, реакція на різні судинні проби обумовлена не тільки функціональним статусом магістральних артерій, але й станом артерій резистивного типу на рівні мікроциркуляції [66, 81].

Останнім часом проба з потік - залежною вазодилатацією (ППЗВ) плечової артерії завдяки своїй неінвазивності стала одним з найбільш уживаних методів для визначення ендотеліальної функції [404].

Позитивними характеристиками цього методу є його значна передбачувальна цінність, легкість проведення в динаміці, відносно низька вартість та відсутність додаткового ризику для пацієнта [402]. Серед основних недоліків проби можна виділити необхідність ретельної підготовки пацієнта та залежність від оператора [116, 181, 288]. ППЗВ визначає здатність артерій відповідати вивільненням ендотеліального NO під час реактивної гіперемії (потік залежне вивільнення) після 5 - хвилинної оклюзії плечової артерії манжетою для вимірювання артеріального тиску. Вперше *in vivo* ця проба була використана Celermajer D.S., Deanfield J.E. та співавт. [113]. Пізніше було показано, що зміни діаметру плечової артерії під час проведення цієї проби реалізуються в основному за рахунок NO - залежних механізмів [207, 250], хоча інші вазодилатуючі механізми також можуть приймати участь [334]. ППЗВ є непрямим методом оцінки вивільнення NO ендотелієм у відповідь на транзиторні порушення кровотоку [447]. Залежність вазодилатації від NO була продемонстрована у дослідженнях з внутрішньоартеріальною інфузією специфічного інгібітору eNOS NG-монометил-L-аргініну (L-NMMA), який суттєво зменшував розширення артерій у відповідь на проведення проби [140, 176].

Вважається, що існує пряма кореляція між величиною дилатації плечової артерії у відповідь на ППЗВ та станом ендотеліальної функції [99]. Порушення потокозалежної вазодилатації (ПЗВ) є одним із ранніх, але оборотних проявів судинної патології, що свідчить про ушкодження ендотелію та може використовуватися як фактор ризику серцево-судинних ускладнень навіть за відсутності атеросклеротичного ураження. Але у пацієнтів з підтвердженою ІХС цей метод також має суттєве прогностичне значення. Вважається, що ППЗВ може використовуватися для оцінки ефективності терапії пацієнтів, а покращення її результатів в процесі лікування вказує на зменшення серцево-судинного ризику [310, 402].

Сьогодні сприймається закономірним, що функціональний стан ендотелію периферичних артерій (плечова або променева), який визначається

при проведенні ППЗВ, відповідає функції ендотелію в коронарних судинах [78, 393]. Але дослідження, які підтвердили цей взаємозв'язок були проведені ще у середині 90-х років, при цьому кореляція між реакцією коронарних артерій на введення АХ та результатами ППЗВ на плечовій артерії була достовірною, але досить слабкою ($r=0,36$) [78]. Ці дані згодом було підтверджено і в іншому дослідженні, де коефіцієнт кореляції був також достовірним, але навіть нижчим ($r = 0,31$) [401]. В дослідженні Takase B. та співавт. були отримані кращі кореляційні зв'язки ($r= 0.78$) між розширенням коронарної та плечової артерій, але у цьому дослідженні була обстежена невелика кількість хворих та в якості вазодилатуючої речовини при проведенні інвазійного дослідження використовували аденозин (а не загальноприйнятий лібератор NO ацетилхолін), який як сильний вазодилататор міг самостійно спричиняти дилатацію коронарної артерії [393]. Сьогодні аденозин використовують для оцінки фракційного резерву кровотоку та ендотелійнезалежної мікроvasкулярної функції (резерв коронарного кровотоку). Тому, деякі автори піддавали сумніву відповідність результатів проб у коронарній та плечовій артеріях. Втім, за останній час суттєво змінилася технологія проведення ППЗВ, розроблені рекомендації щодо стандартизації проведення проби, які суттєво знизили кількість помилок та підвищили повторюваність результатів між різними дослідниками [403]. У нещодавньому дослідженні на сучасному обладнанні (з дотриманням сучасних рекомендацій щодо технології) була повторно проведена оцінка відповідності результатів ППЗВ на плечовій артерії реакції передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії на введення АХ. Автори показали сильну позитивну кореляцію між двома методами оцінки ендотеліальної функції ($r=0.77$, $p<0.0001$) [101].

Таким чином, ендотелій-залежна вазодилатація являє собою універсальну реакцію судинної системи конкретної особи, при цьому неінвазивна оцінка ПЗВ на плечовій артерії (у відповідності до існуючих рекомендацій) може вказувати на ступінь ЕД в коронарних артеріях [402]. На

підтвердження універсальності ендотелій-залежної реакції та компліментарності стандартизованих методів її визначення - результати іншого мета-аналізу. Matsuzawa Y та співавт. провели порівняння прогностичної значущості двох неінвазивних методів визначення ендотеліальної функції – ППЗВ на брахіальній артерії та визначення індексу реактивної гіперемії методом периферичної артеріальної тонометрії [291]. Було проаналізовано 35 досліджень (17 280 пацієнтів), в яких проводили ППЗВ, та 6 досліджень (1620 пацієнтів), де для оцінки ЕД визначали індекс реактивної гіперемії. Обидва функціональних тести передбачали розвиток серцево-судинних ускладнень. Збільшення на кожний 1 % приросту плечової артерії при проведенні ППЗВ знижувало ризик серцево-судинних подій на 12 % (ВР 0,88; 95 % ДІ 0,84-0,91, $p < 0,001$), відповідно збільшення натурального логарифму індексу реактивної гіперемії на 0.1 асоціювалося зі зниженням серцево-судинного ризику на 21 % (ВР 0,79; 95 % ДІ 0,71-0,87, $p < 0,001$). Дослідники зробили висновок, що прогностична значимість обох методів дослідження є однаковою, але для відповіді на питання чи є вона незалежною один від іншого потрібно проведення додаткових досліджень [291].

Таким чином, ППЗВ при її проведенні з дотриманням сучасних рекомендацій та на сучасному ультразвуковому обладнанні добре характеризує стан ендотеліальної функції хворого, має велику доказову базу щодо своєї прогностичної значущості у пацієнтів зі стабільними формами ІХС, факторами ризику та у умовно здорових осіб [402]. Тому у дослідженні для оцінки функції ендотелію у пацієнтів з ГІМ використовували проведення ППЗВ на плечовій артерії.

Аналіз літератури показує, що роль ЕД у розвитку ГІМ зараз активно вивчається та певні результати вже отримані. В дослідженні Díez-Delhoyo F. та співавт. було обстежено 84 хворих з ГІМпСТ та багатосудинним ураженням коронарних артерій [136]. Під час первинного коронарного втручання після реваскуляризації ІЮКА автори проводили функціональні

дослідження в ураженій атеросклерозом коронарній артерії, яка не була причиною ГІМ. Оцінювали: 1. ендотелійзалежну функцію епікардіальної артерії у відповідь на введення АХ; 2. функціональну значимість стенозу епікардіальної артерії (фракційний резерв кровотоку - FFR) та ендотелійнезалежну мікроvasкулярну функцію (резерв коронарного кровотоку та індекс мікросудинної резистентності) у відповідь на введення аденозину; 3. ендотелійзалежну мікроvasкулярну функцію (ендотелійзалежний резерв коронарного кровотоку) у відповідь на введення АХ. За результатами дослідження відсутність функціональних порушень виявили лише у 6 (7,1%) пацієнтів. Макросудинна ЕД була присутня у 60 % пацієнтів; фракційний резерв кровотоку $\leq 0,8$, резерв коронарного кровотоку < 2 та індекс мікросудинної резистентності > 25 були виявлені у 34 %, 37 % та 28 % хворих, відповідно. Мікросудинна ЕД (ендотелійзалежний резерв коронарного кровотоку $< 1,5$) спостерігалася у 44 % пацієнтів. Дане дослідження із застосуванням інвазійних методів діагностики підтвердило, що ЕД спостерігається більше ніж у половини пацієнтів з ГІМ, при цьому оцінку функції ендотелію проводили не в ІЮКА, що вказує на системний характер порушень.

В іншому дослідженні обстежено 330 пацієнтів з ГКС, яким проводили інтервенційні коронарні втручання з метою реваскуляризації [329]. ЕД, яку визначали на підставі вимірювання індексу реактивної гіперемії, діагностували у 198 (60,0 %) хворих. У цьому дослідженні незалежними предикторами великих серцево-судинних (СС) подій (СС смерть/ ІМ/ інсульт) протягом 19 місяців спостереження були ступінь ризику за шкалою GRACE (ВР 1,48; 95 % ДІ 1,07-2,06, $p=0,018$), індекс реактивної гіперемії (ВР 0,25; 95 % ДІ 0,12-0,52, $p<0,001$) та кількість уражених коронарних судин (ВР 1,51; 95 % ДІ 1,10-2,07, $p=0,010$). Автори зробили висновок, що визначення ЕД у пацієнтів з ГКС покращує (додатково до шкали GRACE) оцінку ризику несприятливих серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження.

Порушення ендотеліальної функції (ППЗВ < 1,9 %) на першу добу від госпіталізації в стаціонар також було незалежним предиктором СС подій (СС смерть/ ІМ/ інсульт/ нестабільна стенокардія) протягом одного року спостереження (ВР 3,0; 95 % ДІ 1,1 – 8,0, $p = 0,025$) у пацієнтів з ГКС без елевації ST [212]. Wang X. та співавт. обстежили 101 пацієнта з ГІМпST, яким проводили первинне коронарне втручання. ПЗВ була незалежним фактором ризику ускладнень протягом року спостереження (ВР 0,7; 95 % ДІ 0,6-0,9, $p=0,001$) поряд із фракцією викиду ЛШ та супутнім цукровим діабетом [429]. В роботі голландських вчених у реваскуляризованих пацієнтів з ГІМпST також спостерігали значне погіршення функції ендотелію протягом 12 місяців після ГІМ. ЕД зберігалася незважаючи на покращення основних факторів ризику на фоні сучасного лікування [211]. У нещодавньому дослідженні Horikoshi T. та співавт. було обстежено 50 пацієнтів з переднім ГІМпST, у яких провели своєчасну реваскуляризацію передньої міжшлуночкової гілки лівої коронарної артерії [195]. Всім пацієнтам оцінювали розміри АБ (внутрішньокоронарне ультразвукове дослідження) та ступінь ЕД (проба з АХ) через 2 тижні та 6 міс. після ГІМ. Виявлено, що персистуюча ЕД була єдиним незалежним фактором ризику прогресування атеросклерозу після перенесеного ГІМ.

В деяких роботах оцінювали значення ЕД для розвитку реперфузійного ураження міокарда, післяінфарктної дисфункції ЛШ та серцевої недостатності. Так, в роботі Манчурова В.Н. та співавт. ЕД у пацієнтів з ГІМпST асоціювала з достовірним збільшенням частоти ускладнень госпітального періоду та виникненням серцевої недостатності протягом тривалого спостереження, що автори пов'язували зі збільшенням реперфузійного ушкодження міокарда [284]. Навпаки, Levi Y. та співавт. не знайшли різниці у вираженості ЕД (індекс реактивної гіперемії) серед пацієнтів з розвитком та без розвитку по-reflow [246]. Втім, у даному дослідженні обстежено тільки 30 пацієнтів, тому відсутність розбіжностей можна пояснити недостатньою кількістю обстежених хворих.

Останнім часом виявлені і вивчаються деякі нові аспекти ППЗВ. Проведення ППЗВ дозволяє не тільки вимірювати ендотелій - залежну функцію магістральних судин (в яких і проводяться вимірювання). Результати проби в значній мірі залежать від стану мікроциркуляторного русла, так як реактивна гіперемія та напруження зсуву в значній мірі залежать від загального опору, величину якого визначають артерії м'язового типу [298, 393]. Це, навіть, дещо розширює можливості проби у пацієнтів з ГІМ та надає додаткові переваги у з'ясування механізмів розвитку реперфузійних ускладнень. Втім, до цього часу значення ЕД у розвитку ГІМ ще вивчено недостатньо, в повній мірі не проведена оцінка її ролі у розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного пошкодження міокарда, не визначена прогностична значущість для розвитку подальших СС подій в умовах сучасної терапії. Окреме значення має можливість розробки нових патогенетично - обґрунтованих підходів для лікування хворих на ГІМ на основі вивчення особливостей ендотеліальної функції у цих пацієнтів в різних клінічних ситуаціях.

1.2.4 Лабораторні методи оцінки ендотеліальної дисфункції

Окрім інструментальних методів використовують також визначення ряду сироваткових біомаркерів, які відображають стан ендотеліальної функції.

Ендотелій відіграє ключову роль у транспорті інших типів клітин та метаболічних субстратів між кров'ю і тканинами та, у взаємодії з імунною системою, приймає участь у реалізації захисних функцій організму. Активація клітин ендотелію прозапальними стимулами (бактеріальні ендотоксини, інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин, С-реактивний білок, окислені ЛПНЩ, тощо) або на фоні порушення гемодинаміки призводить до експресії на їх поверхні молекул адгезії, що вважається раннім маркером ендотеліального пошкодження та системного запалення [82].

Трансендотеліальна міграція лейкоцитів регулюється розчинними молекулами адгезії, такими як ICAM-1, VCAM-1 та E-селектин.

E-селектин відноситься до молекул клітинної адгезії та виробляється ендотеліальними клітинами при запальному ушкодженні тканини, наприклад, при інфікуванні, що сприяє залученню нейтрофілів з циркулюючої крові до міста ураження та опосередковує їх прикріплення до ендотелію [414]. В стабільному стані E-селектин знаходиться в незначній кількості на поверхні ендотеліальних клітин. При стимуляції ендотелію цитокінами $\text{TNF}\alpha$, IL-1 або деякими продуктами бактеріального розпаду, які активують фактор транскрипції NF- κB , E-селектин виробляється у великій кількості і експресується майже виключно на поверхні ендотеліоцитів [191]. Підвищення експресії E-селектину запускає подальше пошкодження ендотелію, приводячи до прогресування атеросклерозу і розвитку СС захворювань [107]. В даний час є протилежні думки щодо ролі E-селектину в розвитку та прогресуванні стабільних форм ІХС [347, 388, 461]. При ГІМ роль цієї молекули адгезії також вивчена недостатньо. Вважається, що E-селектин приймає активну участь у розвитку реперфузійного пошкодження міокарда в умовах ішемії/реперфузії [77, 315].

CD40- ліганд є глікопротеїном з родини факторів некрозу пухлин. Основним джерелом розчинної форми CD40 ліганду (pCD40L) у крові є активовані тромбоцити, тому цей маркер є одночасно фактором запалення та тромбоутворення [328]. Після активації тромбоцити негайно експресують CD40L, який спонукає ендотеліальні клітини до секреції хемокінів та експресії молекул адгезії, що сприяє залученню лейкоцитів у місце пошкодження. CD40L може швидко вивільнитися з мембрани тромбоцитів у вигляді розчинної форми. Обидві форми мають протромботичну та прозапальну дію, посилюючи активацію та агрегацію тромбоцитів, а також взаємодію тромбоцитів з лейкоцитами та лейкоцитів з клітинами ендотелію. CD40L також сприяє вивільненню активних форм кисню та азоту із стимульованих тромбоцитів [114]. Таким чином, система активації CD40L

сприяє хронічному запальному стану в судинній стінці, сприяючи розвитку ЕД, атерогенезу та його ускладнень [328]. У пацієнтів з ГІМпСТ підвищення рівня pCD40L асоціюється з розвитком синдрому невідновленого кровотоку після проведення первинного ЧКВ [397], більшою зоною некрозу міокарда та більшою кількістю ускладнень (в тому числі смерті) у післяінфарктному періоді [351, 449].

Мієлопероксидаза (МПО) – це фермент з сімейства гемпероксидази, що виділяється з активованих нейтрофілів, моноцитів, тканинних макрофагів та каталізує утворення активних форм кисню та вільних радикалів [82]. Крім участі у захисті від інфекцій, МПО приймає участь у виникненні та прогресуванні атеросклерозу [343]. Фермент може зв'язуватися з глікозаміногліканами судинної стінки і погіршувати вивільнення NO, що є причиною локальних порушень ендотеліальної функції [67]. МПО призводить до формування високо реактивних прооксидантів (в присутності перекису водню МПО призводить до утворення гіпохлорит-аніону), які окислюють ліпіди та білки, що збільшує ризик розвитку атеросклерозу. Дані літератури свідчать про те, що рівень МПО може передбачати розвиток ЕД та ІХС. Низькі рівні МПО та певні специфічні поліморфізми гену МПО, які пов'язані зі зниженням концентрації чи активності ферменту, асоціювалися зі зниженням ризику ІХС [413]. Хоча окислювальний стрес може сприяти ЕД за допомогою численних механізмів, основний шлях включає зменшення біодоступності NO. За певних обставин хронічне вироблення активних форм кисню може перевищувати антиоксидантну здатність, що призводить до збільшення окислених біомолекул та супутнього пошкодження тканин. Докази свідчать, що окислювальний стрес відіграє центральну роль в атерогенезі, ймовірно, через розвиток та прогресування ЕД [135]. Крім цього, МПО взаємодіє з тромбоцитами і активує їх набагато сильніше, ніж класичні активатори [221].

Останнім часом з'ясовано, що нейтрофільні гранулоцити приймають активну участь у процесах тромбоутворення, в тому числі при розвитку ГІМ.

У відповідь на неспецифічну стимуляцію (антигени, прозапальні цитокіни, активовані тромбоцити та ін.) ці клітини здатні утворювати нейтрофільні позаклітинні пастки (Neutrophil Extracellular Traps) - явище, яке в літературі отримало назву нетозу [235]. Ці пастки мають складну структуру з ядерного хроматину (ниток ДНК) та білків ядерного (гістони), гранулярного (МПО, еластаза та ін.) та цитозольного походження. В цю сітку з ниток ДНК, як у павутиння, можуть потрапляти тромбоцити та інші формені елементи крові, що може призводити до порушення кровотоку на рівні мікроциркуляції (один з механізмів розвитку синдрому невідновленого кровотоку) [122, 220]. Такі мереживо-подібні структури були виявлені в атеросклеротичних ураженнях та артеріальних тромбах, що вказує на активну участь нейтрофілів в процесі атерогенезу. Показано, що позаклітинні пастки нейтрофілів активують ендотеліальні клітини та тромбоцити. МПО, як один з білків гранулярного походження, є також маркером активації нейтрофілів.

У пацієнтів з ГКС рівень МПО був одним із найбільш ранніх маркерів розвитку некрозу міокарда. Цікаво, що за даними оптичної когерентної томографії у пацієнтів з ГІМпСТ, хворі з ерозією АБ мали значно вищі рівні МПО, ніж пацієнти з розривом бляшки [396]. Високий рівень МПО при поступленні у хворих з ГІМ асоціювався з частішим розвитком синдрому невідновленого кровотоку після реваскуляризації міокарда [453], розвитком післяінфарктної дилатації (ПІД) ЛШ [387] та був незалежним маркером розвитку СС подій [222].

Ендотеліальний фактор росту судин (VEGF) – це сигнальний білок, який сприяє проліферації та міграції клітин ендотелію, збільшує проникність судин та приймає участь в ангіогенезі (ремоделювання судин, що існують) та васкулогенезі (утворення нових судин) [80]. Він виробляється різними типами клітин, включаючи ендотеліоцити. Гіпоксія є основним тригером для синтезу VEGF, але його вивільнення стимулюється також іншими факторами, такими як фактор некрозу пухлин альфа (ФНП α) та підвищення напруги зсуву. VEGF зв'язується з рецепторами з тирозинкіназою

активністю. Відомі три типи рецепторів VEGFR-1, VEGFR-2 та VEGFR-3, які можуть бути розчинними або зв'язаними з мембраною [239]. Важливе значення для реалізації антиішемічних властивостей має рецептор другого типу, який переважно експресується на ендотеліальних клітинах. NO стимулює продукцію VEGF, а VEGF, в свою чергу, підсилює синтез оксиду азоту, що створює петлю позитивного зворотного зв'язку для посилення перфузії пошкоджених або ішемізованих тканин [24, 286]. Хоча VEGF є дуже важливим фактором неореваскуляризації в умовах гіпоксії, його експресія (особливо гіперекспресія) може мати шкідливі наслідки [167, 463]. З ряду патологічних станів, пов'язаних із надмірною експресією VEGF, найбільш помітними є злоякісні новоутворення. У сучасних умовах деякі пухлини навіть лікують препаратами з анти-VEGF механізмом дії, але ці препарати збільшують кількість СС ускладнень тромботичного характеру [409]. Роль VEGF у пацієнтів з ГІМ вважається неоднозначною. Підвищення рівня VEGF після ГІМ має два піки. Якщо другий пік сприяє реваскуляризації [253], то перший - активує запалення та збільшує проникність судин [330]. Набряк міокарда спричинює колапс мікросудин [164], розвиток реперфузійних аритмій, оглушення міокарда та сприяє збільшенню зони некрозу та післяінфарктному ремоделюванню ЛШ [160]. Рівень цього фактору на першу добу у хворих з ГІМ корелює з рівнем кардіоспецифічних маркерів некрозу та є незалежним предиктором розвитку повторної ішемії міокарда та несприятливих СС подій [185]. Вищі рівні цього маркеру асоціювалися з розвитком МВО та дисфункцією ЛШ [164]. Втім, у деяких експериментальних роботах була показана ефективність застосування VEGF в терапії ГІМ [445].

Фактор фон Віллебранда (ФВБ) також є одним з лабораторних маркерів ЕД [285, 373]. Це глікопротеїн плазми крові, синтез та накопичення якого відбувається в основному в клітинах ендотелію (у меншій мірі тромбоцитах). Порушення функції ендотеліальних клітин (але не їх загибель) супроводжується вивільненням вмісту внутрішньоклітинних гранул та

підвищенням вмісту ФВБ у крові [146]. Тому вважається, що рівень цього маркера відображає ступінь ЕД у судинній системі в цілому, але не на локальному рівні. У ряді досліджень була доказана кореляція між рівнем ФВБ та ступенем дисфункції ендотелію, яка визначалася за результатами ППЗВ та електронної мікроскопії [152, 243]. ФВБ також приймає активну участь в процесах тромбоутворення. Він залучає тромбоцити до місць пошкодження судинної стінки або розриву АБ. Після конформаційних змін А2 домен ФВБ зв'язується з Іb глікопротеїновим рецептором тромбоцитів, що запускає процес тромбоутворення. Ця взаємодія є особливо міцною в місцях підвищеної напруги зсуву (місця біфуркації або звуження артерій, завихрення кровотоку) [457]. Завдяки своїй ролі в розвитку атеротромбозу ФВБ може одночасно розглядатися як маркер системного запалення, ЕД та тромбоутворення [70].

Деградація ФВБ відбувається за допомогою металопротеїнази ADAMTS13, яка розщеплює великий мультимерний комплекс ФВБ на менш активні мономери [142]. У експериментальних дослідженнях дефіцит цього ферменту асоціювався зі збільшенням реперфузійного ушкодження та величини інфаркту міокарда [133, 163]. В клінічних дослідженнях підвищення рівня ФВБ у пацієнтів з ГКС асоціювалося із збільшенням СС подій та смерті [384, 412]. Високий рівень ФВБ та зниження рівня металопротеїнази ADAMTS13 були також незалежними предикторами розвитку синдрому no-reflow, реперфузійного пошкодження міокарда та інтраміокардіальної геморагії [142, 327].

Таким чином, більшість маркерів, які використовуються для оцінки ступеня ЕД, характеризують також вираженість системного запалення та схильність хворого до тромбоутворення, вказуючи на тісний взаємозв'язок цих процесів у розвитку ГІМ. Вже є певний досвід клінічного використання цих маркерів для прогнозування перебігу післяінфарктного періоду та розвитку ускладнень ГІМ, а також оцінки ефективності терапії, що проводиться. Втім, багато питань лишаються контроверсійними та

потребують уточнення. Особливий інтерес у подальшій розробці теми представляє вивчення рівня лабораторних маркерів ЕД в залежності від клініко-генетичних особливостей пацієнтів з ГІМ, їх зв'язок з інструментальними показниками стану ендотелію, а також оцінка динаміки на фоні сучасного лікування.

Аналіз літератури свідчить про важливу роль ендотелію у регуляції роботи мікроциркуляторного кровопостачання міокарда та можливу роль ЕД у розвитку синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда після реваскуляризації ІОКА у пацієнтів з ГІМ. Враховуючи високу актуальність та практичну значимість цієї теми їй присвячений окремий розділ у огляді літератури та у дисертаційній роботі.

1.3 Синдром невідновленого кровотоку та реперфузійне ураження міокарда у хворих на ГІМ: актуальність, фактори ризику, роль ендотеліальної дисфункції у розвитку, можливості попередження та лікування

Навіть при умові своєчасної реваскуляризації, частина пацієнтів з ГІМ має несприятливий прогноз щодо розвитку ПІД, дисфункції ЛШ та серцевої недостатності. Частіше за все це обумовлено недостатнім відновленням кровообігу на рівні мікроциркуляції після відкриття ІОКА та реперфузійним ушкодженням міокарда. Наявність поганої міокардіальної перфузії при повному відновленні прохідності коронарної артерії отримала назву синдрому «невідновленого кровотоку» або no-reflow [106]. У клінічних дослідженнях розвиток цього синдрому асоціюється з підвищеним ризиком кардіогенного шоку, рецидиву ІМ та смерті [134, 331, 332, 366]. Вперше синдром невідновленого кровотоку був описаний Krug A. та співавт. в 1966 році [231]. Пізніше в експериментальних дослідженнях виявили, що збільшення тривалості ішемії погіршує перфузію після відновлення кровотоку та призводить до пошкодження мікроциркуляції [219]. Наслідком є збільшення зони ушкодженого міокарда за рахунок гибелі кардіоміоцитів,

які перебували у стані оглушення (так звана сіра зона інфаркту). З іншого боку, в результаті реперфузійного ураження, ЕД та мікротромбоемболізації погіршується проникнення макрофагів у зону інфаркту, що призводить до уповільнення та порушення процесів репарації та стає причиною післяінфарктного ремоделювання [359]. Розмір інфаркту визначає прогноз пацієнтів та асоціюється з кількістю клінічних ускладнень та рівнем серцево-судинної смерті. Ангіографічні ознаки синдрому no-reflow вперше були описані Bates E.R. та співавт. як уповільнення антеградного пасажу контрастної речовини в реваскуляризованій коронарній артерії [86]. Втім, перший опис синдрому у пацієнта з ГІМ проведений тільки через 10 років Feld S. та співавт [151].

Вважається, що синдром no-reflow є мультифакторіальним за своєю природою, але можна виділити 4 основних механізми його розвитку, участь кожного з яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку ГКС до проведення реваскуляризації. До цих механізмів відносять: (1) ішемічне, (2) реперфузійне пошкодження на рівні мікроциркуляції, (3) дистальну емболізацію мікросудин уламками зруйнованого в епікардіальній артерії тромбу та (4) індивідуальну чутливість мікроциркуляції до пошкодження, яка характеризує генетичну та/або набуту схильність до розвитку цього синдрому [69]. На морфологічному рівні синдром невідновленого кровотоку обумовлений розвитком мікроваскулярної обструкції (МВО) [223].

Можливо виділити два основних компоненти у розвитку синдрому невідновленого кровотоку: структурний та функціональний. Структурний компонент обумовлений, як правило, незворотнім ушкодженням мікроциркуляції (втрата цілісності капілярів або повна obturaція їх просвіту за рахунок набряку ендотеліоцитів зсередини та набряку периваскулярного простору ззовні). Функціональний компонент обумовлений спазмом, мікротромбоемболізацією, реперфузійним пошкодженням ендотеліоцитів, утворенням лейкоцитарно-тромбоцитарних агрегатів, запаленням та

нейрогуморальною активацією. Функціональний компонент може бути частково відновлений. Важливу роль у розвитку функціонального компоненту має системний та локальний стан ендотеліальної функції [284, 346, 368]. На локальному рівні велика кількість вільних радикалів, які утворюються під час реперфузії мають негативний вплив на ендотеліальну функцію [450]. Підтвердженням ролі системної ЕД є частіший розвиток синдрому у пацієнтів з відомими факторами ризику ЕД (цукровий діабет [326, 377], паління [180], артеріальна гіпертонія [110], дисліпідемія [356], тощо), а також ефективність дистанційного ішемічного кондиціювання (ДІК) у попередженні реперфузійного пошкодження коронарної мікроваскуляції та синдрому no-reflow [131] (детальніше механізми ДІК будуть розглянуті при обговоренні реперфузійного пошкодження міокарда). Поліморфізм гена eNOS був незалежним предиктором синдрому slow/no-reflow [318].

Попередження синдрому невідновленого кровотоку є однією з основних задач сучасної кардіології, вирішення якої суттєво покращить результати лікування хворих з ГІМ. Втім, синдром no-reflow лишається несподівано рефрактерним до лікування [120]. Хоча фактори його ризику добре відомі (великий тромб у коронарній артерії; первинне ЧКВ, як таке; тривалий час ішемії міокарда), все ще немає ефективних методів його попередження та лікування. Застосування блокаторів Пб/Ша глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів та вазодилаторів не доказало своєї ефективності у декількох багатоцентрових рандомізованих та обсерваційних дослідженнях [150, 234].

Найефективнішим методом профілактики на сьогодні лишається своєчасна доставка хворих в реперфузійні центри та негайне проведення реваскуляризації міокарда. Тому інформування населення щодо симптомів ГКС та важливості своєчасного звернення за медичною допомогою, створення мережі реперфузійних центрів та чітке розуміння логістики транспортування цих хворих на різних етапах медичної допомоги можуть суттєво зменшити вірогідність його розвитку. Втім, навіть в умовах

найдосконалішої роботи системи реперфузійної допомоги частина хворих поступає в стаціонар не своєчасно, а проведення реваскуляризації у рекомендований термін не гарантує від розвитку синдрому no-reflow.

Одним із підходів до попередження синдрому no-reflow є раннє застосування статинів, які мають позитивний вплив на функцію ендотелію та ряд інших плейотропних ефектів (антитромбоцитарний, протизапальний, антиоксидантний та ін.). Ефективність статинів для профілактики no-reflow була показана у декількох дослідженнях. Одним із перших було дослідження Iwakura K. та співавт., в якому обстежили 293 пацієнти з ГКС, яким проводили інтервенційне коронарне втручання [203]. Синдром no-reflow діагностували за допомогою контрастної ехокардіографії. Пацієнти, які на постійній основі приймали статини до розвитку ГКС, мали суттєво меншу вірогідність розвитку синдрому no-reflow після коронарного втручання (9,1% у групі статинів проти 34,6 в групі контролю, $p=0,003$), причому рівень холестерину на момент проведення інтервенції не впливав на частоту цього ускладнення. Автори також показали, що через майже 5 місяців спостереження пацієнти з групи статинів характеризувалися кращими показниками сегментарної скоротливості ЛШ, більшою ФВ та меншими розмірами ЛШ. У нещодавньому дослідженні García-Méndez R.C. та співавт. призначення аторвастатину у дозі 80 мг до проведення первинного коронарного втручання на фоні стандартної базисної терапії ГІМпСТ дозволяло зменшити розвиток синдрому no-reflow з 63 до 27 %, $p \leq 0.0001$ [166]. При цьому пацієнти контрольної групи також приймали статини протягом госпітального періоду лікування, але препарати ініціювали після реваскуляризації. Призначення статинів до первинного ЧКВ було незалежним фактором у попередженні синдрому невідновленого кровотоку (ВР 0,34; 95 % ДІ 0,18-0,61, $p \leq 0,001$). У іншому дослідженні призначення аторвастатину в дозі 80 мг у пацієнтів з ГІМпСТ мало переваги перед дозою 40 мг (в обох групах початок терапії до реваскуляризації) щодо частоти реєстрації синдрому невідновленого кровотоку (13.56 % vs 25.42 %, $p < 0,05$)

та ускладнень протягом 12 міс. спостереження [247]. Мета-аналіз 6 рандомізованих досліджень (4991 пацієнтів) показав, що високі дози аторвастатину до проведення ЧКВ на фоні стандартної базисної терапії у пацієнтів з ГКС асоціювалися зі зниженням ймовірності повторних ІМ на 27 % (ВШ 0,73; 95 % ДІ 0,56–0,94, $p=0,015$), а у пацієнтів з ГІМпST призводили до зниження кількості великих СС ускладнень (СС смерть/ІМ/реваскуляризація) на 23 % (ВШ 0,67; 95 % ДІ 0,48–0,94, $p=0,022$) протягом 30 діб спостереження [277]. Зважаючи на те, що позитивний ефект аторвастатину в найбільшому дослідженні SECURE-PCI спостерігався лише у реваскуляризованих пацієнтів, можливо припустити, що частина успіху статинотерапії обумовлена саме позитивним впливом на функцію ендотелію та попередженням синдрому no-reflow [91].

Загальноприйнятою є концепція вторинного (щодо процесів в епікардіальних коронарних артеріях) пошкодження мікроциркуляції міокарда. Вважається, що припинення кровотоку в ІЮКА призводить спочатку до ішемічного та потім, після відновлення її прохідності, і до реперфузійного ушкодження на рівні мікроциркуляції, що доповнюється емболізацією артеріол та капілярів уламками зруйнованого у магістральній артерії тромбу. Але ця концепція не дозволяє в повній мірі пояснити різноманітність клінічних проявів (від відсутності скарг та стабільної стенокардії до розвитку ГКС) у пацієнтів з морфологічно зруйнованими АБ в епікардіальних артеріях або розвиток ГІМ у пацієнтів без гемодинамічних стенозів коронарних артерій [105, 280]. На сьогодні багато фактів свідчить про те, що порушення міокардіальної мікроциркуляції можуть передувати дестабілізації АБ і розвитку атеротромбозу та мають суттєву роль у патогенезі ГКС та розвитку синдрому «невідновленого» кровотоку. У ряді досліджень у пацієнтів з ГІМ було показано суттєве зменшення коронарного кровотоку (приблизно на 50 %) в коронарних артеріях, які не обумовлювали розвиток інфаркту [170]. Причому погіршення кровотоку спостерігалось як до, так і після відновлення магістрального кровотоку в ІЮКА в ході

первинного ЧКВ, що свідчить швидше на користь глобальних ніж локальних порушень міокардіальної мікроциркуляції [316, 389]. У пацієнтів без значимих стенозів коронарних артерій проведення проби з внутрішньокоронарним АХ дозволяло виявити групу з високим ризиком СС ускладнень (в тому числі ГКС) у майбутньому (знижений коронарний резерв), що свідчить про участь порушень мікроциркуляції та ЕД в патогенезі цих ускладнень [98, 423]. Такий самий зв'язок між зниженням коронарного резерву та збільшенням кількості перипроцедурних ускладнень та СС подій протягом тривалого спостереження було показано і для пацієнтів, яким проводили ЧКВ у зв'язку з наявністю значимого ураження коронарних артерій [65, 186]. Таким чином, мікроциркуляторна дисфункція, частково обумовлена порушеннями функції ендотелію, може передувати ГКС та мати значення для розвитку синдрому «невідновленого кровотоку» та подальших СС подій.

Ще одним ускладненням реваскуляризації є розвиток реперфузійного пошкодження міокарда, яке відбувається вже після відкриття ІЮКА, в наслідок процесів, які супроводжують відновлення кровотоку після тривалого періоду ішемії. В англійській літературі це явище частіше називають пошкодження в умовах ішемії/реперфузії, що більш точно відображає патогенетичні механізми його розвитку, так як частково в основі ураження міокарда лежить його ішемія, обумовлена синдромом невідновленого кровотоку. Таким чином, реперфузійне пошкодження та синдром no-reflow є патогенетично близькими та взаємопов'язаними, але не тотожними поняттями. Одним із крайніх проявів реперфузійного ушкодження є розвиток інтраміокардіальної геморагії, коли в результаті ішемічного та реперфузійного пошкодження мікроциркуляторного русла стінка судин стає проникною для еритроцитів. В таких умовах відновлення кровотоку в ІЮКА призводить до геморагічної трансформації ГІМ. Реперфузійне пошкодження міокарда є однією з основних причин серцевої недостатності після реваскуляризації у хворих на ГІМ [188].

Для попередження реперфузійного пошкодження використовують методи, які відповідно до часових взаємозв'язків між втручанням та їх проведенням можна класифікувати як прекондиціонування (методи, які застосовують до ішемії), перкондиціонування (методи під час ішемії, іноді також розглядається як прекондиціонування) та посткондиціонування (втручання, що застосовується до або в перші хвилини реперфузії) [189]. Одним з методів перкондиціонування є метод дистанційного ішемічного кондиціонування (ДІК) (індукування ішемії в тканинах, віддалених від серця) для попередження реперфузійного пошкодження міокарда та клінічних ускладнень ГІМ [369]. Його ефективність зараз активно вивчається, але вже є певні результати. У рандомізоване клінічне дослідження CONDI було включено 333 пацієнти з ГІМпST, яким було виконане первинне ЧКВ. За даними однофотонної емісійної томографії проведення ДІК до реваскуляризації дозволяло врятувати значно більшу частину міокарда із зони ішемічного ризику, ніж в групі контролю [96]. У цих пацієнтів відмічали також меншу кількість ускладнень, в тому числі СС смерті, протягом 4 років спостереження [381]. У інших дослідженнях проведення ДІК супроводжувалося зменшенням зони ушкодження серця за даними серійного визначення кардіоспецифічних ферментів та/або за даними МРТ [127, 144], покращенням фракції викиду ЛШ [305] та попередженням ушкодження інших органів на фоні гемодинамічних розладів при розвитку ГІМ [321]. Ефективність цього методу терапії вказує на наявність певного універсального механізму захисту в умовах ішемії/реперфузії, що має системний характер. Ендотелій судинної стінки відіграє важливу роль у механізмах реалізації ДІК. Зараз вважається, що кардіопротекція при ДІК опосередкована позаклітинними мікровезикулами, які секретуються активованими ендотеліоцитами, а також, можливо, тромбоцитами, еритроцитами та імунними клітинами. Мікровезикули давно вивчаються як маркери ЕД після ГІМ [349]. Втім мікровезикули, отримані після проведення ДІК, мають кардіопротекторну дію [255]. З іншого боку, саме через вплив на

ендотелій, який є регулятором тону судин, контролює процеси тромбоутворення, фібринолізу, запалення, може реалізуватися частина позитивних ефектів прекодиціонування [369]. На користь участі ендотелію свідчить послаблення ефектів ДІК у курців, тоді як вживання статинів, навпаки, може посилити ці кардіопротекцію. Окрім позитивного впливу на функцію ендотелію ДІК активує безліч паралельних внутрішньоклітинних та позаклітинних механізмів, модифікує запальні процеси, зменшує активацію тромбоцитів, що може свідчити про те, що ця реакція є фундаментальною та складною частиною біологічної реакції на стрес [187, 218].

Більш широке розповсюдження в реальній клінічній практиці отримали методи посткодиціонування, які починають проводити під час або відразу після реперфузії. Виділяють два типи посткодиціонування: ішемічне та фармакологічне. Ішемічне посткодиціонування полягає у механічному переривчастому припиненні коронарного кровотоку (як правило, шляхом повторних роздувань балону для ангіопластики) на самому початку реперфузії. Незважаючи на ефективність такого методу він може спричиняти додаткове пошкодження судини, емболізацію мікроvasкулярного русла та сприяти розвитку рестенозів, що значно обмежує його застосування [295]. У зв'язку з легкістю використання та меншою кількістю ускладнень фармакологічні методи посткодиціонування вийшли на перший план [439]. Серед основних механізмів дії препаратів для попередження реперфузійного пошкодження міокарда можна виділити: зменшення оксидативного стресу, протизапальний ефект, попередження перевантаження клітин кальцієм та захист ендоплазматичного ретикулуму, регулювання аутофагії та профілактика апоптозу [214]. Позитивний вплив на функцію ендотелію також розглядають як один з механізмів захисту в умовах ішемії/реперфузії [346]. Тому препарати, які мають антиоксидантну дію та покращують функцію ендотелію можуть бути кандидатами для проведення фармакологічного посткодиціонування на фоні реперфузійної терапії при ГІМ.

Одним із таких препаратів є кверцетин. В експериментальному дослідженні на мишах додавання кверцетину покращувало активність eNOS та гемоксигенази-1, а також попереджало розвиток ЕД на фоні високожирової дієти за рахунок антиоксидантної дії препарату. Ці ефекти не реалізувалися у мишей з порушеною функцією гемоксигенази-1 [376]. В нещодавній роботі іншої групи авторів також були підтверджені позитивні ефекти кверцетину на ендотеліальну функцію, а в основі його антиоксидантних властивостей (окрім активації гемоксигенази-1) була доказана блокада НАДФН-оксидази, ферменту який приймає участь в утворенні супероксид аніону [265]. Крім того, кверцетин може блокувати експресію та активність мієлопероксидази, за рахунок чого зменшується продукція гіпохлоритної кислоти (HOCl), яка має виражену прооксидантну дію [262, 407]. Покращення функції ендотелію на фоні прийому кверцетину у останні декілька років були також підтверджені у ряді експериментальних та клінічних досліджень у людини [141, 208].

В декількох експериментальних роботах підтверджений захисний ефект кверцетину під час ішемії/реперфузії [458]. Один з механізмів захисної дії полягає у блокаді активації патологічного ланцюга HMGB1/TLR/NF- κ B. HMGB1 протеїн - це негістоновий білок, який знаходиться у ядрі клітини та приймає участь у стабілізації ДНК та регулює швидкість транскрипції генів [353]. За умов ішемії цей білок може вивільнятися з некротизованих кардіоміоцитів, при цьому в цитоплазмі та екстрацелюлярно він починає проявляти себе як цитокін з вираженими прозапальними властивостями [213]. Було показано, що підвищення рівня HMGB1 в сироватці крові призводило до збільшення кількості ускладнень у пацієнтів з СС патологією, в тому числі серцевою недостатністю [427]. Одним з механізмів патологічної дії цього протеїну є активація ядерного фактору κ B (NF κ B) – універсального клітинного регулятора запалення, оксидативного стресу та апоптозу, який також суттєво погіршує ендотеліальну функцію [119]. Блокада цього патологічного шляху на фоні прийому кверцетину в експерименті захищала

від реперфузійного пошкодження, зменшувала зону інфаркту та покращувала скоротливість міокарда [138]. Позитивний кардіопротекторний ефект кверцетину також пояснюють активацією PI3K/Akt сигнальної системи на фоні його введення [432]. Тому застосування кверцетину для відновлення функції ендотелію та попередження реперфузійного пошкодження міокарда має теоретичне та експериментальне підґрунтя та виглядає перспективним з клінічної точки зору.

Висновки до розділу 1

Таким чином, ГІМ лишається однією з основних причин смерті населення у країнах з високим та помірним рівнем економічного розвитку. Окрім того, після ГІМ спостерігається високий ризик повторних ішемічних подій та серцевої недостатності, які обумовлюють необхідність повторних госпіталізацій та суттєво підвищують навантаження на систему охорони здоров'я. Лікування пацієнтів з ГІМ в першу чергу спрямоване на проведення екстреної реваскуляризації міокарда на фоні потужної антитромботичної терапії. Втім, реперфузійна терапія має ряд ускладнень, які обмежують її ефективність, призводять до збільшення зони некротизованого міокарда та створюють передумови для розвитку подальших СС подій. Тому попередження та лікування синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда є актуальною проблемою сучасної кардіології. За даними літератури мікроваскулярна дисфункція, в тому числі за рахунок ЕД, принаймні у частини хворих передують розвитку ГІМ та відіграє важливу роль у розвитку ускладнень реперфузійної терапії. 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

В основі роботи лежить проспективне обстеження пацієнтів з ГІМ, які знаходились на стаціонарному лікуванні протягом 2004-2019 років, у відділі реанімації та інтенсивної терапії Державної установи “Національний науковий центр „Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” Національної академії медичних наук України (ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Основними критеріями включення у дослідження були: гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST (ГІМпST) протягом перших 6 - 12 годин від розвитку симптомів захворювання або ГІМ без елевації сегмента ST (ГІМбпST) у перші 24 години від дестабілізації стану, вік хворих від 18 років. Діагноз ГІМ встановлювався на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно рекомендацій Комітету експертів ВООЗ, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [59, 199, 398, 399, 406, 418].

В дослідження не включали хворих з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, клапанними вадами, які потребують хірургічного втручання, важкою формою цукрового діабету, вираженою нирковою або печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, порушеннями в системі гемостазу, гострим порушенням мозкового кровообігу, травмою або великим хірургічним втручанням, гострим (або загостренням хронічного) запальним процесом, онкологічними і системними захворюваннями. Не включали хворих, яким було неможливо припинити інфузію нітратів мінімум за 4 години, або відмінити пероральний прийом нітропрепаратів мінімум за добу до проведення проби з реактивною гіперемією. У всіх хворих отримували згоду на проведення досліджень та тривале спостереження.

Обстежено 817 пацієнтів з ГІМ, які були поділені на 6 груп:

1 група - 325 хворих на ГІМ, які були госпіталізовані в період з січня 2004 по березень 2010 року. З загальної групи хворих 212 пацієнтів мали ГІМпST та 113 пацієнтів ГІМбпST. В роботі був проведений аналіз клініко - анамнестичних характеристик, даних інструментального, лабораторного обстеження цих пацієнтів, проведена оцінка госпітального та постгоспітального перебігу захворювання в залежності від поліморфізмів гена eNOS. У якості контрольної групи для генетичних досліджень було обстежено 83 практично здорових донори (Київський міський центр крові), в яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску.

2 група - 151 хворий на ГІМпST, які були госпіталізовані в період з листопада 2010 по березень 2015 року. Проведена оцінка результатів ППЗВ та їх клініко-прогностичного значення, в тому числі у розвитку синдрому невідновленого кровотоку та післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

3 група - 37 пацієнтів з гострим першим переднім ГІМпST, які поступили з жовтня 2014 по квітень 2018 року протягом перших 6 годин від розвитку захворювання, підписали інформовану згоду та були включені у багатоцентрове відкрите, рандомізоване, порівняльне, контрольоване, паралельне дослідження ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності Препарату кОрвіТин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) [35]. Група аналізувалася для оцінки частоти розвитку, факторів ризику та можливостей медикаментозного попередження та лікування синдрому no-reflow та інтраміокардіальної геморагії (ІМГ).

4 група – 70 пацієнтів з ГІМ (46 ГІМпST та 24 ГІМбпST), які госпіталізувалися протягом перших 24 годин від розвитку симптоматики захворювання. Група сформована для оцінки ефективності та безпечності

гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) різної інтенсивності при її призначенні у перші години ГІМ.

5 група - 140 хворих на ГІМпST, яким була проведена коронароангіографія та реваскуляризація міокарда протягом перших 12 годин від розвитку симптомів захворювання. Група сформована для оцінки ефективності ГЛТ у попередженні синдрому невідновленого кровотоку після первинної ангіопластики.

6 група – 94 пацієнта з ГІМпST, які поступили у відділення у межах 12 годин від початку симптоматики. Група сформована для оцінки впливу внутрішньовенного кверцетину (препарат Корвітин, БХФЗ, Україна) [14] на функцію ендотелію, рівень маркерів системного запалення, а також вивчення можливостей препарату щодо попередження реперфузійного пошкодження міокарда. У якості двох контрольних груп для імунологічних досліджень було обстежено: 1. 30 практично здорових донорів, в яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, зняття електрокардіограми та вимірювання артеріального тиску; 2. 50 пацієнтів зі стабільною ІХС, у яких діагноз виставлявся клінічно та підтверджувався хоча б однієї з перелічених ознак: 1. стеноз $\geq 50\%$ хоча б однієї з основних коронарних артерій; 2. проведена раніше реваскуляризація коронарних артерій; 3. перенесений в анамнезі (>1 року тому) ГІМ або 4. позитивний стрес-тест з фізичним навантаженням.

Детальніша характеристика включених хворих представлена нижче.

1 група - 325 хворих з ГІМ. Характеристика пацієнтів 1 групи представлена в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

Клініко - анамнестична характеристика хворих з ГІМ першої групи

Показники	Загальна група (n = 325 ос.)		ГІМпST (n = 212 ос.)		ГІМбпST (n = 113 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вік, роки (M $\pm$ m)	56,9 $\pm$ 0,6		55,6 $\pm$ 0,5		58,2 $\pm$ 0,7	

Продовження табл. 2.1

Показники	Загальна група (n = 325 ос.)		ГІМпST (n = 212 ос.)		ГІМбпST (n = 113 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Чоловіча стать	247	76,0	168	79,2	79	69,9
Артеріальна гіпертензія	205	63,1	126	59,4	79	69,9
Цукровий діабет	41	12,6	26	12,3	15	13,3
Паління	188	57,8	127	59,9	61	53,9
Післяінфарктний кардіосклероз	71	21,8	31	14,6	40	35,3
ГПМК в анамнезі	6	1,8	4	1,9	2	1,8
ХСН в анамнезі	18	5,5	10	4,7	8	7,1

Як видно з табл. 2.1, досліджувану групу хворих становили здебільшого чоловіки (76,0 %, n = 247 ос.) відносно молодого віку. Високий відсоток хворих з супутньою артеріальною гіпертонією в нашому дослідженні є характерним для України [36]. Значна кількість хворих палили (57,8 %, n = 188 ос.) до госпіталізації в стаціонар, втім цукровий діабет було діагностовано лише у незначній кількості пацієнтів (12,6 %, n = 41 ос.). Відмічені деякі суттєві відмінності між хворими з та без елевації сегмента ST. Пацієнти з ГІМбпST були старші за віком ((58,2±0,7) роки - ГІМбпST проти (55,6±0,5) років - ГІМпST відповідно, p<0,01), частіше мали в анамнезі артеріальну гіпертонію (69,9 % - ГІМбпST проти 59,4 % - ГІМпST відповідно, p<0,05) та перенесений інфаркт міокарда (35,3 % - ГІМбпST проти 14,6 % - ГІМпST відповідно, p<0,05). Відмічено тенденцію до більшої кількості жінок серед пацієнтів без елевації сегмента ST (30,1 % ГІМбпST проти 20,8 % - ГІМпST відповідно, p<0,1).

Всі хворі отримували стандартну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент включення у дослідження [398, 399, 418] і включала дезагреганти (аспірин чи/ та блокатори P2Y₁₂ рецепторів), антикоагулянтні препарати, бета – адреноблокатори та інгібітори АПФ або

блокатори рецепторів до ангіотензину II першого типу (БРА). Блокатори альдостерону призначали переважно хворим з передньою локалізацією інфаркту міокарда при наявності ознак серцевої недостатності чи зниженої ФВ ЛШ, чи наявності супутнього цукрового діабету. Нітрати, діуретики та антиаритмічні препарати призначалися за наявності додаткових показів. Зважаючи на те, що набір хворих проводився у 2004-2010 роках, основним методом реваскуляризації у хворих з ГІМпST було проведення тромболітичної терапії (ТЛТ), яка призначалася 110 (51,9 %) хворим. Основним препаратом для ТЛТ була стрептокіназа 99 (90 %), альтеплаза використовувалася у 11 пацієнтів. 5 пацієнтам (2 з групи стрептокінази та 3 з групи альтеплази) ЧКВ було проведено протягом першої доби після ТЛТ (фармако - інвазивна стратегія). Первинне ЧКВ виконане 56 (26,4 %) хворим. Реваскуляризація протягом першої доби не проводилася 51 (24,91 %) хворому, які мали неінвазивні ознаки спонтанної реканалізації ІЮКА, що клінічно проявлялося відсутністю больового синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на електрокардіограмі. При ГІМбпST реваскуляризація проводилася у 33 (29,2 %) хворих.

З 212 пацієнтів з ГІМпST першої групи для оцінки ефективності та безпечності ГЛТ було сформовано дві підгрупи: підгрупа 1А - 65 пацієнтів, яким призначали статинотерапію з першої доби ГІМ та підгрупа 1Б – 95 пацієнтів, які не отримували статини протягом госпітального періоду захворювання. На момент включення хворих у дослідження призначення статинів протягом госпітального періоду ГІМ не рекомендували.

Аналіз госпітального перебігу захворювання та результатів тривалого спостереження проводився окремо для хворих на ГІМпST та для пацієнтів з ГІМбпST. У хворих з ГІМбпST оцінювали частоту розвитку смерті, рецидиву гострого ІМ (розвитку нового ІМ у хворих з НС); зворотної стенокардії; рецидиву болю, що потребував введення наркотичних анальгетиків; гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) класу II-III по класифікації Killip T. [216] або шлуночкових порушень серцевого ритму при моніторингу ЕКГ

(шлуночкова екстрасистолія класу III та вище за класифікацією Lown, ідіовентрикулярний ритм, шлуночкова тахікардія чи фібриляція шлуночків) [398, 399]. Під терміном зворотна стенокардія розуміли рецидивування ангінозного болю у спокої тривалістю понад 10 хвилин на фоні стандартної антиангінальної терапії, що потребувало додаткового введення наркотичних анальгетиків чи внутрішньовенної інфузії нітратів. У хворих ГІМпST оцінювали частоту розвитку смерті, рецидиву гострого ІМ та ранньої постінфарктної стенокардії; гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) класу 2-3 по класифікації Killip T. або порушень серцевого ритму при моніторингу ЕКГ. Результати тривалого спостереження у хворих на ГІМбпST оцінювали через 6 та 12 місяців за розвитком комбінованої кінцевої точки «смерть/ нефатальний ІМ/ госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії/ реваскуляризація». Тривалість спостереження за хворими на ГІМпST склала більше 3 років (1200 днів). Оцінювали розвиток смерті від серцево-судинних причин та події з комбінованої кінцевої точки «смерть/ нефатальний ІМ/ інсульт/ реваскуляризація».

У якості контрольної групи для генетичних досліджень було обстежено 83 практично здорових донорів (Київський міський центр крові), в яких відсутність серцево-судинної патології підтверджували шляхом збору анамнестичних даних, зняття електрокардіограми, вимірювання артеріального тиску. За віком та статтю особи з контрольної групи не відрізнялись від обстежених хворих на ГІМ (середній вік – $(56,9 \pm 0,6)$ років в групі хворих на ГІМ проти $(56,1 \pm 1,2)$ роки в контрольній групі, $p > 0,05$; чоловіків – 76,0 % в групі хворих на ГІМ проти 71,1 % в контрольній групі, $p > 0,05$).

2 група - 151 хворий на ГІМпST. Характеристика хворих 2 групи за демографічними, анамнестичними даними наведена в табл. 2.2.

Таблиця 2.2

Клініко - анамнестична характеристика хворих на ГІМ другої групи

Показники	2 група хворих (n = 151 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Вік, роки (M±m)	56,33±0,58	
Чоловіча стать	130	86,09
Артеріальна гіпертензія	105	69,54
Цукровий діабет	16	10,60
Паління	84	55,63
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	41	27,52
Стабільна стенокардія в анамнезі	36	23,84
Післяінфарктний кардіосклероз	14	9,27
Реваскуляризація в анамнезі	9	5,96
ГПМК в анамнезі	5	3,31
ХСН в анамнезі	9	5,96

Як видно з табл. 2.2, досліджувану групу хворих становили здебільшого чоловіки (86,1 %, n = 130 ос.) відносно молодого віку. Значна кількість хворих (27,5 %, n = 41 ос.) мала надлишкову масу тіла та палили (55,6 %, n = 84 ос.) до госпіталізації в стаціонар, втім цукровий діабет було діагностовано лише у незначній кількості пацієнтів (10,6 %, n = 16 ос.). Незначний відсоток хворих мали інфаркт міокарда, хронічну серцеву недостатність чи реваскуляризаційні процедури в анамнезі.

Більшість хворих 2-ї групи (майже 57 %) мали ІМ передньої локалізації, що відображає структуру пацієнтів, які госпіталізуються до відділення (реперфузійний центр), але не збігається зі звичайним розподілом хворих на ГІМ [36]. У більше ніж третини хворих відмічали розповсюдження ГІМ на бокову стінку ЛШ. Як наведено в табл. 2.2, основним методом реваскуляризації було проведення первинного ЧКВ (73,5 %, n = 111),

стенування коронарних артерій виконано у 67,5 % (n = 102) та ангіопластика у 9 (5,9 %) хворих. ТЛТ проведена 27 (17,9 %) хворим, з них у 8 пацієнтів ЧКВ було проведено протягом першої доби (фармако - інвазивна стратегія), а ще у 9 хворих – протягом подальшого періоду госпіталізації. Реваскуляризація протягом першої доби не проводилася 21 (13,9 %) хворому, які мали спонтанну реканалізацію ІЮКА, що клінічно проявлялося відсутністю больового синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на електрокардіограмі. Майже половині з цих хворих (47,6 %, n = 10) була проведена реваскуляризація протягом подальшого госпітального періоду захворювання. Основні характеристики ГІМ, а також часові показники на різних етапах медичної допомоги представлені в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Характеристики ГІМ у хворих другої групи

Показники	2 група хворих (n = 151 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Передня локалізація ГІМ	86	56,95
Задня локалізація ГІМ	67	44,37
Розповсюдження на бокову стінку	56	37,09
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	4,47±0,38	
Первинне ЧКВ	111	73,51
Час від розвитку симптомів до проведення первинного ЧКВ, години (M±m)	5,82±0,50	
Тромболітична терапія	27	17,88
Час від розвитку симптомів до проведення ТЛТ, години (M±m)	2,97±0,19	
Без реваскуляризації протягом 1 - ї доби	21	13,91

Всі хворі 2-ї групи отримували стандартну терапію, яка включала антикоагулянтні препарати (100 %, n = 151 ос.), дезагреганти (аспірин та/ або блокатори P2Y₁₂ рецепторів), бета - адреноблокатори, інгібітори АПФ або БРА. Блокатори альдостерону призначали переважно хворим з передньою локалізацією інфаркту міокарда при наявності ознак серцевої недостатності чи зниженої ФВ ЛШ, чи наявності супутнього цукрового діабету. Нітрати, діуретики та антиаритмічні препарати призначалися за наявності показів. Характеристика проведених лікувальних заходів наведена в табл. 2.4.

Таблиця 2.4

Терапія хворих на ГІМ другої групи

Показники	2 група хворих (n = 151 ос.)	
	Абс.	Відсотки
НМГ	80	52,98
Фондапаринукс	78	51,66
Аспірин	139	92,05
Блокатори P2Y ₁₂ рецепторів	150	99,34
Нітрати, внутрішньовенне введення	21	13,91
Нітрати per os	14	9,27
Бета – адреноблокатори	145	96,03
Інгібітори АПФ/ БРА	140	92,72
Статини	151	100
Антагоністи альдостерону	45	29,80

В залежності від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ хворі другої групи були поділені на дві підгрупи: 2А підгрупу склали 86 хворих зі значеннями приросту діаметра плечової артерії ≥ 5 %, 2Б підгрупу – 65 хворих з приростом < 5 %. Серед пацієнтів 2Б підгрупи була також виділена

підгрупа 2В (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст ≤ 0).

3 група хворих – це дуже ретельно відібрана група, яка складалася з 37 пацієнтів з гострим першим переднім ГІМпST, які поступили протягом перших 6 годин (в середньому $2,7 \pm 0,4$ години) від розвитку захворювання, підписали інформовану згоду та були проспективно включені у багатоцентрове відкрите, рандомізоване, порівняльне, контрольоване, паралельне дослідження ПРОТЕКТ (Дослідження ефективності та безпечності Препарату кОрвіТин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) [35]. Характеристика хворих 3 групи за демографічними та анамнестичними даними наведена в табл. 2.5.

Таблиця 2.5

Клініко - анамнестична характеристика хворих на ГІМ третьої групи

Показники	3 група (n = 37 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Вік, роки ($M \pm m$)	53,0 $\pm$ 1,5	
Чоловіча стать	32	86,5
Артеріальна гіпертензія	19	51,4
Цукровий діабет	5	13,5
Паління	21	56,8
Стабільна стенокардія в анамнезі	3	8,1
ГПМК в анамнезі	1	2,7
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	11	29,7

Первинне ЧКВ проведено всім пацієнтам. Так як обов'язковим критерієм включення у дослідження була передня локалізація ГІМ, у всіх включених пацієнтів ІЮКА була ПМШГ лівої коронарної артерії. Черезшкірне коронарне втручання із стентуванням ПМШГ проведено всім пацієнтам.

Пацієнти отримували стандартну, базисну терапію у відповідності до рекомендації [199]. Протягом госпітального періоду лікування всім хворим призначали аторвастатин (початкова доза 80 мг до реваскуляризації з наступною можливістю її корекції в залежності від переносимості), подвійну антитромбоцитарну та антикоагулянтну терапію, бета-адреноблокатори (бісопролол або карведілол), інгібітори АПФ (раміприл або периндоприл) та селективний антагоніст альдостерону – еплеренон (всі хворі мали ГІМпСТ передньої локалізації). Дози препаратів коригували в залежності від показників центральної гемодинаміки з поступовим їх підвищенням до рівня цільових.

24 пацієнтам третьої групи двічі на 3-4 добу ГІМ та на 90 добу було проведене кардіо-MPT дослідження. За результатами кардіо-MPT на 3-4 добу хворі були поділені на 9 пацієнтів з ознаками ІМГ (підгрупа 3А) та 15 пацієнтів без ознак ІМГ (підгрупа 3Б). Більш детальна характеристика підгруп представлена в розділі 5.

Методом електронної централізованої рандомізації хворі третьої групи були поділені на 2 підгрупи: підгрупа 3В (18 пацієнтів), які додатково до стандартної терапії ГІМ отримували внутрішньовенний кверцетин (препарат Корвітин, БХФЗ), та підгрупа 3Г (19 пацієнтів), які отримували стандартну терапію. Корвітин вводився протягом 15-20 хвилин внутрішньовенно у дозі 0,5 г після попереднього розведення у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Перше введення препарату проводили відразу при госпіталізації пацієнта (до проведення реваскуляризації), друге – через 2 години (після проведення реваскуляризації), третє – через 12 годин після другого. Наступні введення проводили з інтервалом 12 годин протягом 2-ї та 3-ї доби та з інтервалом 24 години протягом 4-ї та 5-ї доби лікування (всього 9 призначень препарату) згідно інструкції [14]. Більш детальна характеристика підгруп представлена в розділі 7.

4 група – 70 пацієнтів з ГІМ, які госпіталізувалися протягом перших 24 годин (в середньому $5,2 \pm 1,1$ год) від розвитку симптоматики захворювання. 46 (65,7%) пацієнтів мали ГІМпСТ при надходженні, передня локалізація ІМ діагностована у 32 (45,7%) хворих. Серед пацієнтів з ГІМпСТ ТЛТ проведена у 8 (17,4%) хворих, первинне ЧКВ зі стентуванням ІОКА у 35 (76,1%) хворих. Таким чином, з 46 пацієнтів з ГІМпСТ реваскуляризація була проведена у 43 (93,5%), у 3 пацієнтів при поступленні зафіксовані ознаки спонтанної реканалізації ІОКА за клінічними ознаками.

Характеристики хворих представлені в табл. 2.6.

Таблиця 2.6

Клініко - анамнестична характеристика хворих на ГІМ четвертої групи

Показник	4 група (n=70)	
	Абс.	Відсотки
Вік, років ($M \pm m$)	$57,4 \pm 1,4$	
Чоловіча стать	57	81,4
Артеріальна гіпертонія	53	75,7
Цукровий діабет	9	12,9
Паління	30	42,9
Стенокардія в анамнезі	24	34,3
Інфаркт міокарда в анамнезі	10	14,3
Реваскуляризація (ЧКВ+АКШ) в анамнезі	7	10,0
Характеристики ГІМ:		
- елевація сегмента ST	46	65,7
- передня локалізація	32	45,7
- час від розвитку симптомів до госпіталізації, годин ($M \pm m$)	$5,2 \pm 1,1$	

Базисна терапія призначалася відповідно до рекомендацій [199]: аспірин, клопідогрель, фондапаринукс або низькомолекулярний гепарин,

бета - адреноблокатори, інгібітори АПФ/БРА, за показаннями інгібітори альдостерону, нітрати, сечогінні та антиаритмічну терапію. Випадковим методом (метод конвертів) пацієнти були розподілені на дві підгрупи. У 4А підгрупу ввійшли 35 хворих, які в якості ГЛТ отримували низькодозову комбінацію аторвастатину 10 мг та езетимібу 10 мг (А10/Ез10), в 4Б підгрупу - 35 пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг (А40) один раз на добу.

5 група - 140 хворих з ГІМпST, яким була проведена коронароангіографія та реваскуляризація міокарда протягом перших 12 годин від розвитку симптомів захворювання. Група була сформована для оцінки впливу раннього призначення ГЛТ різної інтенсивності на розвиток синдрому невідновленого кровотоку. Методом випадкової вибірки пацієнти були рандомізовані в одну з чотирьох підгруп. 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 осіб, 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).

Включені хворі були переважно чоловічої статі (84,2%), середній вік – $55,8 \pm 1,6$ років, більшість мали надмірну вагу (середній ІМТ - $28,4 \pm 0,6$ кг/м²). Супутня артеріальна гіпертонія була у майже двох третин (65,7%) хворих, цукровий діабет – у кожного десятого (10%), інфаркт міокарда в анамнезі мали 11 (7,8%), стабільну стенокардію – 34 (24,3%), хронічну серцеву недостатність – 10 (7,1%) хворих. Приблизно половина пацієнтів палили на момент госпіталізації з приводу ІМ (52,9%). У незначної кількості пацієнтів – 11 (7,8%) – до розвитку даного ІМ проводили реваскуляризаційні процедури, переважно ЧКВ.

Отримані шляхом рандомізації підгрупи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 2.7).

Таблиця 2.7

Клініко-анамнестичні характеристики хворих п'ятої групи

Показники	Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)	Підгрупа 5Б А40 (n=24)	Підгрупа 5В А80 (n=46)	Підгрупа 5Г А40/Ез10 (n=44)
Вік, роки (М±m)	56,2±1,8	57 ±1,8	54±1,4	56±1,6
Чоловіча стать, абс. (%)	21 (81,0)	21 (83,3)	37 (86,0)	35 (83,0)
Індекс маси тіла (М±m)	27,7±0,5	28,6±0,7	28,5±0,7	28,5±0,6
Куріння, абс. (%)	13 (50,0)	12 (50,0)	24 (52,2)	25 (56,8)
Стабільна стенокардія в анамнезі, абс. (%)	9 (34,6)	5 (20,8)	10 (21,7)	10 (22,7)
Постінфарктний кардіосклероз, абс. (%)	1 (3,8)	2 (8,3)	5 (10,8)	3 (6,8)
ХСН в анамнезі, абс. (%)	2 (7,7)	3 (12,5)	3 (6,5)	2 (4,5)
Артеріальна гіпертензія, абс. (%)	18 (69,2)	15 (62,5)	30 (65,2)	29 (65,9)
Цукровий діабет, абс. (%)	3 (11,5)	1 (4,2)	4 (8,6)	6 (13,6)
Реваскуляризація в анамнезі, абс. (%)	3 (11,5)	2 (8,4)	3 (6,5)	3 (6,8)
Передня локалізація ГІМ, абс. (%)	13 (50,0)	14 (58,3)	26 (56,5)	27 (61,3)

Ургентне ЧКВ проводилося всім пацієнтам п'ятої групи. У більшості хворих ці процедури були виконані як первинне (самостійне) втручання, втім у частини хворих їм передувало проведення ТЛТ на догоспітальному етапі (фармако-інвазивна стратегія) (табл. 2.8). Всі хворі отримували подвійну антитромбоцитарну терапію ацетилсаліциловою кислотою у комбінації з блокатором P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів (переважно клопідогрель) та антикоагулянтну терапію [199, 399]. Нітрати, діуретики та антиаритмічні

препарати призначалися за наявності показів. Характеристика лікування наведена в табл. 2.8.

Таблиця 2.8

Лікування протягом госпітального періоду ГІМ у хворих п'ятої групи

Показники	Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)		Підгрупа 5Б А40 (n=24)		Підгрупа 5В А80 (n=46)		Підгрупа 5Г А40/Ез10 (n=44)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Фармако-інвазивна стратегія	4	15,4	4	16,7	7	15,2	6	13,6
Первинне ЧКВ	22	84,6	20	83,3	39	84,8	38	86,4
Антикоагулянтна терапія	26	100	24	100	46	100	44	100
Подвійна антитромбо- цитарна терапія	26	100	24	100	46	100	44	100
Інгібітор АПФ/ БРА	24	92,3	22	91,6	42	91,3	42	95,4
Блокатори мінерало- кортикоїдних рецепторів	11	42,3	11	45,8	20	43,5	22	50,0
Бета-блокатори	26	100	23	95,8	44	95,7	43	97,7

6 група – 94 пацієнти з ГІМпST, які поступили у відділення у межах 12 годин від початку розвитку симптоматики. Характеристика клініко-анамнестичних даних пацієнтів шостої групи представлена в табл. 2.9.

Таблиця 2.9

Характеристика хворих шостої групи

Показники	6 група (n = 94 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Вік, роки (M±m)	55,8±0,6	
Чоловіча стать	76	80,9

Продовження табл. 2.9

Показники	6 група (n = 94 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Артеріальна гіпертензія	61	64,9
Цукровий діабет	12	12,8
Паління	50	53,2
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	26	27,7
Стабільна стенокардія в анамнезі	19	20,2
Післяінфарктний кардіосклероз	8	8,5
Реваскуляризація в анамнезі	2	2,1
ГПМК в анамнезі	2	2,1
ХСН в анамнезі	3	3,2

Основні характеристики ГІМ, а також часові показники на різних етапах медичної допомоги представлені в табл. 2.10.

Таблиця 2.10

Основні характеристики ГІМ у хворих шостої групи

Показники	6 група (n = 94 ос.)	
	Абс.	Відсотки
Передня локалізація ГІМ	63	67,0
Розповсюдження на бокову стінку	44	46,8
Час від симптомів до госпіталізації, години (M±m)	3,9±0,4	
ЧКВ	94	100,0
Тромболітична терапія (фармако-інвазивна стратегія)	3	3,2

Більшість хворих мали інфаркт міокарда передньої локалізації. У більше ніж третини хворих відмічали розповсюдження ГІМ на бокову стінку

ЛШ. Всім хворим проведене ургентне ЧКВ. ТЛТ перед ЧКВ як компонент фармако-інвазивної терапії проведена 3 хворим.

Всі обстежені пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну (ацетилсаліциловою кислотою та блокатором P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів – клопідогрель або тикагрелор) та антикоагулянтну терапію (фондапаринукс або еноксапарин). Більшість хворих приймали бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ/БРА та статини. Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів призначали більш ніж у двох третин хворих [199, 399]. Терапія представлена в табл. 2.11.

Таблиця 2.11

Терапія хворих на ГІМ шостої групи

Показники	6 група (n = 94 ос.)	
	Абс.	Відсотки
НМГ	51	54,3
Фондапаринукс	48	51,1
Аспірин	92	97,9
Блокатори P2Y ₁₂ рецепторів	94	100,0
Бета – адреноблокатори	91	96,8
Інгібітори АПФ/ БРА	89	94,7
Статини	93	98,9
Антагоністи альдостерону	64	68,1

Пацієнти 6 групи випадковим методом пацієнти були розподілені на дві підгрупи у співвідношенні 2:1. У 6А підгрупу ввійшли 64 хворих, які додатково до базисної терапії ГІМ отримували водорозчинний інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин (препарат Корвітин, Борщагівський ХФЗ, Київ, Україна) внутрішньовенно, в 6Б підгрупу - 30 пацієнтів, у яких проводили базисну терапію згідно стандартів лікування. Корвітин вводився протягом 15-20 хвилин внутрішньовенно у дозі 0,5 г після попереднього розведення у

100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Перше введення препарату проводили відразу при госпіталізації пацієнта (до проведення реваскуляризації), друге – через 2 години (після проведення реваскуляризації), третє – через 12 годин після другого. Наступні введення проводили з інтервалом 12 годин протягом 2-ї та 3-ї доби та з інтервалом 24 години протягом 4-ї та 5-ї доби лікування (всього 9 призначень препарату) згідно інструкції [14]. Результати представлені в розділі 7.

Згідно з правилами проведення клінічних досліджень у всіх хворих отримували згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень, зміну в тактиці лікування та тривале спостереження.

2.2 Методи дослідження

Для вирішення поставлених у роботі задач використовували комплекс клінічних, інструментальних, генетичних та лабораторних досліджень.

2.2.1 Загально-клінічне обстеження

Всі пацієнти від моменту поступлення в клініку проходили загально-клінічне обстеження, що передбачало збір анамнезу захворювання, уточнення факторів ризику, збір сімейного анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання зросту, ваги. Проводилася регулярна повторна оцінка електрокардіограми (ЕКГ) у 12 стандартних (при необхідності додаткових) відведеннях, моніторування ЕКГ, артеріального тиску, частоти дихання та сатурації за допомогою системи цілодобового моніторингу. Хворим проводили наступні лабораторні дослідження: загальний аналіз крові та сечі, біохімічний аналіз крові (з оцінкою рівня калію, натрію, білірубіну, креатиніну, аланінамінотрансферази (АЛТ), глюкози. Для визначення показників ліпідного спектру крові (холестерин (ХС), тригліцериди (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), глюкози, креатиніну в сироватці крові використовували автоматичний біохімічний аналізатор “А - 25”. Для вивчення показників системного запалення в госпітальному періоді ГІМ визначали в плазмі крові рівні С - реактивного білка (СРБ), фібриногену.

2.2.2 Проба з потокозалежною вазодилатацією

Реактивну гіперемію визначали за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ). Пробу проводили на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція) за допомогою судинного (лінійного) датчика LA523K (4–13 МГц/40 мм) на першу та 7 - 10 добу госпітального періоду ГІМ.

Високі вимоги пред'являли до методології проведення ППЗВ [113, 154, 403 – 404]. На першу добу проба проводилася мінімум через 4 години після припинення болів ангінозного характеру, за відсутності явних ознак серцевої недостатності (не включали пацієнтів з кардіогенним шоком та набряком легень) та мінімум через 4 години після припинення внутрішньовенної інфузії нітратів (нітрати тривалої дії протягом першої доби не використовували). Вимоги до проведення проби на 10 добу представлені в табл. 2.12.

Таблиця 2.12

Вимоги до проведення ППЗВ на 10 добу

Проба проводилася зранку, натщесерце.

Вранці перед проведенням ППЗВ пацієнти

- не їли та не вживали напої, які б містили алкоголь, кофеїн чи поліфеноли (какао, чай, фруктові соки) мінімум 12 годин
- не палили більш ніж 12 годин
- не приймали медикаментозних препаратів (відміна пероральних нітропрепаратів мінімум за 24 години)
- не мали фізичного навантаження та не займалися фізичними вправами

Проба проводилася у положенні лежачі мінімум через 10 хвилин відпочинку, при кімнатній температурі.

Рука пацієнта під час проведення ППЗВ знаходилася у зручному положенні, лікоть фіксований.

Діаметр променевої артерії визначали як середнє значення від чотирьох послідовних вимірів на відстані 1 см один від одного

Спочатку у стані спокою у пацієнта вимірювали початковий діаметр плечової артерії. Вимірювання проводили лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох крапок, встановлених ультразвуковим курсором: одна — на границі адвентиція—медіа передньої стінки судини, друга— на границі медіа—адвентиція задньої стінки. Вираховували середню величину з 4 вимірювань. За діаметр плечової артерії брали розраховану таким чином середню величину, обчислену в трьох серцевих циклах у фазу діастолі. Після вимірювання вихідного діаметра плечової артерії пацієнту на плече на 2 см вище місця виміру накладали манжету від манометра та створювали тиск на 50 мм рт. ст. вищий ніж рівень системного систолічного тиску, який утримували протягом 5 хвилин. Через 80 с після декомпресії проводили повторне вимірювання діаметра артерії у тому ж самому місці та розраховували показник ендотелій-залежної вазодилатації як процент приросту діаметра плечової артерії відносно до вихідного розміру. Умовно прийнято вважати нормальною реакцією плечової артерії її дилатацію на фоні реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового діаметра, менше значення або вазоконстрикція вважаються патологічними [113, 154, 403 - 404].

2.2.3 Ехокардіографія та спекл-трекінг ехокардіографія

Ехокардіографічне дослідження виконували на першу, сьому-десяту та 90-у добу від розвитку ГІМ на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). ЕхоКГ проводилась за стандартною методикою, що включає 2D-режим, М-режим і доплерографію. Об'єми ЛШ та фракція викиду (ФВ) ЛШ розраховувалися за методом Сімпсона в 2 площинах. Визначали кінцево-діастолічний, кінцево-систолічний та ударний об'єми лівого шлуночка та індексовані показники з урахуванням площі поверхні тіла пацієнтів [16, 61, 161, 238]. Імпульсно-хвильова доплерографія в апікальній 4-камерній позиції використовувалася для отримання трансмітрального приносного антероградного діастолічного потоку та його швидкостей [10, 161]. Пробний об'єм встановлювався між кінчиками стулок під час

діастоли. Записи спектрів трансмітральних швидкостей отримували на швидкості 50 мм/с, а значення виводили з усереднення вимірів 3 послідовних циклів. Виміри трансмітрального діастолічного кровотоку включали швидкості піку раннього наповнення (хвиля E) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля A), співвідношення швидкостей E/A, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), та IVRT, що розраховувався після розміщення курсору постійно-хвильового доплеру на межі виносного та приносного трактів ЛШ так, щоб водночас відобразити систолічний кровоток викиду у виносний тракт ЛШ та початок діастолічного трансмітрального кровотоку [10, 61].

Імпульсно-хвильова тканинна доплерографія із апікального доступу використовували для отримання швидкостей руху мітрального кільця. Пробний об'єм встановлювали на латеральному сегменті мітрального кільця в межах 1 см від прикріплення стулок. Запис швидкісних спектрів проводили на швидкості розгортки сигналу 50 мм/с наприкінці видиху. Вимірювали систолічну (S), а також ранню (e') та пізню (a') діастолічні швидкості. Після отримання швидкостей трансмітрального потоку та руху мітрального кільця розраховували співвідношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення (E) до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця e' (E/E'), що є важливим показником у визначенні тиску наповнення ЛШ [10, 16, 61, 161].

Ехокардіографічні петлі, записані паралельно з ЕКГ в форматі DICOM, зберігалися в електронному вигляді і в подальшому аналізувалися для визначення показників деформації ЛШ за допомогою спеціально розробленого програмного забезпечення на апараті Aplio ARTIDA (Toshiba, Японія). Спекл-трекінг ЕхоКГ - це відносно нова методика візуалізації, яка дозволяє відстежити рух кожної точки міокарда під час систоли і дає уявлення про глобальну та сегментарну кінетику міокарда [130, 426]. Відомо, що різні точки міокарда рухаються з різною швидкістю і в різних напрямках. При цьому вони змінюють своє положення не тільки в просторі, але і

відносно один одного. Даний синдром отримав назву «деформації міокарда» або «стрейн» (від англійської - strain). Деформація, як і кінетика, в даний час може бути оцінена кількісно [130]. Величина деформації (срейну) - показник, який характеризує ступінь подовження / укорочення сегмента міокарда в систолу по відношенню до його кінцево-діастолічного розміру. Він виражається у відсотках і визначається за формулою:

$$\text{деформація (стрейн)} = (\text{КДРс} - \text{КСРс}) / \text{КДРс} \times 100\%,$$

де КДРс - кінцево-діастолічний розмір сегмента міокарда,

КСРс - кінцево-систолічний розмір сегмента міокарда.

Швидкість деформації відповідно відображає швидкість цих змін у часі (вимірюється в с-1). При двомірній ЕхоКГ показники деформації визначаються в поздовжній (від верхівки до основи), радіальній (по радіусу до центру) і циркулярній (уздовж по периметру кола) площині. В процесі скорочення серця відбувається потовщення міокарда по радіусу (епікард та ендокард віддаляються один від одного), проте зменшення відстані між верхівкою та основою (в поздовжньому напрямку) та між двома точками вздовж окружності (циркулярна деформація). Тому радіальний стрейн в нормі має позитивне, а поздовжня і циркулярна деформації - від'ємне значення [130]. Методика оцінки деформації ЛШ - спекл-трекінг ЕхоКГ має ряд переваг перед доплерівським дослідженням, яке використовувалося для оцінки деформації раніше (тканинне доплерівське дослідження) [238, 426]. Основними перевагами є відсутність залежності від кута дослідження (між напрямком ультразвукового променя і напрямом руху міокарда) і менша чутливість до якості ехокардіографічної картини, що дозволяє істотно розширити можливості даної методики [382]. Останнім часом оцінка деформації ЛШ також проводиться не тільки при спекл-трекінг ЕхоКГ, але часто використовується для оцінки скоротливості при аналізі даних кардіо-MPT [194, 209].

Проводилася оцінка: GLS - глобальна поздовжня деформація; GLSR – швидкість глобальної поздовжньої деформації; CS - циркулярна деформація;

CSR - швидкість циркулярної деформації; GRS - глобальна радіальна деформація; GRSR - швидкість 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 [16, 130, 238, 382]. У зв'язку зі складністю візуалізації верхівки у пацієнтів з переднім ГІМ (особливо на першу добу захворювання) оцінка показників циркулярної деформації проводилася в позиції по короткій осі на рівні папілярних м'язів [130, 196].

2.2.4 Ферментна діагностика зони некрозу міокарда

Оцінку динаміки формування зони некрозу міокарда проводили на підставі серійного визначення активності МВ - фракції КФК у сироватці крові [5, 260]. Перший забір крові проводили під час первинного огляду хворого до реваскуляризації міокарда одразу після підписання форми інформованої згоди. Потім п'ять заборів крові з інтервалами в 2 години, 7 і 8-й забір з інтервалом в 4 години, потім 9 – 14-й забори з інтервалами в 6 годин та останній 15-й забір через 12 годин після передостаннього. Таким чином, всього проводили 15 заборів крові протягом перших 66 годин перебування в стаціонарі. 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 [260]. Серійне визначення МВ-фракції КФК проведено у 37 пацієнтів третьої групи.

2.2.5 Магнітно-резонансна томографія серця

Магнітно-резонансна томографія (МРТ) проводилася 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 контрастування міокарда ЛШ після внутрішньовенного болюсного

введення парамагнітної контрастної речовини (КР) (Гадовіст-0,1 мл/кг). Метод пізнього контрастного посилення заснований на тому, що пошкоджені клітини поглинають та довше затримують КР, тоді як у життєздатному міокарді КР залишається поза кардіоміоцитів та швидко вимивається після її введення [156]. Вимивання КР з пошкоджених клітин відбувається набагато повільніше, ніж з позаклітинного простору [156, 229]. Через 5-10 хв концентрація КР в життєздатному міокарді стає набагато нижчою, ніж у пошкодженному міокарді [179, 282]. Виявлення ділянок пошкодженого міокарда в фазу пізнього відстроченого скануванні проводили на 15-20 хв після введення КР. Згідно з рекомендаціями Американського товариства кардіологів використовували поділ міокарда ЛШ на 17 сегментів [238]. Оцінка результатів дослідження проводилася окремо для кожного сегмента за значенням індексу трансмуральності (ІТ, %), який дорівнює відношенню товщини включення КР до загальної товщини даного сегмента ЛШ. Оцінку проводили в балах: сегменти, у яких не виявлено відтермінованого контрастування — 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25% товщини стінки ЛШ — 1 бал, від 25 до 50% товщини стінки — 2 бали, від 50 до 75% товщини стінки — 3 бали, більше 75% товщини стінки — 4 бали. Враховували середній бал у всіх 17 сегментах. Окремо оцінювали кількість уражених сегментів ($ІТ \geq 1$) та кількість сегментів з трансмуральним ураженням міокарда ($ІТ > 4$). МРТ дослідження на 3-4 добу ГІМ провели у 24 пацієнтів, на 90 добу - у 27 пацієнтів.

2.2.6 Генетичні дослідження поліморфізмів гена eNOS

Для проведення генетичних досліджень венозну кров у хворих з ГКС та практично здорових осіб набирали в стерильних умовах у моновети об'ємом 2,7 мл з калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти (11.7 мМ) в якості антикоагулянту ("Sarstedt", Німеччина), заморожували та зберігали при температурі -20°C .

ДНК виділяли з цільної крові із використанням наборів DIAtom DNA Prep («Isogene», Росія). Використаний метод базується на використанні

лізуючого реагенту із гуанідинізоціонатом, який призначений для лізису клітин, солюбілізації клітинного дебрису, а також для денатурації клітинних нуклеаз. З присутності лізуючого реагенту ДНК активно сорбується на *NucleoSTM*-сорбенті, потім легко відмивається від білків та солей спиртовим розчином. Згодом ДНК екстрагують із сорбенту та переносять у стерильні вільні від ДНК та РНК мікропробірки. Отримана ДНК може безпосередньо використовуватися для проведення полімеразної ланцюгової реакції. Набір дозволяє виділяти із свіжого біологічного матеріалу високомолекулярну ДНК (40-50 тисяч пар нуклеотидів високої чистоти ($OD_{260/280 \text{ нм}}$ 1.6 – 2.0). Вихід чистої ДНК з 100 мкл цільної крові становить 3 – 5 мкг. В процесі виділення ДНК ми дотримувалися рекомендацій, наведених у комерційному наборі, та проводили маніпуляції згідно наступного протоколу.

Протокол виділення ДНК.

1. У пробірку об'ємом 1.5 мл внести 100 мкл цільної венозної крові та додати 400 мкл лізуючого розчину. Перемішати вміст пробірок обертанням 10 разів.
2. Термостатування суміші 5 хв при температурі 65°C.
3. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5 000 об/хв та додавання ретельно збовтаної на вортексі 20 мкл суспензії сорбенту *NucleoSTM*.
4. Перемішування проб протягом 10 хвилин.
5. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5 000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту.
6. Додавання 200 мкл лізуючого розчину, ретельне перемішування на вортексі до гомогенного стану.
7. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок 10 разів.
8. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5 000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.
9. Додавання 1 мл сольового розчину та перемішування пробірок на вортексі до гомогенного стану.
10. Центрифугування пробірок протягом 10 сек. при 5 000 об/хв та видалення супернатанту за допомогою помпи, не торкаючись до осаду сорбенту із ДНК.

11. Повторне виконання положень 9 та 10 протоколу.
12. Висушування осаду при температурі 65°C протягом 5 хв.
13. Додавання в пробірки 50 мкл ЕкстраГену™ при постійному перемішуванні останнього розчину.
14. Суспензування вмісту пробірок на вортексі до отримання гомогенної суспензії та темостатування при температурі 65°C протягом 5 хв.
15. Суспензування вмісту пробірок та центрифугування протягом 1 хв при 10 000 об/хв.
16. Перенесення супернатанту до мікропробірок та зберігання при температурі -20°C.

T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізм промотору визначали методом полімеразної ланцюгової реакції (PCR) з наступним аналізом довжини рестрикційних фрагментів (PCR-RFLP) за Ghilardi G. та співавт. із модифікаціями [168]. Для цього ампліфікували ділянку промотору гена eNOS за допомогою пари специфічних праймерів: прямий – 5`-CAC CTG CAT TCT GGG AAC TGTA-3` та зворотній - 5`-GCC GCA GTA GCA GAG AGAC-3`. Праймери синтезовано фірмою «Синтол» (Росія). Для ампліфікації брали 30-50 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0.5 ОД Таq-полімерази («АмпліСенс», Росія), об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері «Applied Biosystems 2700» («PerkinElmer», США).

Ампліфікація фрагменту промотору складалася з 35 циклів: денатурація - 94°C (1 хв), гібридизація праймерів - 63°C (50 сек) та елонгація - 74°C (1 хв). У подальшому 6 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 18 годин з 5 ОД рестриктази PdiI («Ферментас», Литва) в буфері Y⁺/Tango наступного складу: 33 мМ трис-ацетату (рН 7.9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0.1 мг/мл альбуміну. За наявності в -786 положенні промотору тимідину рестрикція не відбувається, а при заміні

на цитозин PdiI розщеплює ампліфіковану ділянку промотору (розмір 125 пар основ) на два фрагменти – 95 та 30 пар основ (рис. 2.1). Ампліфікати після рестрикції розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) проводилася за допомогою транслюмінатору (“Біоком”, Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

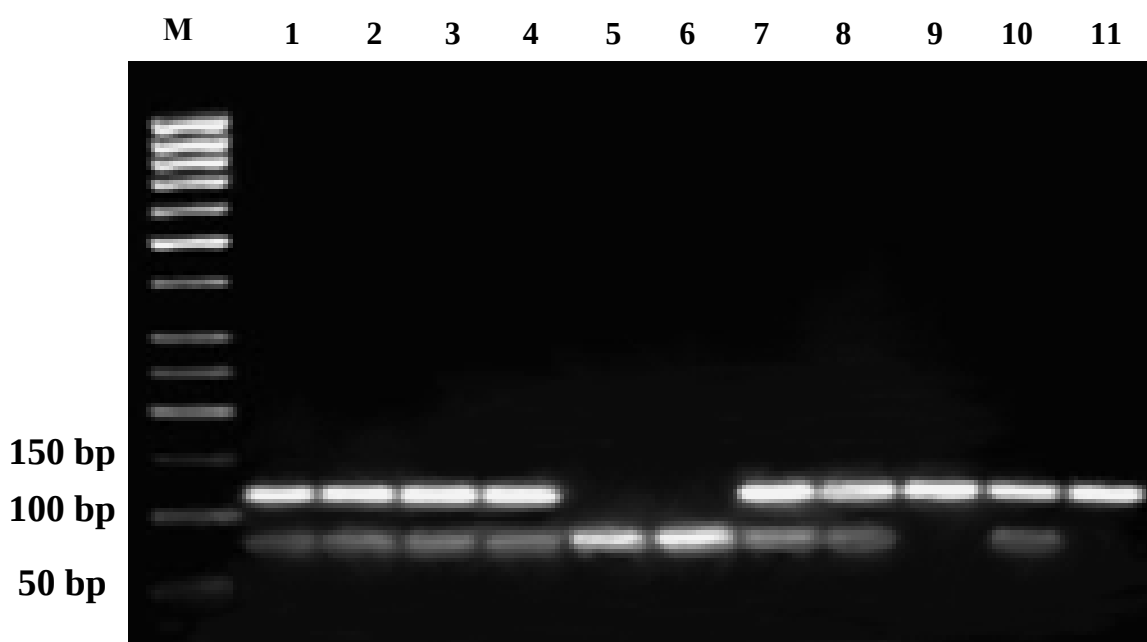


Рисунок 2.1 - Результати електрофорезу фрагменту промотору гена ендотеліальної NO-синтази після рестрикції за використання ферменту PdiI. М – маркер молекулярної маси (бр - пари нуклеїнових основ), смужки 1 - 4, 7, 8, 10 відповідають Т/С-генотипу, 5, 6 – С/С-генотипу, 9 та 11 – Т/Т-генотипу.

Алельний поліморфізм 7-го екзону гена eNOS ($G^{894} \rightarrow T$ поліморфізм) визначали шляхом ампліфікації фрагменту гена із наступною рестрикцією (PCR-RFLP) [190]. Послідовність нуклеотидів у специфічних для гена eNOS праймерах була наступною: прямий (sense) – 5'-TCC CTG AGG AGG GCA GGC – 3' і зворотний (antisense) - 5'-TGA GGG TCA CAC AGG TTC CT-3'. Для ампліфікації брали 50-100 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буфера, 1.5 мМ сульфату магнію, по 200 мкМ кожного з

чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0.5 ЕД Таq-полімерази (“АмпліСенс”, Росія). Об’єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. Ампліфікація фрагменту 7-го екзону складалася з 35 циклів: денатурація - 94°C, 1 хв, гібридизація праймерів - 64°C, 1 хв і елонгація - 74°C, 1 хв. Для визначення поліморфізму поодиноких нуклеотидів (SNP) 7-го екзону 6-10 мкл продукту ампліфікації інкубували при 37°C протягом 20 годин з 8 ОД рестриктази Eco24I (“Ферментас”, Литва) в буфері Y⁺/Tango наступного складу: 33 мМ трис-ацетата (рН 7.9), 10 мМ ацетату магнію, 66 мМ ацетату калію, 0.1 мг/мл альбуміну; або 5 ОД рестриктази MboI в буфері R⁺ наступного складу: 10 мМ трис-ацетата (рН 8.5), 10 мМ хлориду магнію, 100 мМ хлориду калію, 0.1 мг/мл альбуміну. Якщо в 894 положенні гена eNOS знаходився гуанідин, то ампліфікат, що складався з 457 пар основ, розщеплювався рестриктазою Eco24I на два фрагменти – 137 і 320 пар основ. У разі заміни G⁸⁹⁴→T сайт рестрикції для Eco24I втрачається, а для рестриктази MboI, навпаки, з’являється і утворюється два фрагменти вказаного розміру (рис. 2.2).

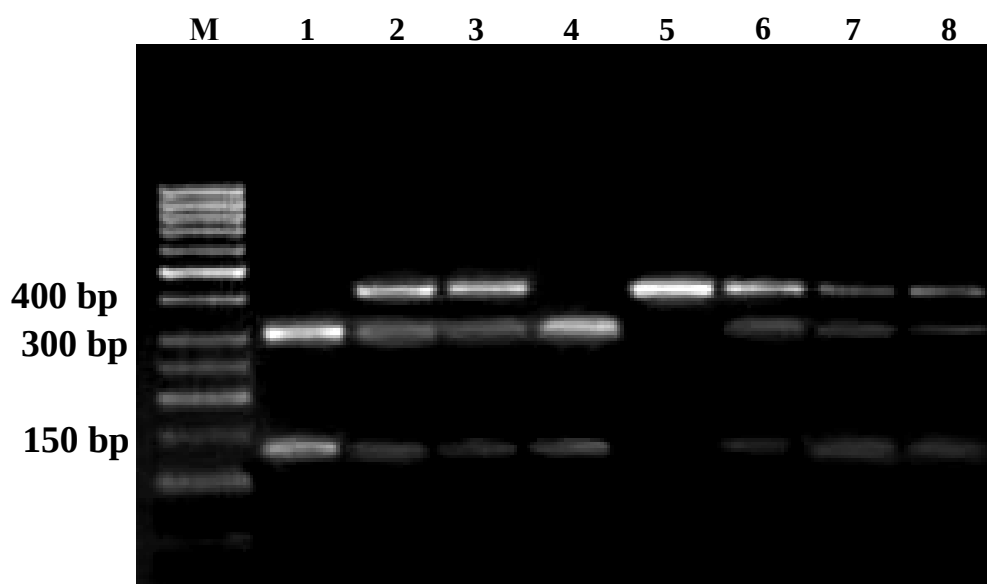


Рисунок 2.2 - Результати електрофорезу фрагменту 7-го екзону гена eNOS після рестрикції із використанням ферменту Eco24I. М – маркер молекулярної маси (bp - пари нуклеїнових основ), доріжки 2, 3, 6 - 8 відповідають G/T-генотипу, 5 – T/T-генотипу, 1 та 4 –G/G-генотипу.

Ампліфікати фрагменту 7-го екзону після рестрикції розділяли в 2,5% агарозному гелі, що містив бромистий етидій. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 45 хв) проводилася за допомогою транслюмінатора (“Біоком”, Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

Для визначення поліморфізму 4-го інтрону гена eNOS використовували пару специфічних праймерів: прямий (sense) – 5`-AGG CCC TAT GGT AGT GCC TTT-3` и зворотний (antisense) - 5`-TCT CTT AGT GCT GTG GTC AC-3` [428]. Праймери синтезовано фірмою «Синтол» (Росія). Для ампліфікації брали 30-50 нг ДНК і додавали до суміші, що містила 5 мкл 5-кратного PCR-буферу, 1,5 мМ сульфату магнію, 200 мкМ суміші чотирьох нуклеотидтрифосфатів, по 20 рМ кожного з праймерів і 0.5 ОД Taq-полімерази (“АмпліСенс”, Росія), об’єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. PCR проводили в термоциклері “Applied Biosystems 2700” (“PerkinElmer”, США). Програма ампліфікації була наступною: денатурація - 94°C (1 хв), гібридизація праймерів - 60°C (1 хв) та елонгація - 74°C (1 хв), разом 35 циклів (рис. 2.3).

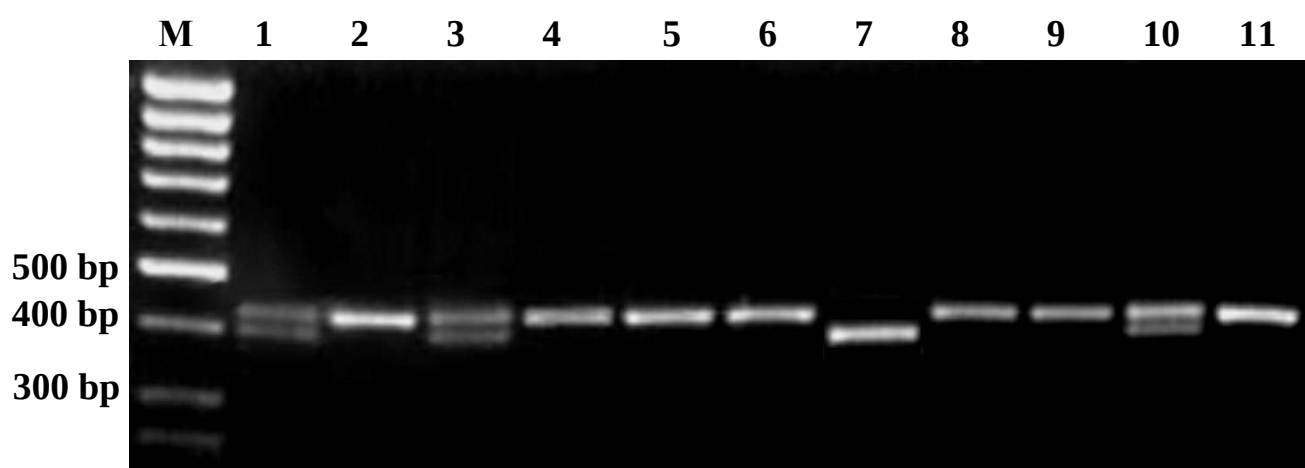


Рисунок 2.3 - Результати електрофорезу фрагменту гена eNOS. М – маркер молекулярної маси (bp - пари нуклеїнових основ), смужки 2, 4-6, 8, 9, 11 відповідають 4b/4b-генотипу, 1, 3, 10 – 4b/4a-генотипу, 7-а – 4a/4a-генотипу.

Ампліфікати розділяли в 2,5 % агарозному гелі, що містив 10 мкг/мл бромистого етидію. Візуалізація ДНК після горизонтального електрофорезу (160 V протягом 40 хв) проводилася за допомогою транслюмінатору (“Біоком”, Росія) та відеосистеми ViTran (Росія).

2.2.7 Лабораторні маркери запалення та ендотеліальної дисфункції

Рівень фактору Віллебранда (ФВБ) визначали методом фермент зв’язаного флуоресцентного дослідження (метод ELFA) за допомогою тесту TECHNOZYM vWF:Ag ELISA [362]. Кров забирали шляхом венепункції, поміщали в 0,11 моль/л розчин тринатрію цитрату у співвідношенні об’ємів антикоагулянту та крові 1:10. Плазму, отриману шляхом центрифугування, розміщували в пластикову пробірку та зберігали при температурі -20 °C не більше 1 місяця до проведення дослідження.

Визначення рівня розчинного CD40L проводили за допомогою тесту ELISA «Bender MedSystems» (США) імуноферментним методом з використанням aНТН-sCD40L моноклональних антитіл згідно з інструкцією виробника [420].

Рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF) визначали методом ELISA реактивом HuVEGF ELISA Kit INVITROGEN (Канада) згідно інструкції виробника [408].

Визначення рівня розчинного Е-селектину проводили за допомогою тесту ELISA з використанням тест-системи «eBioscience» (Австрія) згідно інструкції виробника [411].

Концентрацію мієлопероксидази (МПО) в плазмі крові визначали методом ІФА з використанням тест-системи «eBioscience» (Австрія) згідно інструкції виробника [115]. Облік реакції проводили на імуноферментному аналізаторі iEMS Labsystems (Фінляндія) [4].

2.2.8 Коронарографія з оцінкою епікардіального кровотоку (шкала TIMI) та міокардіальної перфузії (шкала MBG)

Основним методом реваскуляризації у нашому дослідженні було проведення первинного ЧКВ. Невідкладне первинне ЧКВ зі стентуванням ІОКА

проводилася у відділенні інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії з катетеризаційною лабораторією (керівник – член-кореспондент НАМН України, проф. Ю.М. Соколов). Тривалий час успішність проведення реваскуляризації міокарда оцінювалася за ступенем відновлення кровотоку в епікардіальних коронарних артеріях за класифікацією TIMI (від англ. Thrombolysis In Myocardial Infarction) [169] (табл. 2.13).

Таблиця 2.13

Оцінка епікардіального кровотоку за TIMI

Ступінь	Характеристики кровотоку
TIMI - 0	немає перфузії; антеградний кровоток дистальніше оклюзії відсутній
TIMI - 1	протікання без перфузії; контраст проникає дистальніше оклюзії, але «зависає» і не може досягнути кінцевих гілок цільової судини.
TIMI - 2	часткова реперфузія; контраст проникає дистальніше оклюзії і досягає кінцевих гілок цільової судини. Але швидкість заповнення коронарного русла в цільовій судині знижена в порівнянні з нецільовими артеріями або в цільовій судині, але проксимальніше місця обструкції
TIMI - 3	повна реперфузія; контраст проникає дистальніше оклюзії і досягає кінцевих гілок цільової судини одночасно з рухом контрасту в нецільових судинах.

Проте навіть повне відновлення магістрального кровотоку не завжди супроводжується адекватною тканинною перфузією. Тому для характеристики повноти реваскуляризації міокарда було запропоновано використовувати показники тканинної перфузії, що оцінюються за шкалою MBG (від англ. Myocardial Blush Grade – ступінь перфузії міокарда). Оцінку міокардіальної

перфузії проводили за класифікацією Myocardial blush grade (MBG) (табл. 2.14) [419].

Таблиця 2.14

Оцінка міокардіальної перфузії за MBG.

Ступінь	Характеристики перфузії міокарда
MBG 0	відсутність контрасту в капілярній зоні цільового міокарду
MBG 1	мінімальна «хмарка» контрасту в капілярній зоні цільового міокарда
MBG 2	помірна «хмарка» контрасту в капілярній зоні цільового міокарду («помутніння» міокарду менше виражено в порівнянні з контралатеральним та іпсілатеральним міокардом, який кровопостачається не - ІОКА)
MBG 3	нормальна «хмарка» контрасту в капілярній зоні цільового міокарду («помутніння» міокарду однаково виражено з контралатеральним та іпсілатеральним міокардом, який кровопостачається не - ІОКА)

Цей метод заснований на візуальній оцінці ангіограм коронарних артерій, виконаних в швидкісному режимі 25 кадрів за секунду на ангіографах з можливістю субтракційної візуалізації. Необхідною умовою є проекція зони ІМ без суттєвих накладань оточуючих тканин і кісткових структур, а також неураженого міокарда (табл. 2.10) [419]. Для цього використовується звичайні для коронарографії проекції: ліва і права косі, ліва латеральна. Інфузія контрастної речовини повинна бути достатньо тривалою та об'ємною, щоб забезпечити заповнення венозної коронарної системи і викид невеликої кількості контрасту в аорту.

Клінічний перебіг ГІМ оцінювали за кількістю ускладнень госпітального періоду захворювання. Гостру лівошлуночкову недостатність

(ГЛШН) реєстрували згідно класифікації Т. Killip [216]. Порухення серцевого ритму реєстрували шляхом добового моніторингу ЕКГ з використанням приліжкових моніторів та центральної моніторної системи InnoCare C/C (компанія Innomed Medical Inc., Угорщина).

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

Імунологічні дослідження проводились в атестованому відділі імунології ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (керівник – проф. Т.І. Гавриленко).

Генетичні дослідження алельного поліморфізму проводились в молекулярно-генетичній лабораторії відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (зав. відділу д. мед. наук, професор В.Є. Досенко (м. Київ, вул. Богомольця, 4).

Загальноклінічні дослідження, вимірювання рівня С-реактивного білку, ліпідного спектру крові, фібриногену проводилось в централізованій клініко-біохімічній лабораторії ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (завідуюча лабораторією канд. біол. наук Пономарьова Г.В.).

Кардіо-MPT дослідження проводилися на базі ДУ “Національний науковий центр “Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска” НАМН України (завідуюча відділом канд. мед. наук Єршова Є.Б.).

Для створення бази даних, первинної підготовки таблиць та проміжних розрахунків використовували пакет програм Microsoft Excel 2019 MSO (Microsoft, США). Статистичний аналіз проводився за допомогою електронних таблиць статистичної програми STATISTICA 10 (компанія StatSoft Inc, США) та IBM SPSS Statistics 20 (США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій достовірності (t) та значення достовірності (p). Для оцінки достовірності відмінностей у групах

використовувався тест Ст'юдента. При $p < 0,05$ відмінності вважали достовірними. Взаємозв'язок між перемінними визначали при використанні параметричного кореляційного аналізу. Вплив факторів ризику на наявність певної клінічної характеристики проводили за оцінкою критерію χ^2 Пірсона та точного критерія Фішера. Для аналізу часу до розвитку ускладнень постгоспітального періоду застосовувалися криві Каплана-Мейера з розрахунком достовірності за допомогою LogRank тесту. Оцінку факторів ризику ІМГ здійснено за допомогою регресії Кокса (Cox regression), за результатами яких розраховано відношення ризиків (ВР) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Відношення ризиків > 1 означає збільшення ризику, < 1 – зниження ризику. Якщо 95% довірчий інтервал включає значення «1», відмінності між групами не є статистично значущими.

Основні положення даного розділу висвітлені в наступних публікаціях:

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>.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.
3. 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; 1: 31-9. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.3139>.

4. 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.
5. Рыжкова НА, Гавриленко ТИ, Пархоменко АН, Ломаковский АН, Пономарева ГВ, Лутай ЯМ, Кравченко ЛН. 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.
6. 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.
7. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M., Parkhomenko A.N., Moibenko A.A. Allelic polymorphism in the promoter ($T^{-786} \rightarrow C$), but not in exon 7 ($G^{894} \rightarrow T$) 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.
8. Гавриленко Т.І., Риждкова 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.

РОЗДІЛ 3

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ПРОМОТОРУ $T^{-786} \rightarrow C$ (rs2070744) ГЕНА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ NO-СИНТЕТАЗИ У ХВОРИХ НА ГІМ

3.1 Дослідження частоти алельних поліморфізмів гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих на ГІМ

Аналіз генотипів хворих за трьома сайтами гена ендотеліальної NO-синтетази (eNOS) та порівняння отриманих даних із результатами в контрольній групі дозволило встановити, що частота певних варіантів цього гена є різної для промотору, екзону та інтрону (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл генотипів $T^{-786} \rightarrow C$ промотору гена eNOS у хворих на ГІМ та здорових донорів

Поліморфізм		Контроль (n = 83 ос.)		ГІМ (n = 325 ос.)	
		Абс.	%	Абс.	%
Промотору $T^{-786} \rightarrow C$	T/T	40	48,2	138	42,5
	T/C	38	45,8	134	41,2
	C/C	5	6,0	53	16,3**
7-го екзону $G^{894} \rightarrow T$	G/G	25	30,1	121	37,2
	G/T	55	66,3	187	57,5
	T/T	3	3,6	17	5,3
4-го інтрону 4b/4a	4b/b	50	60,2	196	60,3
	4b/a	30	36,2	118	36,3
	4a/a	3	3,6	11	3,4

Примітки: 1. *- $p < 0,05$ у порівнянні з групою контролю;

2. ** - $p < 0,01$ у порівнянні з групою контролю.

Так, співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і рідких гомозигот при аналізі T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізму промотору (rs2070744) складає 42,5%, 41,2% і 16,3% відповідно (в групі практично здорових осіб (контроль) – 48,2%, 45,8% і 6,0%; $p=0,001$ за χ^2 -критерієм); при аналізі G⁸⁹⁴→T поліморфізму 7-го екзону (rs1799983) – 37,2%, 57,5%, 5,3% (в контролі – 30,1%, 66,3%, 3,6%; $p>0,05$), а при визначенні 4b/4a поліморфізму 4-го інтрону (rs869109213) – 60,3%, 36,3% и 3,4% (в контролі – 60,2%, 36,2%, 3,6%; $p>0,05$) [8, 9, 25]. Достовірні відмінності при порівнянні з контрольною групою були встановлені тільки по відношенню до поліморфізму промотору (табл. 3.1). В групі донорів патологічний варіант C/C зустрічається в 2,7 разів рідше, ніж у хворих із ГКС. Важливо, що розподіл вивчених алельних варіантів відповідав закону Харді-Вайнберга ($a^2 + 2ab + b^2 = 1$, де a – частота нормальних алелей, а b – частота патологічних).

Слід відзначити, що алельний поліморфізм 7-го екзону гена eNOS є найбільш привабливим для аналізу, бо є одним з відомих варіантів поліморфізму гена eNOS, що призводить до заміни амінокислот в структурі білка eNOS [7]. Припускалися два варіанти реалізації цього патологічного генотипу - утворення білка зі зниженою ферментною активністю або прискорена деградація ферменту шляхом більш швидкого протеолізу.

Golser R. та співавт. показали, що мутантний варіант білка (із аспарагіном у 298 положенні) не поступається за різноманітними властивостями [172]. Аналогічні дані отримали Song J. та співавт. Вони показали, що кількість матричної РНК, білка eNOS, а також його активність в культивованих ендотеліальних клітинах не відрізнялися у гетерозигот і гомозигот з G⁸⁹⁴→T поліморфізмом [383].

Тим не менш, частина проведених генетичних та клінічних досліджень вказують на зв'язок між цим варіантом поліморфізму і ймовірністю розвитку СС патології [192, 264]. У мета-аналізі (8229 пацієнтів з ГІМ проти 12839 осіб з групи контролю) виявили зв'язок між поліморфізмом 7-го екзону

G⁸⁹⁴→T та ризиком ГІМ: ВШ = 1,41 (95% ДІ = 1.08–1.84; p = 0,012) для гомозиготної генетичної моделі, ВШ = 1,12 (95% ДІ = 1.00–1.25; p = 0,054) для гетерозиготної генетичної моделі, ВШ = 1,35 (95% ДІ = 1.06–1.70; p = 0.014) для рецесивної генетичної моделі та ВШ = 1,18 (95% ДІ = 1.04–1.34; p = 0.009) для домінантної генетичної моделі. Подальший аналіз показав, що поліморфізм eNOS G⁸⁹⁴→T був пов'язаний з ІМ тільки серед мешканців Азії (p < 0,05), такий зв'язок не був підтверджений для неазійської підгрупи (p > 0,05) [264]. Нами цей зв'язок також не встановлено.

Суперечливими є дані досліджень відносно значення поліморфізму 4-го інтрону гена eNOS. Корейські вчені при визначенні частоти алельних варіантів гена eNOS показали, що найбільше значення в розвитку ГКС має алельний поліморфізм 4-го інтрону, а поліморфізм 7-го екзону практично не впливає на ймовірність розвитку ІХС [333]. У вказаній роботі доводиться, що варіант інтрону (4a/4a) має протективне значення у розвитку ГКС, тобто частіше спостерігається у осіб контрольної групи та у хворих із менш важким перебігом захворювання. Про можливий протективний ефект рідкого 4a варіанту інтрону вказується також у роботі Hassan A. та співавт. [182]. За даними інших дослідників 4a алель навпаки вважається патологічним, тобто таким, що частіше визначається у хворих на серцево-судинні захворювання [149, 451]. У мета-аналізі поліморфізм 4-го інтрону гена eNOS (4b/a) був суттєво пов'язаний з розвитком ІХС у трьох генетичних моделях (домінантній, при порівняння гомозигот та порівняння гетерозигот [444]. Дані мета-аналізу свідчать, що поліморфізм eNOS 4b/a може бути фактором ризику ІХС, але в основному в африканській популяції. Для європейців зв'язок був сумнівним. Згідно до наших даних, в українській популяції будь-якої різниці у частоті виявлення різних поліморфізмів 4-го інтрону у пацієнтів з ГКС і в групі контролю не спостерігалось.

Отримані дані свідчать, що частота алельних варіантів промотору гена eNOS суттєво відрізняється в контрольній групі та групі хворих із ГІМ. У нашому дослідженні поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO-

синтетази в позиції 786 визначався у 57,5% пацієнтів з ГКС, та 16,3% хворих були гомозиготами з наявністю мінорного -786CC генотипу. За відсутності відмінностей між групами щодо частоти виявлення Т/Т і Т/С генотипів, ймовірність визначення С/С генотипу промотору була значно вищою у хворих з ГІМ, ніж в групі контролю (16,3% у хворих з ГКС проти 6,0% в групі контролю відповідно, $p<0,01$) [28, 37, 40].

У табл. 3.2 наведено дані про розподіл різних алелів промотору гена eNOS у чоловіків та жінок.

Таблиця 3.2

Порівняння генотипів за $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізмом промотору гена eNOS у різних гендерних групах

ГЕНОТИП	Загальна група		Чоловіки		Жінки	
	Контроль (n=83)	ГІМ (n=325)	Контроль (n=59)	ГІМ (n=263)	Контроль (n=24)	ГІМ (n=62)
Т/Т, n (%)	40 (48.2)	138 (42.5)	32 (54.2)	117 (44.5)	8 (33.3)	21 (33.8)
Т/С, n (%)	38 (45.8)	134 (41.2)	25 (42.4)	106 (40.3)	13 (54.2)	28 (45.2)
С/С, n (%)	5 (6.0)	53 (16.3)**	2 (3.4)	40 (15.2)*	3 (12.5)	13 (21.0)#

Примітки : 1. # - $p<0,1$ у порівнянні з групою контролю;

2. *- $p<0,05$ у порівнянні з групою контролю;

3. ** - $p<0,01$ у порівнянні з групою контролю.

Переважну кількість генотипованих осіб як контрольної групи, так і хворих на ГІМ складали чоловіки, тим не менш, при порівняно невеликій кількості жінок закономірності розподілу алельних варіантів були аналогічними в обох гендерних групах. У чоловіків в контрольній групі тільки 3,4 % осіб мали С/С генотип промотору, а серед чоловіків із ГІМ кількість цих осіб становила більше 15 %. Нормальних гомозигот (Т/Т) та гетерозигот (Т/С) серед чоловіків із ГІМ було значно менше, ніж в контролі. Серед жінок із ГІМ С алель промотору зустрічався ще частіше, ніж у

чоловіків – 21,0 % хворих жінок мали генотип С/С. Аналіз отриманих даних дозволяє зробити висновок про те, що Т⁻⁷⁸⁶→С поліморфізм промотору гена eNOS як фактор-ризик та предиктор ГІМ має більше значення в осіб чоловічої статі. Вказаний генотип спостерігався у чоловіків із ГІМ майже в 5 разів частіше, ніж в контрольній групі.

Проведений аналіз розподілу генотипів Т⁻⁷⁸⁶→С промотору гена eNOS у хворих з різними клінічними варіантами ГКС. У пацієнтів з ГІМбпST С/С генотип промотору гена eNOS виявляли приблизно в 3,5 рази частіше, ніж в групі контролю (22,2% проти 6,0% відповідно, $p<0,01$), і в 2 рази частіше ніж серед хворих з ГІМпST (22,2% проти 13,2%, $p<0,05$) (табл. 3.3). Отримані дані дозволяють припустити можливість патогенетичної ролі даного поліморфізму у розвитку гострих форм ішемічної хвороби серця, та особливу значимість цього поліморфізму у хворих без елевації сегмента ST на електрокардіограмі.

Таблиця 3.3

Розподіл генотипів Т⁻⁷⁸⁶→С промотору гена ендотеліальної NO-синтетази у хворих з ГІМпST та ГІМбпST

Поліморфізм		Контроль (n = 83 ос.)		ГІМбпST (n = 113 ос.)		ГІМпST (n = 212 ос.)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Промотору Т ⁻⁷⁸⁶ →С	Т/Т	40	48,2	48	42,5	90	42,5
	Т/С	38	45,8	40	35,4	94	44,3
	С/С	5	6,0	25	22,1**	28	13,2*

Примітки: 1. *- $p<0,05$ у порівнянні з групою контролю;

2. ** - $p<0,01$ у порівнянні з групою контролю.

Подальший аналіз хворих з ГІМбпST виявив тенденцію до більшої частоти виявлення носіїв С алелі у молодших вікових групах. (рис. 3.1).

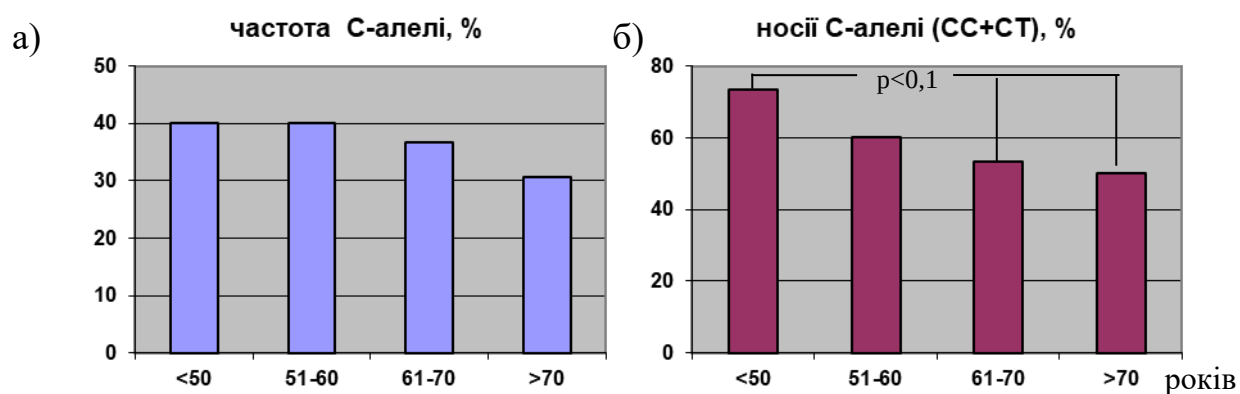


Рисунок 3.1 - Поліморфізм промотору гена eNOS у хворих з ГІМбпST у різних вікових групах : а) частота виявлення алелі С; б) кількість пацієнтів з наявністю алелі С в генотипі.

Ця залежність була більш характерною для чоловіків (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Розподіл генотипів промотору гена eNOS у хворих з ГІМбпST в залежності від віку та статі

Чоловіки	< 55 років (n = 27 ос.)	≥ 55 років (n = 52 ос.)
Середній вік, років (M±m)	50,1±0,8	65,1±0,9*
Носії Т-алелі, n (%)	20 (74,1%)	43 (82,7%)
Носії С-алелі, n (%)	21 (77,8%)	27 (51,9%)*
Жінки	< 65 років (n = 19 ос.)	≥ 65 років (n = 15 ос.)
Середній вік, років (M±m)	58,6±1,5	69,6±1,1#
Носії Т-алелі, n (%)	14 (73,7%)	11 (73,3%)
Носії С-алелі, n (%)	9 (47,4%)	8 (53,4%)

Примітки. Різниця показників достовірна у порівнянні з такими:

1. * – у чоловіків віком до 55 лет;
2. # – у жінок віком до 65 років (p<0,01).

Так, у чоловіків з ГІМбпСТ у віці до 55 років (з передчасним розвитком ІХС) значно частіше виявляли наявність патологічного С алеля у положенні 786 промотору гена eNOS (генотипи C/C+T/C), аніж у чоловіків більш похилого віку (77,8% серед хворих до 55 років проти 51,9 % серед хворих 55 років і більше відповідно, $P<0,01$) або жінок (77,8% серед чоловіків до 55 років проти 50,0 % у жінок відповідно, $P<0,01$) [37, 40]. Саме для чоловіків молодого віку характерна участь вазоспастичних реакцій в патогенезі гострих форм ІХС, розвиток яких за даними літератури значно частіше відмічався при наявності цієї мутації промотору гена eNOS [171]

Різниці за частотою виявлення поліморфізму промотору гена eNOS в інших клініко-анамнестичних підгрупах пацієнтів з ГІМ не відмічалось.

Згідно даним метааналізу, заснованого на результатах 7 досліджень, були відмічені достовірні відмінності за частотою поширеності гомозигот C/C промотору гена eNOS серед здорового населення в різних етнічних групах (1,1 % – для азіатського, 15,36 % – для неазіатського населення, $P<0,0001$) [112]. Дані літератури щодо ролі цього поліморфізму у розвитку ІХС та її гострих проявів дещо суперечливі [112, 281, 312]. Популяційне дослідження, що проводилося в 9 різних регіонах Великобританії, показало, що співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і мутантних гомозигот при аналізі поліморфізму $T^{-786} \rightarrow C$ промотору гена eNOS склало відповідно 37,7; 47,8 и 14,5 %. Не було відмічено впливу даного поліморфізму на розвиток ІХС [204]. Розповсюдженість різних варіантів цього поліморфізму у італійців відповідає такому у Великобританії [123, 168]. При цьому ризик розвитку ІХС був достовірно вищим у пацієнтів з -786CC, аніж -786TT генотипом (ВР 2,5; 95 % ДІ 1,3–4,8, $p<0,01$). C/C генотип був також незалежним фактором ризику розвитку коронарного атеросклерозу [123]. Сам факт наявності патологічного алеля С був фактором ризику ІХС (ВР 1,7; 95 % ДІ 1,1–2,8, $p=0,02$) у порівнянні з генотипом T/T), а серед хворих з ІХС носії цього алеля мали більш значне ураження вінцевих

артерій за даними коронароангіографії [123]. У дослідженні G. Ghilardi і співавторів у хворих, прооперованих з приводу стенозу внутрішньої сонної артерії, генотип C/C визначали в два рази частіше, ніж в групі контролю (відповідно 26 % і 13 %, $p=0,018$), а у хворих зі стенозом сонної артерії генотип C/C був більш розповсюдженим в групі з виразковою атеросклеротичною бляшкою (відповідно 44 % і 17 %, $P=0,003$) [168]. Розповсюдженість патологічних гомозигот C/C у іспанців молодших за 60 років складає 14,3 %, в то же час серед чоловіків-курців молодших 50 років з ІХС цей генотип визначали в 21,8 % ($p=0,039$) [72]. Це було підставою для припущення, що генотип C/C промотору гена eNOS визначає підвищений ризик передчасного розвитку атеросклерозу особливо в умовах дії несприятливих факторів зовнішнього середовища (паління). Співвідношення різних варіантів генотипу (T/T, T/C і C/C) промотору гена eNOS у канадців середнього віку без ІХС в анамнезі було близьким до такого у європейців та розподілялося як 38,9 %; 46,1 % та 15,0 % [198]. У осіб з генотипом C/C відмічали достовірно більш високі рівні систолічного артеріального тиску, а також частіше діагностували артеріальну гіпертензію. У японській популяції розповсюдженість алелю С є достатньо низькою (20,2 % населення), та гомозиготи (C/C) складають біля 1 % всього населення [202]. У хворих з ІМ розповсюдженість різних варіантів промотору не відрізнялася від такої у загальній популяції, що дозволило авторам зробити висновок щодо відсутності ролі цього поліморфізму в патогенезі гострого ІМ у японців [392]. Втім у дослідженні Накаґама М. та співавт. мутація T-786C асоціювалася з коронарним спазмом і частіше виявлялася у хворих з ГІМ, особливо без органічного звуження вінцевих артерій за даними ангіографії [312]. В 2014 році проведений мета-аналіз 24 досліджень, який включив 6192 хворих з ІХС та 9281 осіб з групи контролю. Результати мета-аналізу демонструють, що наявність – 786C алелю у генотипі може збільшити ризик розвитку ІХС [254]. У всіх шести генетичних моделях були знайдені достовірні зв'язки між поліморфізмом промотору гена eNOS T⁻⁷⁸⁶→C та

ризиком ІХС: в домінантній моделі (С/С + Т/С проти Т/Т) – ВШ = 1,45 (95% ДІ = 1,27-1,65), в рецесивній моделі (С/С проти Т/С + Т/Т) - ВШ = 1,37 (95% ДІ = 1,20-1,56), при порівнянні гомозигот (С/С проти Т/Т) - ВШ = 1,64 (95% ДІ = 1,31–2,04), при порівнянні гетерозигот (Т/С проти Т/Т) - ВШ = 1,39 (95% ДІ = 1,23–1,57); (С/С проти Т/С) - ВШ = 1,20 (95% ДІ = 1,04–1,37) та при порівнянні алелів (С проти Т) - ВШ = 1,35 (95% ДІ = 1,21-1,50). Частина даних, які знайшли відображення в дисертаційній роботі, увійшли до цього мета-аналізу [139]. Подібні дані були продемонстровані в 2020 році в мета-аналізі Yu J. та співавт. [451].

Таким чином, мінорний генотип -786СС промотору гена eNOS зустрічається у 6,0 % здорових донорів в Україні, що достовірно більше, ніж у японській популяції, і менше, ніж у західних європейців (італійців, англійців, іспанців, французів), білих північно-американців, австралійців та канадців (табл. 3.5) [8, 37, 40]. Генотип –786СС промотору гена eNOS приблизно в 3,5 рази частіше зустрічається серед хворих з ГІМ, ніж у здорових осіб. Отримані дані вказують на можливість патогенетичного значення даного поліморфізму у розвитку гострих форм ішемічної хвороби серця, особливо у хворих на ГІМбпST.

Таблиця 3.5

Порівняльний аналіз розподілу частоти генотипів T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена
ендотеліальної NO синтетази у здорових донорів різних етнічних груп

Дослід- ження	Група контролю	Colombo M. та співавт., [123]	Ghilardi G. та співавт., [168]	Jeerooburkhan N. та співавт., [204]	Alvarez R. та співавт., [72]	Poirier O. та співавт., [348]	Poirier O. та співавт., [348]	Hyndman M.E. та співавт., [198]	Iwai N. та співавт., [202]
N	83	138	133	2720	300	155	421	705	3918
Популяція	Україна	Італія	Італія	Великобританія	Іспанія	Північна Ірландія	Франція	Канада	Японія
T/T, n (%)	40 (48,2)	47(34,1)*	54 (40,6)	1026(37,7)*	120 (40)	57 (36,8)	126 (29,9)**	274 (38,9)	3127 (79,8)***
T/C, n (%)	38 (45,8)	71(51,4)	61 (45,9)	1300 (47,8)	137 (45,7)	64 (41,3)	220 (52,3)	325 (46,1)	748 (19,1)***
C/C, n (%)	5 (6,0)	20(14,5)*	18(13,5)*	394(14,5)*	43 (14,3)*	34(21,9)**	75 (17,8)**	106 (15,0)*	43(1,1)***

Примітки: 1. *** p<0,001 у порівнянні з групою контролю;

2. **p<0,01 у порівнянні з групою контролю;

3. *p<0,05 у порівнянні з групою контролю.

3.2 Результати проби з потокозалежною вазодилатацією, рівень маркерів системного запалення та ендотеліальної дисфункції в динаміці госпітального періоду у хворих з ГІМ в залежності від поліморфізму промотору гена ендотеліальної NO синтетази

На першому етапі дослідження було виявлено, що з поліморфізмів гена eNOS, що вивчалися, суттєве значення для розвитку ГІМ в українській популяції мав тільки поліморфізм промотору гена в положенні 786 (T⁻⁷⁸⁶→C). Для уточнення механізмів реалізації цього поліморфізму в патогенезі гострих форм ІХС ми провели оцінку функціонального стану ендотелію за результатами проби з потік - залежною вазодилатацією (ППЗВ) та рівнем фактору Віллебранда (ФВБ) у плазмі крові, а також проаналізували рівень маркерів системного запалення в динаміці госпітального періоду у частини хворих, що були включені у дослідження.

Визначення реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ на першу і 7 - 10 добу госпітального періоду проведено у 126 пацієнтів (42 пацієнти ГІМбпST та 84 ГІМпST). Дана підгрупа не відрізнялася від основної групи хворих за основними варіантами генотипу та клініко-анамнестичними характеристиками. Розподіл -786TT, -786TC и -786CC генотипів промотору гена eNOS виявився як 42,8 %, 41,3 % и 15,9 % відповідно.

Обов'язковими умовами проведення ППЗВ на першу добу були: клінічно стабільний стан пацієнта, відсутність болів ангінозного характеру протягом більше ніж двох годин, відсутність ознак вираженої гострої серцевої недостатності (набряк легень чи кардіогенний шок) та можливість припинення внутрішньовенної інфузії нітропрепаратів (якщо така проводилася) більше ніж за дві години до дослідження. Всі хворі, які були включені в дослідження, не їли, не вживали напої, які б містили алкоголь, кофеїн або поліфеноли, не палили протягом мінімум 6 годин та не приймали пероральні нітропрепарати протягом мінімум 24 годин до дослідження.

Деяким обмеженням дослідження можна вважати неможливість обмежити застосування вазоактивних препаратів, які входять до стандартів лікування ГІМ, у досліджуваних хворих. Результати ППЗВ в динаміці спостереження у обстежених хворих представлені в табл. 3.6.

Таблиця 3.6

Результати ППЗВ у хворих з ГІМ в залежності від генотипу
промотору гена eNOS T⁻⁷⁸⁶→C, M±m

Генотип промотору T ⁻⁷⁸⁶ →C	Показник	1 доба (n = 45 ос.)		7 доба (n = 45 ос.)	
		Абс.	Од. виміру	Абс.	Од. виміру
T/T	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	54	45,1±0,7	54	43,8±0,7
	Приріст діаметра плечової артерії, %	54	6,9±0,6	54	8,9±0,5
T/C	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	52	46,9±0,6*	52	44,1±0,7
	Приріст діаметра плечової артерії, %	52	5,1±0,7#	52	7,4±0,6*
C/C	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	20	46,3±0,8	20	44,5±0,9
	Приріст діаметра плечової артерії, %	20	5,2±1,1	20	6,9±1,0*

Примітки: 1. # - $p < 0,1$ у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу;
2. * - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

На першу добу ГІМ не відмічали суттєвої різниці щодо приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у виділених на основі генотипу промотору гена eNOS групах. Втім, хворі з T/C генотипом мали тенденцію до гірших результатів проби, ніж хворі з T/T генотипом (приріст 5,1±0,7 % у хворих з T/C генотипом проти 6,9±0,6 % у хворих з T/T генотипом, $p < 0,1$). Ця різниця набувала достовірності якщо об'єднати хворих

з Т/С та С/С генотипами - наявність мінорного С-алеля в генотипі (приріст $5,1 \pm 0,8$ % у хворих з Т/С та С/С генотипами проти $6,9 \pm 0,6$ % у хворих з Т/Т генотипом, $p < 0,05$) [28, 40, 272, 339]. Цікаво, що за відсутності суттєвих відмінностей у прирості діаметра плечової артерії у порівнянні з хворими з Т/Т генотипом, вихідний діаметр плечової артерії на першу добу був значно більшим в групі з Т/С генотипом промотору ($46,9 \pm 0,7$ % у хворих з Т/С генотипом проти $45,1 \pm 0,6$ % у хворих з Т/Т генотипом, $p < 0,05$). Таким чином, в обстежених хворих базальний артеріальний тонус у хворих з Т/Т генотипом був парадоксально дещо вищим, ніж у хворих з наявністю мінорного С-алеля, що вказує на можливість участі додаткових факторів (окрім ендотеліального NO) у регуляції судинного тонусу під час розвитку ГІМ. Втім, у хворих з Т/Т-генотипом промотору гена eNOS зберігалася краща відповідь судинної стінки в умовах реактивної гіперемії (NO – залежний механізм). На 7-у добу за відсутності будь-яких відмінностей у діаметрі судинної стінки, хворі з Т/Т генотипом характеризувалися більшим приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ (приріст $8,9 \pm 0,5$ % у хворих з Т/Т генотипом проти $7,2 \pm 0,6$ % у хворих з Т/С та С/С генотипами, $p < 0,05$). Найгірші результати проби спостерігалися у хворих з С/С варіантом генотипу. Таким чином, поліморфізм гена eNOS асоціюється зі зниженням ендотелій-залежної вазодилатації у відповідь на проведення ППЗВ, що свідчить про значні порушення функції ендотелію у цієї категорії хворих.

Механізми патогенного впливу поліморфізму промотору гена eNOS на сьогодні вивчені досить детально. Основну інформацію про функціональну активність промотору гена eNOS вдалося здобути японським вченим [312] із використанням люциферазного тесту (luciferase reporter gene essay). Було доведено, що при трансверсії $T^{-786} \rightarrow C$ значно зменшується активність промотору гена eNOS як за звичайних умов культивування клітин, так і за впливу гіпоксії. В той же час поліморфізм в інших сайтах промотору не впливав на інтенсивність транскрипції. Наявність поліморфізму промотору

обумовлює недостатню активність гена eNOS, що було показано у ряді функціональних досліджень. За даними японських дослідників у людей із $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізмом відмічали підвищення базального тонуусу коронарних артерій та більш виражену їх відповідь на введення аденозину та ізосорбіда, що свідчить про зменшення синтезу NO в ендотеліальних клітинах [448]. У роботі Erbs S. та співавт. введення АХ супроводжувалося меншим розширенням коронарної або грудної артерії та меншими змінами швидкості кровотоку (за даними доплерівського дослідження) у носіїв патологічних варіантів промотору ($T^{-786} \rightarrow C$) та 7-го екзону ($G^{894} \rightarrow T$) на 44 % та 26 % порівняно з носіями домінантного алеля [148].

Фактор Вилебранда (ФВБ) є одним з лабораторних маркерів ЕД [285, 373]. Це глікопротеїн плазми крові, синтез та накопичення якого відбувається в основному в клітинах ендотелію (у меншій мірі тромбоцитах). Порушення функції ендотеліальних клітин (але не їх загибель) супроводжується вивільненням вмісту внутрішньоклітинних гранул та підвищенням вмісту ФВБ у крові [146]. Тому вважається, що рівень цього маркера відображає ступінь ЕД у судинній системі в цілому, а не на локальному рівні. У ряді досліджень була доказана кореляція між рівнем ФВБ та ступенем дисфункції ендотелію, яка визначалася за результатами ППЗВ та електронної мікроскопії [152, 243]. ФВБ також приймає активну участь в процесах тромбоутворення, особливо на початкових етапах утворення тромбоцитарного тромбу в артеріях [115] та є неспецифічним маркером системного запалення.

У нашому дослідженні визначення ФВБ на першу і сьому добу проведено у 45 хворих з ГІМбпСТ. Підгрупа не відрізнялася від основної групи хворих за основними варіантами генотипу та клініко-анамнестичними характеристиками. Розподіл -786ТТ, -786ТC и -786СC генотипів промотору гена eNOS виявився як 40,0 %, 46,7 % и 13,93 % відповідно. Результати представлені в табл. 3.7.

Таблиця 3.7

Рівень ФВБ у хворих з ГІМбпST в залежності від генотипу
промотору T⁻⁷⁸⁶→C гена eNOS, M±m

Генотип промотору T ⁻⁷⁸⁶ →C	1 доба (n = 45 ос.)		7 доба (n = 45 ос.)	
	Абс.	МО/дл	Абс.	МО/дл
T/T	18	164,1±11,6	18	142,3±10,0
T/C	21	185,4±10,1	21	192,1±9,5**
C/C	6	171,9±15,1	6	205,9±24,1*

Примітки: 1. * - p<0,05 у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу;
2. ** - p<0,01 у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

Якщо на першу добу не отримано суттєвої різниці у рівнях ФВБ в плазмі крові хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS, у динаміці спостереження характер змін цього маркеру у хворих з наявністю мутантної С алелі в генотипі мав протилежну (підвищення), ніж у хворих з T/T генотипом (зниження), спрямованість (рис. 3.2).

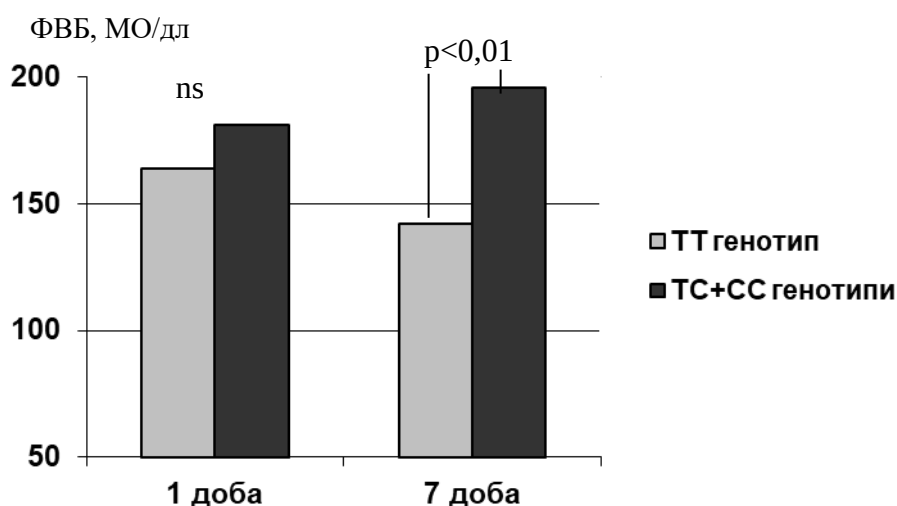


Рисунок 3.2 - Динаміка ФВБ у хворих з ГІМ без елевації сегмента ST в залежності від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C гена eNOS.

На 7-у добу рівень ВФБ у хворих з Т/Т генотипом склав $142,3 \pm 10,0$ МО/дл проти $196,3 \pm 10,2$ МО/дл у хворих з Т/С та С/С генотипами відповідно, $p < 0,01$ [28, 272, 339]. Існують дані, щодо додаткового прогностичного значення рівня ФВБ у хворих з ГІМ [384, 412]. Відсутність росту чи зниження рівня ФВБ на фоні терапії пов'язують з більш сприятливим перебігом захворювання [302].

Враховуючи важливу роль запалення у дестабілізації коронарного атеросклерозу та розвитку атеротромботичних ускладнень проведено порівняльний аналіз рівня маркерів системного запалення у хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. Серед маркерів запалення оцінювали рівень С-реактивного білку (СРБ), інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та розчинного CD 40 ліганду (pCD40L). СРБ не тільки є типовим білком гострої фази запалення, але й має самостійне патогенетичне значення в процесах атерогенезу, дестабілізації коронарного атеросклерозу та тромбоутворення. У багатьох дослідженнях було показано, що СРБ є потужним маркером прогнозу у хворих з ІХС та ГКС зокрема, що стало причиною його широкого використання у клінічній практиці. ІЛ-6 - це цитокін, який стимулює синтез СРБ [361] та металопротеїназ, збільшує експресію молекул клітинної адгезії (регулятор системного запалення) [324], впливає на систему гемостазу і фібрinolізу [177]. CD 40 ліганд є гликопротеїном з родини факторів некрозу пухлин. Основним джерелом pCD40L ліганда у крові є активовані тромбоцити, тому цей маркер є одночасно фактором запалення та тромбоутворення [328]. Динаміка маркерів системного запалення у хворих на ГІМ в залежності від генотипу eNOS представлена в табл. 3.8.

Динаміка рівня СРБ простежена у 209 хворих. Дана підгрупа не відрізнялася від основної групи хворих за розподілом основних варіантів генотипу та клініко-анамнестичними характеристиками. Розподіл -786ТТ, -786ТС та -786СС генотипів промотору гена eNOS виявився як 43,5 %, 41,1 %, 15,3 %. У всіх досліджуваних групах відмічалось підвищення рівня

СРБ в динаміці спостереження. Відмінностей між групами у рівні СРБ як на першу добу, так і через 7 діб спостереження не відмічалось.

Таблиця 3.8

Динаміка маркерів системного запалення у хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору $T^{-786} \rightarrow C$ гена eNOS, $M \pm m$

Показник	Генотип промотору $T^{-786} \rightarrow C$	1 доба		7 доба	
		Абс.	Од. виміру	Абс.	Од. виміру
С-реактивний білок, г/л	T/T	91	$6,5 \pm 0,7$	91	$10,9 \pm 0,9$
	T/C	86	$6,7 \pm 1,2$	86	$12,6 \pm 0,8$
	C/C	32	$6,2 \pm 1,0$	32	$10,2 \pm 1,0$
pCD40L, пг/мл	T/T	30	$1,4 \pm 0,2$	30	$1,9 \pm 0,4$
	T/C+C/C	32	$2,4 \pm 0,5^*$	32	$3,4 \pm 0,5^*$
ІЛ-6, пг/мл	T/T	23	$45,1 \pm 0,7$	23	$43,8 \pm 0,7$
	T/C+C/C	24	$46,9 \pm 0,6$	24	$44,1 \pm 0,7$

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

Аналіз рівнів ІЛ-6 та pCD40L в залежності від генотипу промотору гена eNOS проводили у хворих з T/T генотипом та у хворих з наявністю С-алеля в генотипі (сумісно T/C та C/C варіанти генотипів). Окремо C/C генотип не аналізувався у зв'язку з невеликою кількістю хворих з цим варіантом генотипу, у яких визначалася динаміка маркерів запалення (динаміка ІЛ-6 - у 5 хворих, динаміка pCD40L - у 7 хворих). Підгрупи хворих з наявністю рівнів ІЛ-6 та розчинного CD40L в динаміці спостереження не відрізнялися від основної групи за розподілом основних варіантів генотипу та клініко-анамнестичними характеристиками. Відмінностей у рівнях ІЛ-6 на першу і сьому добу та в направленості змін цього маркеру у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS не відмічалось (табл. 3.8). Втім,

була отримана суттєва різниця у рівні pCD40L в залежності від поліморфізму гена eNOS. У хворих з наявністю С-алеля в генотипі рівень цього маркера був значно вищим ніж у хворих з Т/Т генотипом як на першу, так і на сьому добу спостереження (на першу добу - $1,4 \pm 0,2$ пг/мл в групі з Т/Т генотипом проти $2,4 \pm 0,5$ пг/мл в групі з наявністю С-алеля в генотипі відповідно, $p < 0,05$; на сьому добу - $1,9 \pm 0,4$ пг/мл в групі з Т/Т генотипом проти $3,4 \pm 0,5$ пг/мл в групі з наявністю С-алеля в генотипі відповідно, $p < 0,05$). Різниця між рівнем pCD40L на першу та сьому добу як у хворих з поліморфізмом так і в підгрупі з Т/Т генотипом гена eNOS не набула статистичної значимості [28, 40, 339].

Враховуючи те, що pCD40L є не тільки маркером запалення, але й маркером тромбоутворення (вивільняється в основному з активованих тромбоцитів), ми вважаємо, що саме NO залежна регуляція механізмів активації тромбоцитів обумовила різницю в рівні цього маркеру у хворих з різними генотипами гена eNOS. Раніше було показано, що під час агрегації тромбоцитів вмикається NO-залежний механізм від'ємного зворотного зв'язку, який обмежує агрегацію [83]. Перша ланка цього механізму полягає у вивільненні NO з тромбоцитів, який пригнічує їх агрегацію та адгезію. Друга ланка представляє собою взаємодію між тромбоцитами та ендотеліальними клітинами. Тромбоцити, що агрегують, вивільняють АДФ, який активує ендотеліальну NO-сінтазу (eNOS). Підвищений в наслідок цього рівень ендотеліального NO попереджує агрегацію тромбоцитів та протидіє вазоконстрикторному ефекту тромбоксану A_2 та серотоніну, які продукуються тромбоцитами. В умовах дефіциту ендотеліального NO цей захисний механізм не працює, та, відповідно, складаються умови, що сприяють вазоконстрикції, тромбозам та ішемії [178].

Таким чином, за результатами ППЗВ у хворих з Т/Т генотипом базальний артеріальний тонус був вищим, однак зберігалася краща відповідь судинної стінки в умовах реактивної гіперемії, ніж у хворих з наявністю мінорного С-алеля. За відсутності суттєвої різниці у рівнях ФВБ в плазмі

крові хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS на першу добу, у динаміці лікування у хворих з наявністю С-алеля в генотипі рівень ФВБ підвищувався та був значно вищим, ніж у хворих з Т/Т генотипом на цьому добу від розвитку ГІМ. Відмінностей у рівнях та направленостях змін ІЛ-6 та СРБ у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS під час лікування не відмічали. Рівень pCD40L був значно вищим у хворих з наявністю С-алеля в генотипі протягом всього періоду спостереження [28, 40, 272, 339].

3.3 Клінічний перебіг госпітального періоду захворювання та результати тривалого спостереження за хворими з ГІМ в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази

На першому етапі дослідження було виявлено, що з поліморфізмів гена eNOS, що вивчалися, суттєве значення для розвитку ГІМ в українській популяції мав тільки поліморфізм промотору гена в положенні 786 (T⁻⁷⁸⁶→C). Тому подальший аналіз ролі генетичних поліморфізмів гена eNOS у розвитку ускладнень госпітального та постгоспітального періодів захворювання у хворих на ГІМ проводився саме в залежності від поліморфізму промотору. Зважаючи на особливості патогенезу, різні підходи до лікування та різну частоту госпітальних та післягоспітальних ускладнень у хворих з ГІМпСТ та ГІМбпСТ, аналіз в цих групах проводився окремо.

Таблиця 3.9

Клініко - анамнестична характеристика хворих на ГІМбпСТ
в залежності від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C

Показники	T/T генотип (n = 48 ос.)		T/C генотип (n = 40 ос.)		C/C генотип (n = 25 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вік, роки (M±m)	59,3±1,3		57,6±1,4		56,6±1,6#	
Чоловіча стать	31	64,6	32	80,0	16	64,0
Артеріальна гіпертензія	33	68,8	28	70,0	18	72,0
Цукровий діабет	6	12,5	6	15,0	3	12,0
Паління	25	52,1	23	57,5	13	52,0
Післяінфарктний кардіосклероз	17	35,4	15	37,5	8	32,0
ГПМК в анамнезі	1	2,1	0	-	1	4,0
ХСН в анамнезі	3	6,3	3	7,5	2	8,0

Примітки: 1. # - p<0,1 у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

У дослідження було включено 113 хворих з ГІМбпST. Співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і рідких гомозигот при аналізі T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізму промотору у цій групі хворих склало як 42,5 % (Т/Т генотип), 35,4 % (Т/С генотип) та 22,1 % (С/С генотип). Основні клініко - анамнестичні характеристики хворих без елевації сегменту ST представлені в табл. 3.9. Хворі з мінорним С/С генотипом промотору гена eNOS були молодші, ніж хворі з Т/Т генотипом, хоча різниця не набула статистичної достовірності ($p < 0,1$), мала лише характер тенденції. Суттєвої різниці за іншими анамнестичними характеристиками між хворими з різним генотипом промотору T⁻⁷⁸⁶→C не виявляли.

Ретроспективний аналіз терапії також не виявив суттєвої різниці у частоті застосування основних груп препаратів у хворих трьох виділених на основі генотипу промотору гена eNOS груп (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Терапія протягом госпітального періоду у хворих ГІМбпST в залежності від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C гена eNOS

Показники	Т/Т генотип (n = 48 ос.)		Т/С генотип (n = 40 ос.)		С/С генотип (n = 25 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Ацетилсаліцилова кислота	48	100	40	100	24	96,0
Блокатори P2Y ₁₂ рецепторів	38	79,2	32	80,0	21	84,0
НМГ/фондапаринукс	46	95,8	40	100,0	24	96,0
Нітрати	30	62,5	28	70,0	18	72,0
Бета-блокатори	47	97,9	40	100	25	100
Інгібітор АПФ/ БРА	36	75,0	28	70,0	19	76,0
Статини	32	66,7	25	62,5	16	64,0
Реваскуляризація	12	25,0	14	35,0	7	28,0

Ми проаналізували перебіг госпітального періоду захворювання у хворих з ГІМбпСТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. Результати аналізу представлені в табл. 3.11.

Таблиця 3.11

Ускладнення госпітального періоду у хворих на ГІМбпСТ в залежності від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C гена eNOS

Показник	T/T генотип (n = 48 ос.)		T/C генотип (n = 40 ос.)		C/C генотип (n = 25 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Зворотна стенокардія	8	16,9	13	32,5#	8	32,0
Рецидив болю, що потребував введення наркотичних анальгетиків	5	10,4	7	17,5	5	20,0
Смерть	1	2,1	2	5,0	0	-
Рецидив ГІМ	1	2,1	1	2,5	2	8,0
ГЛШН протягом госпітального періоду	4	8,3	7	17,5	3	12,0
Шлуночкові аритмії	5	10,4	6	15,0	6	24,0

Примітки: # - $p < 0,1$ у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

Аналіз перебігу госпітального періоду захворювання не виявив суттєвих відмінностей між трьома виділеними на основі генотипу промотору гена eNOS групами за частотою розвитку основних ускладнень ($p > 0,05$). В той же час хворі з T/C генотипом мали тенденцію до більш частого розвитку зворотної стенокардії, що характеризувалася виникненням болю ангінозного характеру тривалістю більше 10 хвилин у стані спокою після первинної стабілізації стану хворого та потребувала введення наркотичних анальгетиків або внутрішньовенних нітратів для знеболення. Частота розвитку зворотної стенокардії серед хворих з C/C генотипом була майже такою, як у хворих з гетерозиготним T/C генотипом, але незначна кількість хворих у цій групі не

дозволила досягти достовірності. Втім, якщо поєднати хворих з наявністю мінорного С алеля (Т/С та С/С генотип), то винайдена тенденція щодо розвитку зворотної стенокардії, набуває достовірності (16,8 % у групі з Т/Т генотипом проти 32,3 % у хворих з Т/С та С/С генотипами відповідно, $p < 0,05$) [28, 273].

Аналіз результатів тривалого спостереження проводився через 6 та 12 місяців від моменту включення хворих у дослідження. Через 6 місяців спостереження для оцінки були доступні дані на 105 (92,9%) хворих, а через 12 місяців на 103 (91,1%) хворих. Високий відсоток пацієнтів з наявністю результатів 6 та 12 місячного спостереження свідчить про добру репрезентативність отриманих даних.

Аналіз комбінованої кінцевої точки (смерть/ нефатальний ІМ/ госпіталізація з приводу НС/ реваскуляризація) виявив, що у носіїв мутантного С алеля спостерігається тенденція до більш частого розвитку несприятливих коронарних подій протягом одного року спостереження (рис. 3.3).

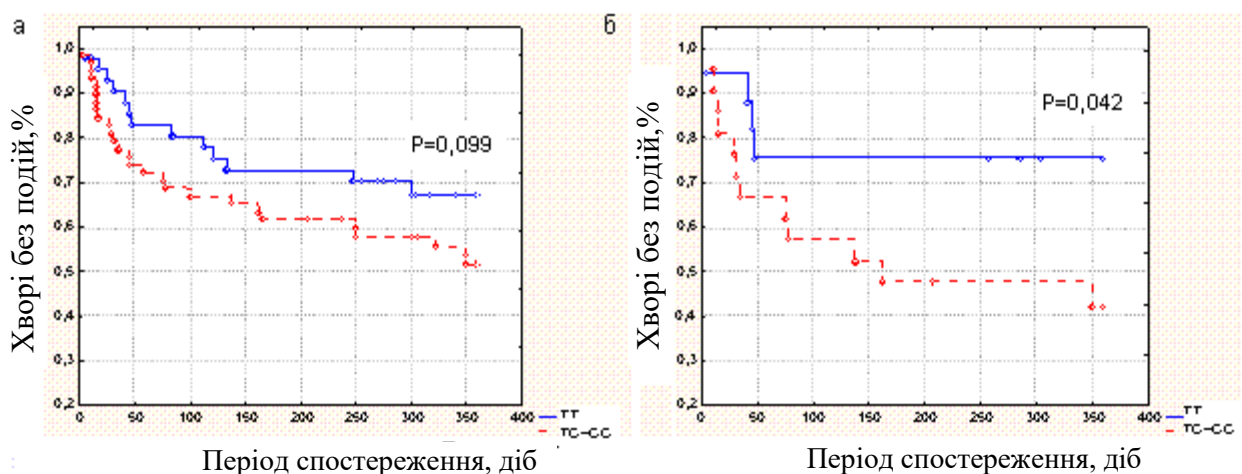


Рисунок 3.3 - Розвиток комбінованої кінцевої точки «смерть/ нефатальний ІМ/ госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії/ реваскуляризація» протягом 12 місяців у хворих з ГІМбпST в залежності від генотипу промотору гена eNOS у загальній групі (а) та серед курців (б).

Вплив генотипу на результати тривалого спостереження був більш значимим серед курців ($P=0,042$) [28, 40, 273, 274]. Раніше було показано, що тютюнопаління є причиною ЕД та сприяє розвитку вазоспастичних реакцій [306, 446]. Вважають, що саме токсичний вплив на судинну стінку в основному і визначає роль паління в патогенезі атеросклерозу та атеротромбозу [297]. У нашому дослідженні показано, що дія несприятливих факторів навколишнього середовища в найбільшому ступені реалізується в умовах генетичної схильності, зокрема мутації гена eNOS. Подібні дані були отримані і рядом інших дослідників. Так, Wang X.L. та співавт. показали, що мутація 4-го інтрону гена eNOS (4b/a) тільки у курців асоціювалася з розвитком ІХС [430]. Більш того, у іншому дослідженні саме у курців було показано порушення експресії гена eNOS при мутаціях його 4-го інтрону (4b/a) або промотору ($T^{-786} \rightarrow C$) [431]. Вплив поліморфізму промотору гена eNOS на мозковий кровоток також спостерігали тільки у курців [314].

У дослідження було включено 212 хворих з ГІМпСТ. Співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і рідких гомозигот при аналізі $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізму промотору у цій групі хворих склало 42,5 % (Т/Т генотип), 44,3 % (Т/С генотип) та 13,2 % (С/С генотип). Основні клініко - анамнестичні характеристики хворих з ГІМпСТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS представлені в табл. 3.12. Суттєвої різниці між групами при аналізі основних показників не виявлялося [28]. Втім супутню артеріальну гіпертонію достовірно частіше реєстрували у пацієнтів з С/С, ніж з Т/Т генотипом. Раніше було показано, що С/С генотип промотору гена eNOS має патогенетичне значення для розвитку артеріальної гіпертонії [441].

Таблиця 3.12

Клініко - анамнестична характеристика хворих на ГІМпST
в залежності від генотипу промотору гена eNOS

Показники	T/T генотип (n = 90 ос.)		T/C генотип (n = 94 ос.)		C/C генотип (n = 28 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Вік, роки (M±m)	55,3±1,1		56,1±1,2		55,1±1,3	
Чоловіча стать	73	81,1	72	76,6	23	82,1
Артеріальна гіпертензія	47	52,2	59	62,8	20	71,4*
Цукровий діабет	10	11,1	13	13,8	3	10,7
Паління	56	62,2	54	57,4	17	60,7
Післяінфарктний кардіосклероз	12	13,3	15	16,0	4	17,9
ГПМК в анамнезі	1	1,1	3	3,2	0	-
ХСН в анамнезі	3	3,3	5	5,3	2	7,01

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ у порівнянні з хворими з T/T варіантом генотипу.

Хворі виділених груп також суттєво не відрізнялися за основними характеристиками ГІМ, а також часовими інтервалами на різних етапах надання медичної допомоги та обраними методами реваскуляризації міокарда (табл. 3.13). Майже половина хворих (49,5 %) мали інфаркт міокарда передньої локалізації, що відображає структуру пацієнтів, які госпіталізуються до відділення (реперфузійний центр), але не збігається зі звичайним розподілом хворих на ГІМ. Зважаючи на те, що набір хворих проводився у 2004-2010 роках, основним методом реваскуляризації було проведення ТЛТ, яка призначалася 110 (51,9 %) хворим. Основним препаратом для ТЛТ була стрептокіназа 99 (90 %), альтеплаза використовувалася у 11 пацієнтів. 5 пацієнтам (2 з групи стрептокінази та 3 з групи альтеплази) ЧКВ було проведено протягом першої доби після ТЛТ

(фармако - інвазивна стратегія). Первинне ЧКВ виконане 56 (26,4 %) хворим. Реваскуляризація протягом першої доби не проводилася 51 (24,91 %) хворому, які мали неінвазивні ознаки спонтанної реканалізацію ІЮКА, що клінічно проявлялося відсутністю больового синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на електрокардіограмі.

Таблиця 3.13

Характеристики ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS

Показники	T/T генотип (n = 90 ос.)		T/C генотип (n = 94 ос.)		C/C генотип (n = 28 ос.)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Передня локалізація ГІМ	44	48,9	48	51,1	13	46,4
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	90	4,6±0,5	94	4,4±0,6	28	4,8±0,8
Первинне ЧКВ	24	25,6	23	23,4	9	28,6
Час від розвитку симптомів до проведення первинного ЧКВ, години (M±m)	23	5,5±0,7	22	5,9±0,7	8	6,1±0,9
Тромболітична терапія	48	53,3	49	52,1	13	46,4
Час від розвитку симптомів до проведення ТЛТ, години (M±m)	43	3,2±0,5	43	3,4±0,4	11	3,9±0,7
Без ревааскуляризації протягом 1 - ї доби	21	23,3	24	25,5	6	21,4

Ми проаналізували перебіг госпітального періоду ГІМпСТ в залежності від поліморфізму промотору гена eNOS. Було виявлено, що за відсутності суттєвих відмінностей між групами за частотою реєстрації ГЛШН (Killip 2 - 3) на момент госпіталізації, починаючи з третьої доби ГІМ прояви гострої серцевої недостатності значно частіше виявляли у пацієнтів з T/C та C/C

варіантами генотипу, що свідчило про більш значимі порушення центральної гемодинаміки у цих хворих (табл. 3.14) [28, 227].

Таблиця 3.14

Перебіг госпітального періоду ГІМпСТ
в залежності від генотипу промотору гена eNOS

Показники		Т/Т генотип (n = 90 ос.)		Т/С генотип (n = 94 ос.)		С/С генотип (n = 28 ос.)	
		Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	13	14,4	18	19,1	6	21,4
	2 доба	9	10,0	15	15,9	4	14,4
	3 доба	4	4,4	13	13,8**	4	14,4#
	5 доба	2	2,2	7	7,4#	2	7,1
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	7	7,2	11	11,7	2	7,1
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	4	4,4	4	4,3	2	7,1
	ФП	2	2,2	3	3,2	2	7,1
Рання постінфарктна стенокардія		10	11,1	19	20,2#	6	21,4
Рецидив ІМ		1	1,16	3	3,2	2	7,1
Смерть		2	2,2	5	5,3	2	7,1

Примітки: 1. ** - $p < 0,01$ у порівнянні з хворими з Т//Т варіантом генотипу;

2. # - $p < 0,1$ у порівнянні з хворими з ТТ варіантом генотипу.

Хворі з Т/С генотипом характеризувалися також тенденцією до більш частого розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії (20,2 % у хворих з Т/С генотипом проти 11,1 % у хворих з Т/Т генотипом відповідно, $p < 0,1$). Відмінності у порівнянні з хворими з Т/Т генотипом набували достовірності при аналізі хворих з наявністю С-алелі в генотипі – Т/С та С/С варіанти генотипів (20,5% у хворих з наявністю С-алелі проти 11,1% у хворих з Т/Т

генотипом відповідно, $p < 0,05$). Таким чином, у пацієнтів з ГІМпСТ наявність поліморфізму $T^{-786} \rightarrow C$ промотору гена eNOS асоціювалася з несприятливим перебігом госпітального періоду захворювання та достовірним збільшенням частоти реєстрації ранньої післяінфарктної стенокардії, а також ГЛШН. Отримані дані підтверджують результати щодо збільшення ішемічних ускладнень протягом госпітального періоду у хворих без елевації сегмента ST з наявністю $T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізму промотору гена eNOS.

Аналіз результатів тривалого спостереження за хворими з ГІМпСТ проводився через 1200 діб від моменту включення у дослідження. Аналіз смерті від серцево-судинних причин не виявив достовірної різниці між групами за частотою розвитку цього ускладнення (рис. 3.4). Втім, відносна кількість хворих з C/C генотипом, які померли протягом зазначеного періоду спостереження, була майже вдвічі більшою ніж серед хворих з T/T генотипом промотору гена eNOS ($p < 0,1$).

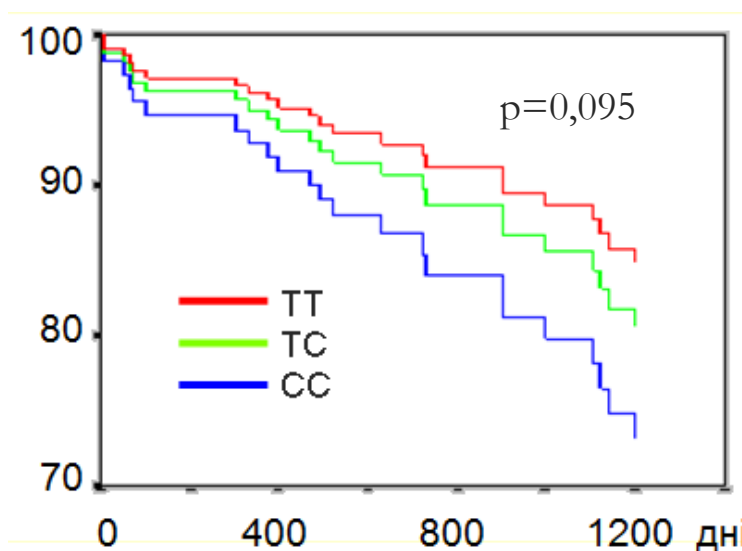


Рисунок 3.4 – Серцево-судинна смерть протягом 3 років (1200 діб) спостереження у хворих, які перенесли ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST, в залежності від генотипу промотору гена eNOS.

Аналіз комбінованої кінцевої точки (смерть/ нефатальний ІМ/ інсульт/ реваскуляризація) виявив, що у хворих з С/С генотипом промотору частота виникнення несприятливих подій була значно вищою, ніж у хворих двох інших груп. (рис. 3.5).

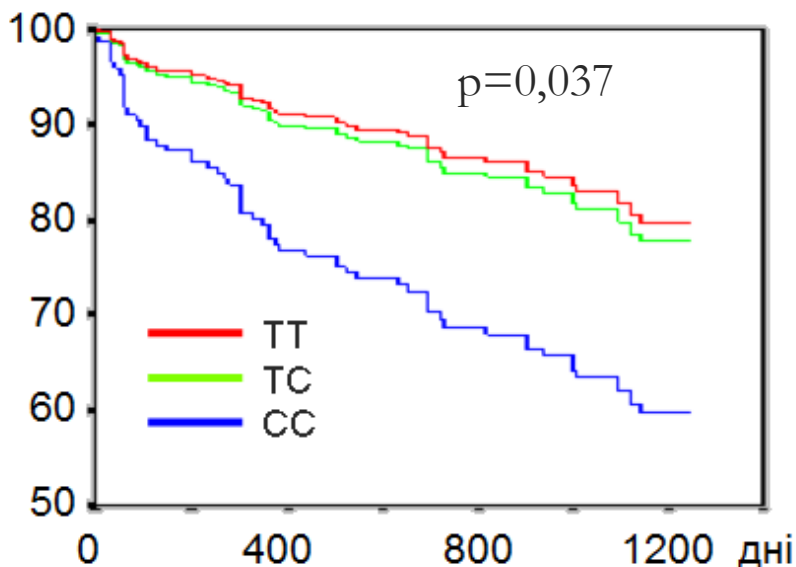


Рисунок 3.5 – Розвиток подій комбінованої кінцевої точки «смерть/ нефатальний ІМ/ інсульт/ реваскуляризація» протягом 3 років (1200 діб) спостереження у хворих, які перенесли ГІМпСТ, в залежності від генотипу промотору гена eNOS.

Висновки до розділу 3

Таким чином, нами було виявлено, що мінорний -786CC генотип промотору гена eNOS зустрічається у 6,0 % здорових донорів в Україні, що достовірно більше, ніж у японській популяції, але менше, ніж у західних європейців, білих північно-американців, австралійців та канадців. Генотип -786CC промотору гена eNOS приблизно в 3 рази частіше зустрічається серед хворих на ГІМ, ніж у здорових осіб. Отримані дані вказують на можливість патогенетичного значення даного поліморфізму у розвитку гострих форм ішемічної хвороби серця, особливо у хворих на ГІМбпСТ. Пацієнти з Т/Т генотипом мали кращий приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ. За відсутності суттєвої різниці у рівнях ФВБ в плазмі крові на першу добу, у динаміці лікування у хворих з наявністю С-алеля в генотипі рівень

ФВБ підвищувався та був значно вищим на 7-у добу від розвитку ГІМ. Відмінностей у рівнях та направленостях змін ІЛ-6 та СРБ у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS під час лікування не відмічали. Рівень pCD40L був значно вищим у хворих з наявністю С-алеля в генотипі протягом всього періоду спостереження. Наявність поліморфізму T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена eNOS асоціювалася з несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів захворювання у хворих з ГІМ.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин 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: 45-54.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е., Довгань Н.В., Мойбенко А.А. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотору гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом. Укр. кардіол. журн. 2005; 4: 20-27.
3. 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.
4. 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.
5. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Мойбенко О.О. Алельний поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO – синтази (T⁻⁷⁸⁶→C) як фактор ризику гострого коронарного синдрому. Фізіологічний журнал. 2005; 51(1): 72-76.
6. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M., Parkhomenko A.N., Moibenko

A.A. Allelic polymorphism in the promoter ($T^{-786} \rightarrow C$), but not in exon 7 ($G^{894} \rightarrow T$) 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.

7. Досенко В.Е., Лутай Я.М., Загорий В.Ю., Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А. Частота аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской популяции. *Цитология и генетика*. 2005; 39(2): 49-54.

8. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами-распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения. *Укр. кардіол. журн.* 2009; Додаток 1: Матеріали Х Національного конгресу кардіологів України: 15-24.

9. 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.

10. 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(Abtract Suppl.): 877.

11. 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.

12. 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.

РОЗДІЛ 4

Дослідити ефективність системної тромболітичної терапії та терапії статинами у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази

4.1 Оцінка ефективності системної тромболітичної терапії стрептокіназою у хворих на ГІМпST в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→C промотору гена eNOS

Монооксид азоту (NO) не тільки активно приймає участь в регуляції тонуусу судинної стінки, її проникливості для ліпідів та клітин крові, інтенсивності клітинної проліферації, а також контролює активність внутрішньо-судинного тромбоутворення і фібринолізу [76, 83, 124, 178]. Проведена оцінка впливу поліморфізму промотору гена eNOS на ефективність ТЛТ у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST [46, 228].

Для цього з загальної групи хворих з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST на ЕКГ було відібрано 97 пацієнтів, яким проводили системну фібринолітичну терапію шляхом внутрішньовенної інфузії стрептокінази у дозі 1,5 млн. МО протягом 30 - 45 хвилин. Середній час від початку больового синдрому до госпіталізації в стаціонар склав – (3,0±0,1) години, а час до початку проведення ТЛТ – (3,5±0,1) години. В даній виборці пацієнтів частота реєстрації різних варіантів генотипу промотору гена eNOS відповідала такій у загальній групі пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST (-786TT/ -786TC/ -786CC як 44,3%/ 44,3%/ 11,4%). Вихідна характеристика обстежених хворих представлена в табл. 4.1.

Таблиця 4.1

Характеристика хворих на ГІМпST, яким проводилась ТЛТ

Показник		Вихідна група хворих (N=97)
Вік, роки (M±m)		55,0±0,9
Чоловіки		87 (89,7 %)
Артеріальна гіпертонія		46 (47,4 %)
Цукровий діабет II типу		8 (8,2 %)
Паління		63 (64,9 %)
Перенесений інфаркт міокарда		13 (13,4 %)
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла більш за 30 кг/м ²)		25 (25,8 %)
Час від початку захворювання до надходження, годин (M±m)		3,0±0,1
Передня локалізація інфаркту		46 (47,4%)
Генотип промотору eNOS	-786TT	43 (44,3%)
	-786TC	43 (44,3%)
	-786CC	11 (11,4%)

Хворі з різним генотипом промотору гена eNOS не відрізнялись за основними клініко-анамнестичними характеристиками, проте в групі хворих з -786CC генотипом достовірно частіше виявлялись жінки та хворі з надлишковою масою тіла.

Під час аналізу динаміки вимивання МВ фракції КФК відмічено, що хворі з -786TT генотипом характеризувалися достовірно більш високим піковим рівнем даного ферменту, ніж пацієнти з поліморфізмом гена eNOS. В цієї категорії хворих було визначено також більш швидке досягнення пікових значень та більш рання нормалізація рівня МВ КФК (табл. 4.2). Швидке вимивання МВ фракції КФК вказує на відновлення перфузії в ІОКА на фоні ТЛТ та відсутність подальшого пошкодження життєздатних кардіоміоцитів. За даними багатьох авторів, тривала гіперферментемія є маркером збільшення зони некрозу або виникнення додаткових вогнищ

ураження в серцевому м'язі [5, 260]. Досягнення піку МВ КФК у перші 12 годин від початку больового синдрому (неінвазивний маркер відкриття ІОКА [260]) спостерігали у 30 (69,8 %) хворих з -786ТТ генотипом, 18 (41,9 %) хворих з -786ТС генотипом та у 4 (36,4 %) хворих з -786СС генотипом ($p<0,01$ у порівнянні хворих з Т/Т генотипом проти хворих з поліморфізмом промотору гена eNOS).

Таблиця 4.2

Динаміка кардіоспецифічних ферментів у хворих на ГІМпСТ
в залежності від генотипу, $M\pm m$

Показник	-786ТТ (N=43)	-786ТС (N=43)	-786СС (N=11)	-786ТС+-786СС (N=54)
Пік МВ КФК, мккат/год	0,32±0,06	0,23±0,05	0,31±0,04	0,25±0,03*
Час досягнення піку МВ КФК, год	12,57±1,14	14,25±1,58	16,36±2,01*	14,80±1,36*
Час нормалізації МВ КФК, год	44,43±4,73	51,5±5,60*	51,6±4,39*	52,00±3,89**

Примітки:

1. * - $p<0,05$ у порівнянні з хворими з Т/Т генотипом;
2. ** - $p<0,01$ у порівнянні з хворими з Т/Т генотипом.

У пацієнтів з Т/Т генотипом також спостерігали кращу динаміку сегмента ST на електрокардіограмі, що також відноситься до маркерів реперфузії [380]. Зниження елевації сегмента ST на ≥ 50 % протягом перших трьох годин від початку проведення ТЛТ стрептокіназою спостерігали у 28 (65,1%) пацієнтів Т/Т генотипом проти з цим варіантом генотипу 28 (65,1 %) пацієнтів з Т/Т генотипом проти 23 (42,6 %) пацієнтів з наявністю С-алеля в генотипі (С/С+Т/С генотипи), $p<0,05$ (рис. 4.1).

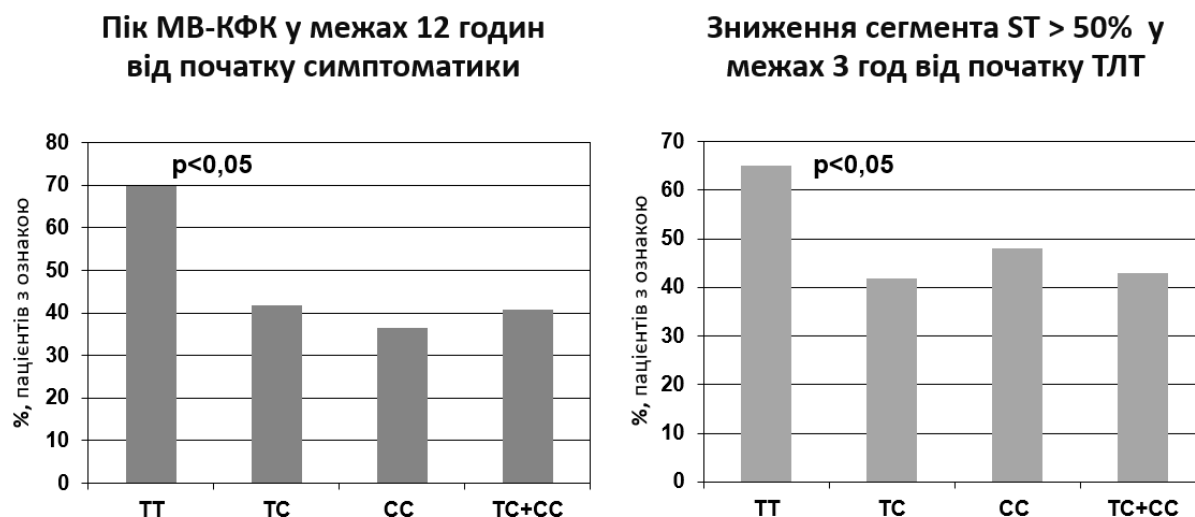


Рис. 4.1 - Частота реєстрації неінвазивних маркерів реперфузії ІОКА після проведення ТЛТ стрептокіназою у групах в залежності від поліморфізму гена eNOS.

Отримані дані свідчать, що за неінвазивними маркерами реперфузії ІОКА реєструвалася достовірно більш часто у хворих з –786ТТ генотипом, ніж у хворих з поліморфізмом промотору гена eNOS. Ці результати підтверджувались також іншими неінвазивними маркерами відкриття ІОКА (наявність реперфузійних аритмій, усунення больового синдрому). При цьому хворі виділених груп не відрізнялись між собою за частотою використання основних груп антикоагулянтних, антитромботичних та антиішемічних препаратів, як при проведенні ТЛТ, так і протягом всього госпітального періоду захворювання. Таким чином, в нашому дослідженні –786ТТ генотип промотору гена eNOS асоціювався з більш частим відкриттям ІОКА при проведенні ТЛТ у хворих з ГІМпST, ніж у хворих з поліморфізмом гена eNOS.

Проведена оцінка перебігу госпітального періоду захворювання у хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. Відмічено тенденцію до більш частого розвитку шлуночкових порушень ритму у хворих з –786ТТ генотипом на першу добу ГІМ. Таке збільшення частоти

реєстрації шлуночкової екстрасистолії та ідіовентрикулярного ритму пов'язане з більшою ефективністю ТЛТ в цієї категорії хворих і є наслідком реперфузійного пошкодження міокарда. Проте, за частотою розвитку життєзагрожуючих аритмій (шлуночкова тахікардія та фібриляція шлуночків) та блоkad серця достовірних відмінностей між групами не було виявлено. Вірогідність розвитку інших ускладнень протягом першої доби захворювання також достовірно не відрізнялась у хворих виділених груп (табл. 4.3).

Частота внутрішньогоспітальних ускладнень (після 1 доби) була вище у хворих з поліморфізмом гена eNOS. В цій групі (носії мінорної C - алелі – -786TC та -786CC генотипи) достовірно частіше реєструвалась шлуночкова екстрасистолічна аритмія на 10 добу та була відмічена тенденція до більш частішої реєстрації ГЛШН (Killip 2-3) на 5 добу від розвитку ГІМ (табл. 4.4). Не було виявлено статистично достовірних розбіжностей між хворими з різними генотипами за частотою розвитку смерті, нефатального інфаркту міокарду та гострого порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Втім, у хворих з наявністю генетичного поліморфізму більш часто відмічався розвиток комбінованої кінцевої точки смерть/нефатальний ІМ/ ГПМК, а також ранньої післяінфарктної стенокардії, що мало статистичну силу у вигляді тенденції.

Таблиця 4.3

Ускладнення госпітального періоду захворювання (1 доба)

Показник	-786ТТ (N=43)	-786ТС (N=43)	-786СС (N=11)	-786ТС+ -786СС (N=54)
ГЛШН Killip 2	11 (25,6 %)	14 (32,6 %)	2 (18,2 %)	16 (29,6 %)
Killip 3	1 (2,3%)	1 (2,3%)	1 (9,1%)	2 (3,7%)
ШЕС (Lown 2-5)	30 (69,8%)#	28 (65,1%)	5 (45,5%)	33 (61,1%)
Ідіовентрикулярний ритм	22 (51,2 %)#	19 (44,2 %)	3 (27,3 %)	22 (40,7 %)
Шлуночкова тахікардія	10 (23,3 %)	8 (18,6 %)	1 (9,1 %)	9 (16,7 %)
Фібриляція шлуночків	2 (4,6 %)	0	1 (9,1 %)	1 (1,9 %)
АВ – блокада (2-3 ст)	7 (16,3 %)	7 (16,3 %)	0	7 (13,0 %)
Рецидивування больового синдрому	7 (16,3 %)	6 (14,0 %)	3 (27,3 %)	9 (16,7 %)

Примітка:

- $p < 0,1$ у порівнянні з групою хворих з –786СС генотипом.

Таблиця 4.4

Ускладнення госпітального періоду захворювання (після 1 доби)

Показник		-786ТТ (N=43)	-786ТС (N=43)	-786СС (N=11)	-786ТС+ -786СС (N=54)
ГЛШН (Killip 2 – 3)	3 доба	14 (32,6%)	14 (32,6%)	3 (27,3%)	17 (31,5%)
	5 доба	1 (2,3%)	5 (11,9%)*	0	5 (9,4%)*
	7 доба	0	2 (4,8%)	0	2 (3,8%)
ШЕС	3 доба	24 (55,8%)	27 (64,3%)	5 (45,5%)	32 (60,4%)
	5 доба	10 (23,3%)	12 (29,3%)	2 (18,2%)	14 (26,9%)
	10 доба	1 (2,3%)	6 (14,6%)*	2 (18,2%)	8 (15,4%)**
Шлуночкова тахікардія		0	2 (4,7 %)	0	2 (3,7 %)
Фібриляція шлуночків		0	1 (2,3%)	0	1 (1,9 %)
АВ – блокада (2-3 ст)		1 (2,3 %)	1 (2,3 %)	0	1 (1,9 %)
Післяінфарктна стенокардія		4 (9,3 %)	7 (16,3 %)	3 (27,3 %)	10 (18,5 %)*
Нефатальний рецидив ІМ		1 (2,3 %)	3 (7,0 %)	1 (9,1 %)	4 (7,4 %)
Смерть		1 (2,3 %)	2 (4,7 %)	0	2 (3,7%)
ГПМК		0	1 (2,3 %)	0	1 (1,95%)

Продовження табл.4.4

Показник	-786ТТ (N=43)	-786ТС (N=43)	-786СС (N=11)	-786ТС+ -786СС (N=54)
Смерть/ ІМ/ГПМК	2 (4,6%)	6 (14,0%)*	1 (9,1%)	7 (13,0%)*
Гостра аневризма ЛШ (10 доба)	4 (9,3 %)	5 (11,6 %)	5 (45,4 %)**	10 (18,5 %)

Примітки:

1. * - $p < 0,05$ у порівнянні з групою хворих з –786ТТ генотипом;
2. ** - $p < 0,01$ у порівнянні з групою хворих з –786ТТ генотипом.

Таким чином, хворі з ГІМпST та –786TT генотипом промотору гена eNOS, яким проводилась реперфузійна терапія стрептокіназою, характеризуються більш сприятливим перебігом госпітального періоду захворювання, що може бути пов'язане як з більшою ефективністю фібринолітичної терапії, так і з іншими NO-залежними механізмами.

В експерименті було показано, що наявність алелю C в положенні 786 промотору гена eNOS призводить до зниження його активності на $(52 \pm 11) \%$, що було в наступному підтверджено у дослідженні *in vivo* [168]. Нестача eNOS, яка виникає внаслідок зменшення експресії гена, є причиною зменшення синтезу та вивільнення оксиду азоту, та дисфункції ендотелію [148, 299, 307, 448]. В нашому дослідженні встановлено, що поліморфізм гена ендотеліальної NO синтетази асоціюється зі зниженням ендотелій-залежної вазодилатації після ППЗВ, що підтверджує наявність ЕД у цієї категорії хворих. Ці зміни в клініці можуть бути реалізовані у вигляді підвищеної схильності до коронароспазму та парадоксальної реакції вінцевих артерій на введення ацетилхоліну, підвищенням ризику рестенозів після стентування вінцевих артерій. [299, 448, 456]. В доповнення до загальновідомої ролі в регуляції судинного тонуусу, оксид азоту також попереджує агрегацію тромбоцитів, підвищує вивільнення тканинного активатору плазміногену, є модулятором активності симпатичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи [83, 124, 178]. Наведені дані літератури та результати нашого дослідження свідчать про більш виражену судинну та автономну дисфункцію у хворих з поліморфізмом гена eNOS і, таким чином, визначають категорію хворих з високим ризиком розвитку ускладнень.

Нами вперше (за даними доступної літератури) було проведено фармако-генетичну оцінку ефективності проведення ТЛТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS [40, 46, 228]. У хворих з ГІМпST було виявлено, що –786TT генотип промотору гена eNOS асоціюється з більш частим відкриттям ІОКА при проведенні ТЛТ. Пояснити цей факт можна з

урахуванням зв'язку між функцією ендотелію та вивільненням тканинного активатора плазміногену. Було показано, що внутрішньо-артеріальна інфузія ацетилхоліну (агоніст ендотелію) викликає швидке вивільнення тканинного активатора плазміногену, в той час як блокада ендотеліальної NO синтетази (N^G – монометіл – L – аргінін) призводить до значного зниження його рівня [325]. NO також є активним регулятором процесу тромбоутворення: під час агрегації тромбоцитів вмикається NO-залежний механізм від'ємного зворотного зв'язку, який обмежує агрегаційні процеси [90]. Перша ланка цього механізму полягає у вивільненні NO з тромбоцитів, який пригнічує їх агрегацію та адгезію. Друга ланка представляє собою взаємодію між тромбоцитами та ендотеліальними клітинами. Тромбоцити, що агрегують, вивільняють АДФ, який активує ендотеліальну NO-сінтетазу (eNOS). Підвищений в наслідок цього рівень ендотеліального NO попереджує агрегацію тромбоцитів та протидіє вазоконстрикторному ефекту тромбоксану A_2 та серотоніну, які продукуються тромбоцитами [83, 124]. В умовах дефіциту ендотеліального NO цей захисний механізм не працює, та, відповідно, складаються умови, що сприяють вазоконстрикції, тромбозам та ішемії. Вважається також, що дисфункція ендотелію призводить до зниження рівня тромбомодуліну - білка, який блокує здатність тромбіну розщепляти фібриноген та активує протеїн C [76, 124]. Описані вище патогенетичні механізми, вірогідно, є причиною розвитку та несприятливого перебігу ГКС у хворих з поліморфізмом промотору гена eNOS.

4.2 Оцінка ефективності раннього призначення помірних доз статинів у хворих з ГІМпСТ в залежності від поліморфізму T⁷⁸⁶→C промотору гена eNOS

У ряді досліджень у хворих з ІХС було доведено сприятливий вплив інгібіторів 3-гідрокси-3-метил-глутарілкоензیم-А (ГМГ-КоА) редуктази (статинів) на захворюваність і смертність від серцево-судинних причин [184, 374]. Цей ефект пов'язують як безпосередньо з гіполіпідемічними, так і з додатковими (плейотропними) властивостями статинів, серед яких велике значення приділяється їх антитромботичній, протизапальній діям та нормалізації функції ендотелію [88, 385, 424, 442]. Експериментальні дослідження показали, що статини також істотно зменшують пошкодження міокарда в умовах ішемії-реперфузії і мають кардіопротекторні властивості [440]. Особливе значення зазначені властивості набувають після гострого коронарного синдрому (ГКС), коли зберігається велика ймовірність повторних ішемічних подій.

Значною мірою позитивні ефекти статинів реалізуються за рахунок впливу статинів на функцію ендотелію - метаболізм NO (ключового фактору в реалізації функції ендотелію), експресію ендотеліальної NO -синтетази (eNOS), кількість і активність ендотеліальних клітин попередників, вираженість системного запалення та оксидативного стресу [88, 442]. Тому дуже цікавою є оцінка впливу поліморфізму промотору гена eNOS на ефективність терапії статинами у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST.

Для цього з 1-ї групи хворих з ГІМпСТ (всього 212 пацієнтів) було відібрано 65 пацієнтів, які отримували терапію статинами з першої доби від моменту госпіталізації в стаціонар (підгрупа 1А) та 92 пацієнти, які не отримували статини протягом госпітального періоду захворювання (підгрупа 1Б). Призначали помірні дози статинів - сімвастатин 40 мг/добу або аторвастатин 20 мг/добу. Проведення аналізу стало можливим завдяки тому, що на момент включення значної кількості хворих (2004-2010 рр.) терапія

статидам (та особливо призначення статинів з першої доби) не була рекомендована у пацієнтів з ГІМ. 55 пацієнтів, яким терапію статинами розпочали в різні строки стаціонарного періоду після першої доби від моменту госпіталізації, у дослідження не включали [19, 39]. Характеристика пацієнтів в залежності від терапії та генотипу промотору гена eNOS в положенні -786T→C представлена у табл. 4.5. Суттєвих відмінностей у клініко-анамнестичних характеристиках хворих двох виділених груп не відзначали. Відмічена тенденція до більшої кількості хворих молодого віку у 1Б підгрупі (без статинів). Лікування пацієнтів проводилось згідно рекомендацій чинних на момент госпіталізації в стаціонар. Призначення основних груп препаратів, які входять до базисної терапії ГІМ, у хворих двох груп представлені у табл. 4.6.

Відмічений високий відсоток хворих з проведенням реперфузійної терапії. Основним методом реперфузії було проведення ТЛТ (більше ніж половина пацієнтів), первинне ЧКВ проводилося приблизно у кожного п'ятого пацієнта. Частота проведення реперфузійних втручань та їх вид суттєво не відрізнялись в обох групах, а також виділених в залежності від генотипу промотору гена eNOS підгрупах. Досить низький відсоток призначення блокаторів P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів (клопідогрель) та антагоністів альдостерону обумовлено тим, що на момент госпіталізації хворих (2004-2010) показання до застосування препаратів цих груп були значно вужчі, ніж у сучасних рекомендаціях. Таким чином, хворі виділені в залежності від генотипу промотору гена eNOS підгруп, суттєво не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками та за частотою використання різних методів реперфузії та базисних груп препаратів.

Таблиця 4.5

Характеристика обстежених хворих з ГІМпСТ в залежності від використання статинів та генотипу промотору гена eNOS

Показник	1А підгрупа (N=65)			1Б підгрупа (N=92)		
	-786TT (N=25)	-786TC+ -786CC (N=40)	всі пацієнти (N=65)	-786TT (N=42)	-786TC+ -786CC (N=50)	всі пацієнти (N=92)
Вік, роки (M±m)	57,3±1,9	57,6±1,5	57,5±1,1	55,4±1,6	54,4±1,3	54,9±1,0*
Стать: Чоловіки	21 (84,0 %)	36 (90,0 %)	57 (87,7 %)	39 (92,9 %)	46 (92,0 %)	85 (92,4 %)
Артеріальна гіпертонія	14 (56,0 %)	20 (50,0 %)	34 (52,3 %)	26 (61,9 %)	25 (50,0 %)	51 (55,4 %)
Цукровий діабет II типу	4 (16,0 %)	6 (15,0 %)	10 (15,4 %)	5 (11,9 %)	5 (10,0 %)	10 (10,9 %)
Паління	15 (60,0 %)	21 (52,3 %)	36 (55,4 %)	27 (64,3 %)	27 (54,0 %)	54 (58,7 %)
Перенесений інфаркт міокарда	5 (20,0 %)	6 (15,0 %)	11 (16,9 %)	6 (14,3 %)	6 (12,0 %)	12 (13,0 %)
Стенокардія напруги	7 (28,0 %)	14 (35,0 %)	21 (32,0 %)	16 (38,1%)	14 (28,0 %)	30 (32,6 %)
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла більш за 30 кг/м ²)	5 (20,0%)	11 (27,5%)	16 (24,6%)	8 (19,0%)	11 (22,0%)	19 (20,7%)
Час від початку захворювання до надходження, годин (M±m)	3,4±0,6	4,1±0,4	3,8±0,4	3,5±0,3	3,3±0,3	3,4±0,2
Передня локалізація інфаркту	12 (48,0%)	23 (57,5%)	35 (53,8%)	20 (47,6%)	25 (50,0%)	45 (48,9%)

Примітка:

* - $p < 0,1$ у порівнянні з першою групою.

Таблиця 4.6

Базисна терапія пацієнтів з ГІМпСТ в залежності від використання статинів та генотипу промотору гена eNOS

Показник		1А підгрупа (N=65)			1Б підгрупа (N=92)		
		-786ТТ (N=25)	-786ТC + -786СC (N=40)	всі пацієнти (N=65)	-786ТТ (N=42)	-786ТC + -786СC (N=50)	разом (N=92)
Реперфузійна терапія	ТЛТ	15 (60,0%)	20 (50,0%)	35 (53,8%)	26 (61,9%)	30 (60,0%)	56 (60,9%)
	первинне ЧКВ	5 (20,0%)	10 (25,0%)	15 (23,1%)	7 (16,7%)*	10 (20,0%)	17 (18,5%)
	разом	20 (80,0%)	30 (75,0%)	50 (76,9%)	30 (69,8%)	37 (74,0%)	67 (72,9%)
Антикоагулянтна терапія		25 (100,0 %)	39 (97,5%)	64 (98,5 %)	42 (100,0 %)	50 (100,0 %)	92 (100,0 %)
Аспірин		23 (92,0 %)	37 (92,5 %)	60 (92,3 %)	40 (95,2 %)	47 (50,0 %)	87 (55,4 %)
Блокатори P2Y12 рецепторів		16 (64,0 %)	27 (67,05 %)	43 (66,2 %)	25 (59,5 %)	26 (52,0 %)	51 (55,4 %)
Бета - адреноблокатори		25 (100,0 %)	39 (97,5 %)	64 (98,5 %)	41 (97,6 %)	49 (98,0 %)	90 (97,8 %)
Інгібітори АПФ/ блокатори АТ II		22 (88,0 %)	33 (82,5 %)	55 (84,6 %)	34 (80,9 %)	39 (78,0 %)	73 (79,3 %)
Антагоністи альдостерону		5 (20,0 %)	6 (15,0 %)	11 (16,9 %)	6 (14,3 %)	8 (16,0 %)	14 (15,2 %)

Показники ліпідного спектра крові у хворих досліджуваних підгруп також початково не відрізнялися. Проте вже на 10-у добу спостереження лікування статинами призвело до достовірного зниження рівня загального холестерину (ХС) з $5,94 \pm 0,21$ до $4,89 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,01$) і ХС ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) з $3,98 \pm 0,19$ до $2,90 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,01$), у той час як при проведенні базисної терапії показники ліпідного спектра крові достовірно не відрізнялися від початкових (рис. 4.2). У 1Б підгрупі протягом 10 діб лікування рівень загального ХС знизився лише на 4,3 %, тоді як у 1А підгрупі - на 17,6 %, ($p < 0,01$), ХСЛПНЩ - відповідно на 6,1 % та 27,1 % ($p < 0,01$). Динаміка показників ліпідного спектру крові на фоні прийому статинів не відрізнялася у хворих з різними варіантами генотипу eNOS.

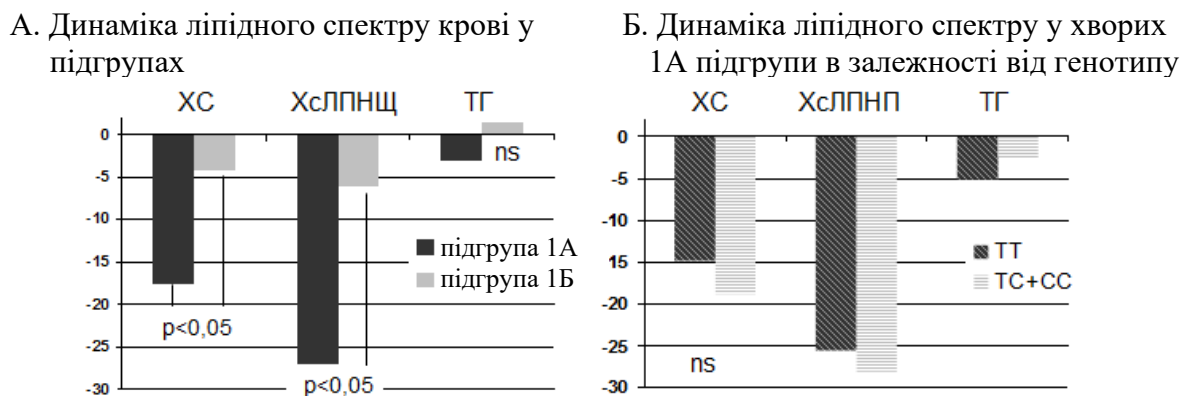


Рисунок 4.2 - Динаміка показників ліпідного спектру крові у виділених підгрупах хворих (А) та у хворих 1А підгрупи в залежності від генотипу eNOS (Б).

На першу добу ГІМ не відмічали суттєвої різниці щодо приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у виділених на основі генотипу промотору гена eNOS підгрупах. Найкраща динаміка результатів проби спостерігалася у 1А підгрупі серед хворих з -786ТТ варіантом генотипу промотору гена eNOS. Саме у цій підгрупі відмічене достовірне покращення результатів ППЗВ, тенденцію до покращення мали також хворі

1А підгрупи групи з поліморфізмом eNOS та 1Б підгрупи з -786ТТ генотипом (табл.4.7). У пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS, що не отримували статини (1Б підгрупа) не відмічали покращення результатів ППЗВ в динаміці госпітального періоду.

Таблиця 4.7

Результати ППЗВ у хворих виділених груп в залежності від генотипу промотору T⁻⁷⁸⁶→C, M±m

Генотип промотору T ⁻⁷⁸⁶ →C	Показник	1А підгрупа		1Б підгрупа	
		1 доба	10 доба	1 доба	10 доба
T/T	Приріст діаметра плечової артерії, %	6,3±0,8	9,0±0,9*	7,0±0,7	8,7±0,6#
T/C+C/C	Приріст діаметра плечової артерії, %	5,2±0,8	7,2±0,8#	5,8±0,7	7,1±0,6

Примітки: 1. # - p<0,1 у порівнянні з результатом на першу добу;
2. * - p<0,05 у порівнянні з результатом на першу добу.

Таким чином, статини позитивно впливали на функцію ендотелію, як у пацієнтів з Т/Т генотипом, так і у пацієнтів з поліморфізмом промотору гена eNOS. Відносно покращення результатів ППЗВ в динаміці госпітального періоду ГІМ не залежно від генотипу та було майже вдвічі більшим у пацієнтів, які приймали помірні дози статинів, ніж в контрольній групі. Так у хворих 1А підгрупи з Т/Т генотипом результати ППЗВ покращилися на 42,9 %, у пацієнтів 1А підгрупи з поліморфізмом промотору (Т/С+С/С генотипи) – на 38,5 %, в той же час у пацієнтів 1Б підгрупи покращення результатів проби відмічали на 24,3 % (Т/Т генотип) та 22,4% (Т/С+С/С генотипи), p<0,05 при порівнянні результатів між підгрупами.

Проведена оцінка перебігу госпітального періоду захворювання у хворих двох підгруп, виділених на основі призначення статинів в стаціонарному періоді лікування. Аналіз ускладнень госпітального періоду

захворювання представлено в табл. 4.8. Досить мала вибірка хворих та нетривалий період спостереження (7-10 днів) не дозволили нам виокремити суттєвих відмінностей за частотою ускладнень госпітального періоду захворювання у двох виділених групах. Хоча хворі, яким додатково до базисної терапії призначалися статини (1А підгрупа), мали тенденцію до зменшення частоти реєстрації ГЛШН на 5 добу спостереження та розвитку АВ – блокад протягом періоду спостереження.

Таблиця 4.8

Ускладнення госпітального періоду захворювання

Показники		1А підгрупа (n = 65 ос.)		1Б підгрупа (n = 92 ос.)	
		Абс.	%	Абс.	%
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	21	32,3	24	26,1
	3 доба	13	20,0	25	27,2
	5 доба	3	4,6	10	10,9#
	7 доба	1	1,5	5	5,4
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	4	6,1	8	8,7
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	1	1,5	6	6,5#
	ФП	4	6,1	3	3,3
Рання постінфарктна стенокардія		8	12,3	14	15,2
Рецидив ІМ		3	4,6	8	8,7

Примітка:

- $p < 0,1$ у порівнянні з показником у третій групі.

Детальний аналіз отриманих даних показав, що найбільш сприятливий перебіг госпітального періоду захворювання спостерігався у пацієнтів з -786ТТ варіантом генотипу, яким призначали статини (табл 4.9).

Таблиця 4.9

Ускладнення госпітального періоду захворювання у підгрупах, виділених в залежності
від генотипу промотору гена eNOS

Показник		1А підгрупа (N=65)		1Б підгрупа (N=92)	
		-786TT (N=25)	-786TC+-786CC (N=40)	-786TT (N=42)	-786TC+-786CC (N=50)
ГЛШН (Killip 2 – 3)	1 доба	7 (28,0%)	14 (35,0%)	12 (28,6%)	12 (24,0%)
	3 доба	3 (12,60%)	10 (25,0%)#	13 (30,9%)*	12 (24,0%)#
	5 доба	1 (4,0%)	2 (5,0%)	5 (11,9%)	5 (10,0%)
	7 доба	0	1 (2,5%)	0	5 (10,0%)*
Шлуночкова тахікардія		2 (8,0%)	2 (5,0 %)	5(11,9%)	2 (4,0 %)
Фібриляція шлуночків		0	1 (2,3%)	0	1 (2,0 %)
АВ – блокада (2-3 ст)		0	2 (5,0 %)	4 (9,5%)*	4 (8,0 %)
Фібриляція передсердь		0	4 (10,0%)*	0	3 (6,0%)
Післяінфарктна стенокардія		1 (4,0 %)	7 (17,5 %)*	7 (16,7 %)*	7 (14,0 %)#
Нефатальний рецидив ІМ		0	3 (7,5 %)#	3 (7,1 %)#	5 (10,0 %)*
Смерть		1 (4,0 %)	1 (2,5 %)	0	2 (4,0%)

Продовження табл. 4.9

Показник	1А підгрупа (N=65)		1Б підгрупа (N=92)	
	-786ТТ (N=25)	-786ТC+ -786СC (N=40)	-786ТТ (N=42)	-786ТC+ -786СC (N=50)
ГПМК	0	1 (2,5 %)	0	1 (2,0%)
Смерть/ ІМ/ГПМК	1 (2,3%)	5 (12,5%)#	3 (7,1%)	7 (14,0%)*

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ у порівнянні з підгрупою хворих з –786ТТ генотипом першої групи;

2. # - $p < 0,1$ у порівнянні з підгрупою хворих з –786ТТ генотипом першої групи.

Ця підгрупа хворих мала суттєво меншу частоту розвитку гострої серцевої недостатності та ішемічних ускладнень (постінфарктна стенокардія та розвиток реінфаркту міокарда) протягом госпітального періоду ГІМ. Події з комбінованої точки (смерть/ нефатальний ІМ/ гостре порушення мозкового кровообігу) найчастіше виникали у хворих з поліморфізмом гена eNOS, які не отримували статини в стаціонарі.

До цього часу завершено кілька великих багатоцентрових досліджень (MIRACLE, PROVE-IT, ARMYDA ACS, PTT, PACT та ін.), які підтвердили ефективність статинів у хворих з ГКС [91, 108, 340, 370]. Ці дані були підтверджені також у реальній клінічній практиці. Більш того за даними реєстрів NRMІ [157] та EuroHeartSurvey ACS [244] дуже важливим є призначення статинів саме з першої доби ГКС, що дозволяє суттєво поліпшити результати лікування та зменшити внутрішньогоспітальну летальність. Вивченню доцільності перипроцедурного призначення статинів у пацієнтів з ГКС, яким планується проведення інвазивного втручання, було присвячено дослідження SECURE PCI [91]. В цьому дослідженні пацієнти були рандомізовані для отримання двох навантажувальних доз 80 мг аторвастатину ($n = 2087$) або відповідного плацебо ($n = 2104$) до і через 24 години після ЧКВ, після чого всі пацієнти отримували 40 мг аторвастатину щоденно протягом 30 днів, коли проводили оцінку ефективності лікування. Хоча у загальній групі хворих з ГКС не було продемонстровано суттєвих переваг раннього призначення статинів, у пацієнтів з ГІМпST перипроцедурне використання аторвастатину на 34% знижувало ризик розвитку комбінованої кінцевої точки смерть/ інфаркт міокарда/ інсульт/ незапланована реваскуляризація (ВР 0,66; 95 % ДІ 0,45-0,98). Найбільша перевагу отримали пацієнти з елевацією ST, яким було проведено (а не тільки заплановано) інтервенційне втручання (HR 0,54; 95 % ДІ 0,35-0,84; $p=0,01$).

Позитивні ефекти статинів реалізуються значною мірою за рахунок покращення функції ендотелію. Позитивний вплив статинів на функцію

ендотелію обумовлений цілим рядом як ліпід-залежних, так і неліпідних механізмів [88, 385, 442]. Підвищення рівня ХС ЛПНЩ пригнічує активність матричної РНК, яка приймає участь у процесах транскрипції та трансляції гена eNOS, що суттєво знижує синтез цього ферменту [241]. Збільшення концентрації холестерину в клітинних мембранах в свою чергу погіршує захоплення клітинами L-аргініну, який є одним з основних субстратів для синтезу NO [287, 311]. Високий вміст ХС ЛПНЩ, особливо окислених форм ЛПНЩ, значно знижують біодоступність NO. Статини як за рахунок зниження рівня ЛПНЩ так і за рахунок прямої дії знижують синтез кавеоліну-1 – одного з основних інгібіторів eNOS та підвищують рівень Hsp90, який сприяє тривалій активації eNOS [226]. Важливе значення для підвищення біодоступності NO мають також антиоксидантні властивості статинів [385, 424]. Вони напряду попереджають активацію Rho ГТФази, запобігаючи переміщенню цього білка до клітинної мембрани, та активують протеїнкіназу B, що покращує активність eNOS щодо синтезу NO [313]. У ряді досліджень статини підвищували активність eNOS за рахунок блокади Rho-кінази та активації Akt [201, 319]. Таким чином, покращення функції ендотелію на фоні прийому статинів реалізується в основному за рахунок прямих або опосередкованих ефектів на експресію та/або активність ендотеліальної NO синтетази [88].

Вплив статинів щодо активації eNOS та збільшення продукції NO може змінюватися в умовах поліморфізму гена eNOS. Відомо, що експресія гена реплікаційного білка A1 (RPA1) знижує транскрипційну активність гена eNOS при наявності -786C алелю [299]. Флувастатин підвищує рівень мРНК eNOS за рахунок посилення як транскрипційної активності, так і стабільності мРНК. Вплив флувастатину на транскрипційну активність збільшується у пацієнтів з -786C/C генотипом, що обумовлено зниженням експресії гена RPA1 [236, 379]. Таким чином, флувастатин може підвищити активність eNOS і може бути більш корисним у пацієнтів з -786C алелем. У дослідженні Nagasaki S. та співавт. [307] було вивчено, чи модулює поліморфізм T-786C

промотору гена eNOS вплив аторвастатину на плазмові рівні маркерів утворення оксиду азоту та оксидативного стресу. Аторвастатин знижував рівень холестерину незалежно від генотипу. Дослідники відмітили, що аторвастатин в дозі 10 мг на добу збільшує концентрацію нітритів у цільній крові та зменшує кількість реактивних речовин тіобарбітурової кислоти в групі з C/C генотипом, при цьому не змінює їх рівень при T/T генотипі. Souza-Costa D.S. та співавт. [386] досліджували вплив поліморфізму гена eNOS T-786C на протизапальну ефективність аторвастатину. Аторвастатин значно знижував концентрацію молекул адгезії VCAM-1, Р-селектину та матриксної металопротеїнази-9 у осіб з C/C генотипом, але не з генотипом T/T, тоді як СРБ знижувався в незалежно від генотипу.

У представленому дослідженні у хворих з ГКСпСТ було також виявлено, що поліморфізм промотору гена eNOS не впливав на динаміку показників ліпідного спектру крові на фоні прийому статинів. При цьому відновлення функції ендотелію після розвитку ГІМ відмічали на фоні раннього застосування статинів як у хворих з -786TT генотипом промотору, так і у пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS. Втім, пацієнти з T/T генотипом, які приймали статини, мали найменшу кількість ускладнень протягом госпітального періоду спостереження та найкращі клінічні результати. У роботі вперше (за даними доступної літератури) проведена оцінка швидких ефектів статинів у пацієнтів з ГІМ в залежності від генотипу eNOS [19, 39, 275, 276]. Саме обрана категорія пацієнтів та короткий період спостереження, на нашу думку, пояснюють деякі розбіжності з даними літератури. У пацієнтів з ГІМ важливо швидко реалізувати додаткові функції статинів, коли ще не відбулося реперфузійне пошкодження міокарда та не сформувалася зона інфаркту. У нашому дослідженні використання помірних доз статинів у пацієнтів з початково порушеною функцією ендотелію (ГІМ) дозволяло покращити результати ППЗВ, але не встигло вплинути на клінічні результати у пацієнтів з поліморфізмом промотору гена eNOS. Це свідчить про необхідність призначення вищих доз статинів, в тому числі для більш

швидкого подолання дисфункції ендотелію в умовах поліморфізму eNOS. Зважаючи на те, що кількість хворих з -786TC та -786CC генотипами є досить великою (57,3% у нашому дослідженні) отримані дані можуть частково пояснювати неефективність помірних доз статинів при ГКС у ряді багатоцентрових клінічних дослідженнях (дослідження AtoZ для сімвастатину [132], PROVE IT для правастатину [108] та ін.).

На сьогодні в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів застосування статинів в високих дозах рекомендовано починати якомога раніше у всіх хворих на ГКС, які не мають протипоказань чи непереносимості, незалежно від початкових значень ХС-ЛПНЩ (клас I, рівень A) [199]. Ми припускаємо, що застосування високих доз статинів необхідно для реалізації функції статинів (подолання «статинорезистентності») у пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS, тоді як у хворих з -786TT генотипом промотору достатньо використання помірних доз. Ця гіпотеза потребує подальшого підтвердження у рандомізованих проспективних дослідженнях.

Висновки до розділу 4

Таким чином, вперше проведена фармако-генетичну оцінку ефективності проведення ТЛТ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. У хворих з ГІМпST було виявлено, що -786TT генотип промотору гена eNOS асоціюється з більш частим відкриттям ІЮКА при проведенні ТЛТ (пік МВ-КФК у межах 12 годин від розвитку симптомів відмічали у 69,8 % проти 40,7 %, $p < 0,01$; зниження сегменту ST на $\geq 50\%$ у межах 3 годин від початку ТЛТ – 65,1 % проти 42,6 %, $p < 0,05$), що можна пояснити антитромботичними та профібринолітичними властивостями NO. Пацієнти з -786TT генотипом, яким проводили ТЛТ стрептокіназою у якості реперфузії, характеризувалися кращим перебігом госпітального періоду захворювання, що може бути обумовлено як з більшою ефективністю ТЛТ, так і з іншими NO-залежними механізмами.

Поліморфізм промотору не впливав на ефективність статинів щодо зниження рівня ліпідів крові та покращення функції ендотелію після ГІМ (у хворих, які приймали статини результати ППЗВ покращилися на 42,9 % (Т/Т генотип) та 38,5 % (Т/С+С/С генотипи) відповідно, коли у пацієнтів, які не приймали статини, покращення результатів проби відмічали на 24,3 % (Т/Т генотип) та 22,4% (Т/С+С/С генотипи) відповідно, $p < 0,05$). Втім, помірною терапією статинами покращувала перебіг госпітального періоду захворювання тільки у пацієнтів з Т/Т генотипом та майже не впливала на розвиток ускладнень у пацієнтів з поліморфізмом. Отримані дані свідчать про наявність певної «клінічної статинорезистентності» у хворих з поліморфізмом eNOS.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. 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 $T^{786} \rightarrow C$ промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136): 14-18. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.174368.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014; 3: 45-54.
3. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Лутай Я.М., Мойбенко О.О., Досенко В.Є. Поліморфізм Т-786С промотору гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язок з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Укр. мед. часопис. 2008; 4(66): 20-23.
4. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных 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.

5. 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.

6. 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.

7. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм промотору гена ендотеліальної NO-синтетази і ефективність терапії статинами у пацієнтів с ОІМ. Укр. кардіол. журн. 2009; Додаток 1:Матеріали X Національного конгресу кардіологів України (Київ,23-25 вересня 2009р.): 32-33.

8. 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.

РОЗДІЛ 5

Клініко - прогностичне значення результатів проби з потік - залежною вазодилатацією у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST

5.1 Результати ППЗВ у хворих на ГІМпST у динаміці спостереження та їх зв'язок з клініко - анамнестичними показниками та станом коронарного русла

Для оцінки клініко-прогностичного значення проби з потокозалежною вазодилатацією (ППЗВ) обстежені 151 хворий з ГІМпST. Діагноз ГІМ встановлювався на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно рекомендацій Комітету експертів ВООЗ та Європейського товариства кардіологів [199, 406]. Основна характеристика хворих та часові інтервали їх надходження представлені у розділі 2 «Матеріали і методи досліджень».

Визначення реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ на першу і 10 добу госпітального періоду проведено у всіх пацієнтів. На першу добу проба проводилася в середньому через $13,8 \pm 1,5$ години від розвитку перших симптомів ГІМ (протягом приблизно 10 годин від госпіталізації в стаціонар). Обов'язковими умовами проведення ППЗВ на першу добу були: клінічно стабільний стан пацієнта, відсутність болю ангінозного характеру протягом більше ніж двох годин, відсутність ознак вираженої гострої серцевої недостатності (набряк легень або кардіогенний шок) та можливість припинення внутрішньовенної інфузії нітропрепаратів (якщо така проводилася) більше ніж за дві години до дослідження. Всі хворі, які були включені в дослідження, не їли, не вживали напої, які б містили алкоголь, кофеїн або полі феноли та не палили протягом мінімум 6 годин та не приймали пероральні нітропрепарати протягом мінімум 24 годин до дослідження. Деяким обмеженням дослідження можна вважати неможливість

обмежити застосування вазоактивних препаратів, які входять до стандартів лікування ГІМ, у досліджуваних хворих.

За результатами дослідження у хворих з ГІМпСТ було виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ на першу добу захворювання з наступним збільшенням цього показника в динаміці спостереження (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в динаміці протягом
госпітального періоду, $M \pm m$

Показники	1 доба	10 доба	p
Вихідний діаметр плечової артерії, мм	$4,60 \pm 0,52$	$4,36 \pm 0,49$	0,001
Кінцевий діаметр плечової артерії, мм	$4,89 \pm 0,51$	$4,71 \pm 0,49$	0,016
Приріст діаметра плечової артерії, %	$6,41 \pm 0,53$	$8,25 \pm 0,49$	0,014

Структура результатів ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в динаміці протягом госпітального періоду представлена на рис. 5.1.

Рисунок 5.1 - Структура результатів ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в динаміці протягом госпітального періоду (%).



Майже половина (43,05 %) хворих з ГІМпСТ на 1 добу захворювання мали значне порушення результатів проби з реактивною гіперемією (приріст діаметра плечової артерії менший за 5 %) [288]. У динаміці госпітального періоду захворювання відмічене суттєве зменшення кількості хворих з парадоксальною реакцією при проведенні проби (16,56 % на першу добу проти 9,27 % на десятю добу відповідно, $p = 0,042$) та збільшення хворих з адекватною відповіддю на ППЗВ. Приріст діаметра плечової артерії на 10 % та більше спостерігався у 23,84 % хворих на першу добу та 36,44 % на 10 добу відповідно ($p = 0,017$). Втім кількість хворих з проміжними значеннями ППЗВ майже не змінювалася.

Первинні коронарні втручання були проведені у 111 із 151 пацієнтів. Для того, щоб оцінити вплив ркваскуляризації на показники ЕД за даними ППЗВ у 15 пацієнтів, яким проводили первинне ЧКВ, оцінені результати проби до та після коронарного втручання. Перше дослідження було проведено в середньому через $13,4 \pm 5,4$ хв. після поступлення (до реваскуляризації), друге – в середньому через $14,5 \pm 3,2$ години після госпіталізації. Результати порівняння представлені на рис. 5.1

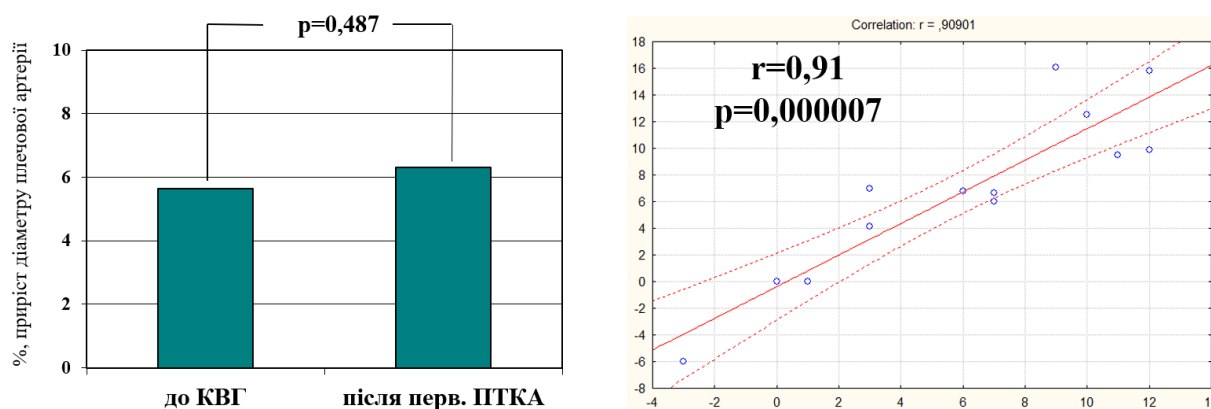


Рисунок 5.2 – Результати ППЗВ до та після проведення реваскуляризації у виділених пацієнтів з ГІМпСТ (15 хворих).

Вірогідних відмін між результатами проби до та після реваскуляризації не було ($p=0,487$). Більш того, коефіцієнт кореляції між результатами проби у

одного і того ж пацієнта склав $r = 0,91$ ($p=0,000007$). Отримані дані свідчать на користь відсутності впливу первинного ЧКВ на результати проби у такі стислі строки.

Приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у всіх основних клініко - анамнестичних підгрупах суттєво не відрізнявся від такого в загальній групі хворих. Втім, пацієнти з анамнезом ХСН мали погіршення результатів ППЗВ в динаміці спостереження, та приріст діаметра плечової артерії на 10 добу у цих хворих мав тенденцію до більш низьких значень, ніж у загальній групі (табл.5.2).

Таблиця 5.2

Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в динаміці протягом госпітального періоду в залежності від основних клініко - анамнестичних характеристик,

$M \pm m$

	Кількість хворих, абс.	1 доба	10 доба	p
Загальна група хворих	151	6,41±0,53	8,25±0,49	0,011
Цукровий діабет	16	5,67±1,57	6,14±1,20	0,805
Артеріальна гіпертонія	105	6,24±0,65	7,41±0,59	0,147
Паління	84	7,06±0,78	8,28±0,62	0,199
Жіноча стать	21	5,77±1,18	7,43±1,39	0,177
Вік ≥ 70 років	14	5,57±1,31	6,03±1,67	0,863
Вік ≤ 55 років	37	6,63±1,14	6,66±1,08	0,842
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	41	5,51±1,22	6,75±1,11	0,446
Стабільна стенокардія в анамнезі	36	6,03±0,87	7,03±0,94	0,443
ХСН в анамнезі	9	5,77±1,98	4,95±1,54*	0,726

Примітка - * - $p < 0,1$ по відношенню до значення показника в загальній групі хворих на відповідну добу.

Для уточнення механізмів розвитку ГІМ у пацієнтів молодого віку ми провели оцінку функціонального стану ендотелію за результатами ППЗВ у пацієнтів ≤ 45 років (29 хворих) [17, 49-51]. Результати ППЗВ в динаміці спостереження у обстежених хворих представлені в табл. 5.3.

Таблиця 5.3

Результати ППЗВ в динаміці спостереження у хворих
з ГІМпST в залежності від віку, $M \pm m$

Група	Показник	1 доба		10 доба		p
		Абс.	Од. виміру	Абс.	Од. виміру	
≤ 45 років	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	29	$47,1 \pm 8,0$	29	$42,8 \pm 6,0$	$<0,001$
	Приріст діаметра плечової артерії, %	29	$4,7 \pm 4,1$	29	$9,6 \pm 5,4$	$<0,001$
>45 років	Вихідний діаметр плечової артерії, мм	122	$46,4 \pm 5,6$	145	$43,2 \pm 6,3$	$<0,001$
	Приріст діаметра плечової артерії, %	122	$6,6 \pm 4,2\#$	145	$8,3 \pm 4,9$	0,005

Примітка: # - $p < 0,05$ у порівнянні з відповідним показником у 1-й групі.

Приріст діаметра плечової артерії у відповідь на проведення ППЗВ на першу добу ГІМ у пацієнтів молодого віку (≤ 45 років) був значно нижчим, ніж у пацієнтів старших за 45 років, що свідчить про більш виражену ендотеліальну дисфункцію у молодих пацієнтів та активну участь порушень ендотеліальної функції у розвитку ГІМ у цих пацієнтів (табл. 5.3). В динаміці спостереження в обох групах відмічене суттєве покращення результатів ППЗВ. При цьому, якщо у молодих пацієнтів приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ збільшився майже вдвічі (на 104%), то у пацієнтів >45 років – тільки на чверть (23,9%), $p < 0,05$. Таким чином за

результатами ППЗВ пацієнти з ГІМ молодого віку мали значні порушення ендотеліальної функції на першу добу захворювання з більш швидким покращенням результатів тесту в динаміці госпітального періоду захворювання (рис. 5.2).

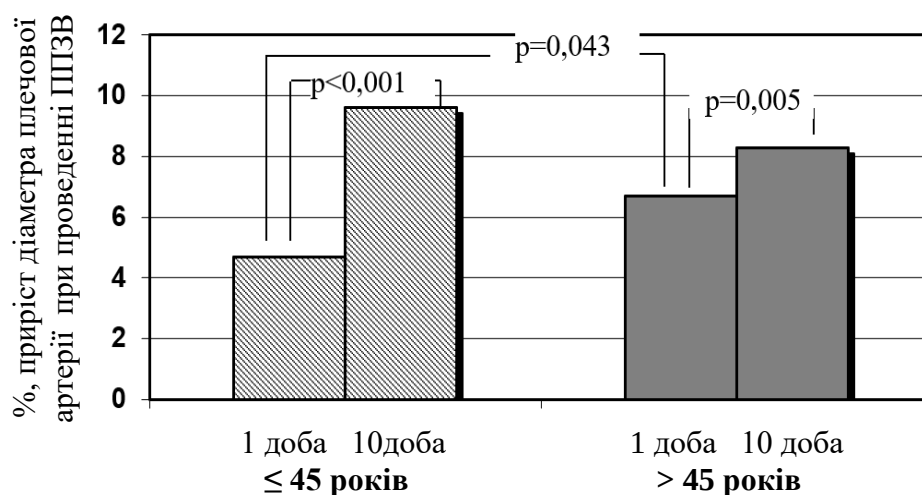


Рисунок 5.2 – Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в динаміці спостереження в залежності від віку.

Значення ЕД у розвитку ГІМ у молодих хворих було показано і раніше [117]. В нашому дослідженні ми не тільки підтвердили цей факт, але й показали швидке відновлення функції ендотелію у молодих пацієнтів на фоні сучасної терапії, що, по-перше, підтверджує оборотність цих змін, а, по друге, вказує на ефективність терапії у їх усуненні, що може бути використано для профілактики ГКС у молодих пацієнтів з категорії високого ризику [17, 49 - 51].

Окремо проведений аналіз функції ендотелію у пацієнтів з ГІМ в залежності від порушення функції нирок при поступленні в стаціонар та її змін в динаміці гострого періоду ГІМ [55, 336]. Актуальність такого аналізу пов'язана з тим, що розвиток гострого кардіоренального синдрому (КРС), коли первинна патологія серця (наприклад, ГІМ) веде до ушкодження нирок,

суттєво погіршує прогноз у пацієнтів після ГІМ [364]. Втім, патогенетичні механізми такого зв'язку лишаються невизначеними. Хворі на ГІМ були розподілені в залежності від рівня ШКФ при поступленні на три групи: ШКФ ≥ 90 мл/хв/м²; ШКФ 60-89 мл/хв/м²; ШКФ < 60 мл/хв/м².

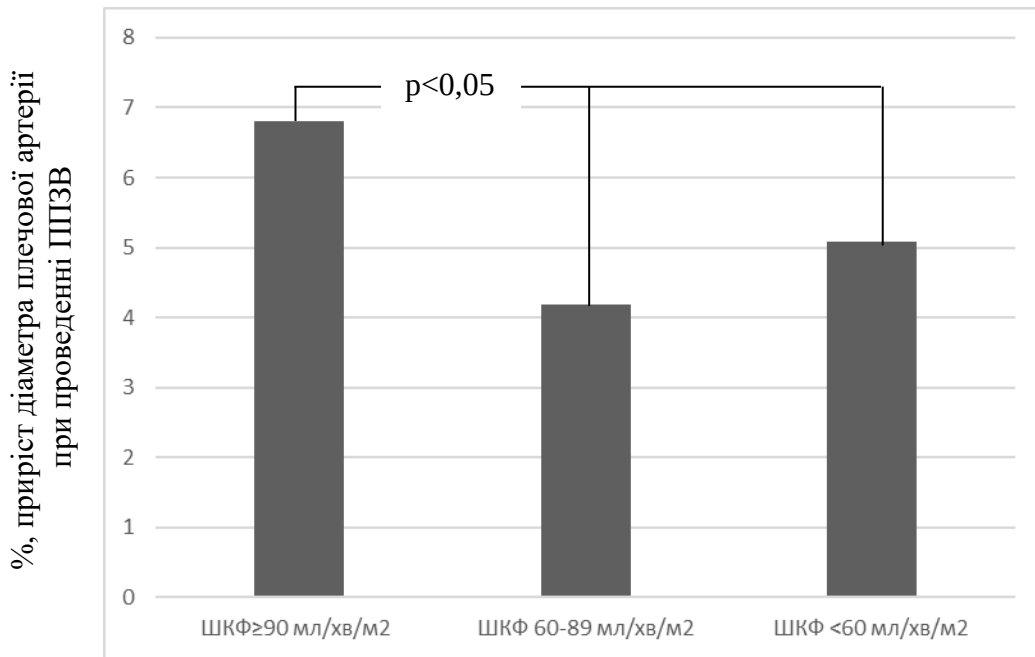


Рисунок 5.3 –Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ на 1-шу добу захворювання в залежності від початкової функції нирок.

Розподіл базується на загальновизнаній класифікації ХХН [245]. Виявлено, що пацієнти з ГІМпСТ та ШКФ ≥ 90 мл/хв/м² при поступленні мали найкращий приріст діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ (результати ППЗВ на 1-шу добу ГІМ: $6,81 \pm 1,00$ % - у пацієнтів зі ШКФ ≥ 90 мл/хв/м² проти $4,18 \pm 1,02$ % - у пацієнтів зі ШКФ 60-89 мл/хв/м² ($p < 0,05$) та проти $5,09 \pm 1,19$ % - у пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/хв/м² ($p < 0,05$) (рис. 5.3)

Аналіз отриманих даних виявив асоціацію між показниками проби з реактивною гіперемією та показниками функції нирок в динаміці госпітального періоду ГІМ [55, 336]. Задля більш детального аналізу цих закономірностей з загальної групи хворих відібрано 122 пацієнта з ГІМпСТ, які мали динаміку ШКФ протягом госпітального періоду захворювання.

Обрані хворі на ГІМ були розділені в залежності від рівня ШКФ при поступленні (ШКФ ≥ 90 мл/хв/м²; ШКФ 60-89 мл/хв/м²; ШКФ < 60 мл/хв/м²) та динаміки функції нирок: з погіршенням функції нирок (ПФН) (зменшення ШКФ $\geq 20\%$ впродовж 10 діб госпітального періоду) та без такого. Характеристика хворих наведена в таблиці.

Таблиця 5.4

Характеристика хворих на ГІМпСТ в залежності від рівня ШКФ
при госпіталізації

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

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

Групи не відрізнялися за віком, статтю, а також супутніми захворюваннями та станами, які потенційно могли впливати на функцію

нирок: АГ, ЦД 2 типу, серцева недостатність та ін. Проведене лікування та методи ревазуляризації (ТЛТ, ЧКВ) також не відрізнялися. ЧКВ було проведено у більшості пацієнтів ($p>0,05$).

Динаміка функції ендотелію за даними ППЗВ та маркерів системного запалення у групах з розвитком ПФН та без такої в залежності від початкового рівня ШКФ представлена в табл. 5.5, 5.6, 5.7.

Таблиця 5.5

Результати ППЗВ та рівень маркерів запалення
у хворих на ГІМпСТ в залежності від розвитку ПФН
у хворих з початковою ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м², $M \pm m$

Показник	ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м ² (n=46)			
	ПФН (n=20)		Без ПФН (n=26)	
	1 доба	10 доба	1 доба	10 доба
Креатинін, мкмоль/л	70,30 $\pm$ 1,50	94,55 $\pm$ 2,74*	75,50 $\pm$ 1,27	79,50 $\pm$ 1,75
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	105,95 $\pm$ 2,73	75,90 $\pm$ 2,54*	94,34 $\pm$ 1,9	89,43 $\pm$ 2,25 [#]
Лейкоцити, $\times 10^9$	9,75 $\pm$ 0,62	8,53 $\pm$ 0,50	9,97 $\pm$ 0,58	8,16 $\pm$ 0,40*
СРБ, г/л	4,87 $\pm$ 0,56	7,17 $\pm$ 0,76*	6,40 $\pm$ 0,72	8,35 $\pm$ 1,66
Фібриноген, г/л	3,36 $\pm$ 0,15	3,33 $\pm$ 0,18	3,20 $\pm$ 0,15	2,87 $\pm$ 0,11
ППЗВ, середній приріст (%)	4,66 $\pm$ 1,30	6,24 $\pm$ 1,62	8,27 $\pm$ 0,86 ^{**}	10,81 $\pm$ 0,72 ^{**#}

Примітка: *- $p<0,05$ при порівнянні динаміки показника на 1 та 10 добу;

[#]- $p<0,05$ при порівнянні значень у хворих з ПФН та без такої на відповідну добу.

Серед хворих з початково незміненою функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв/1,73м²) її погіршення відмічали у 20 (43,5%) пацієнтів. Виявлено, що ці пацієнти вже при поступленні мали достовірно гірші

показники ендотеліальної функції – приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ $4,66 \pm 1,30\%$ проти $8,27 \pm 0,86\%$, $p < 0,05$. Більш виражена ЕД спостерігалася у цих хворих також на 10 добу ГІМпСТ. Звертає увагу, що у хворих з подальшим погіршенням функції нирок не було відмічене зниження рівня фібриногену та лейкоцитів у динаміці спостереження.

У хворих із ШКФ < 90 мл/хв/1,73м² (помірна та виражена дисфункція нирок) (табл. 5.6 та табл. 5.7) відмічали суттєво гірші результати ППЗВ на першу добу ГІМпСТ. Пацієнти без ПФН мали кращу динаміку результатів ППЗВ впродовж госпітального періоду.

Таблиця 5.6

Результати ППЗВ та рівень маркерів запалення
у хворих на ГІМпСТ в залежності від розвитку ПФН у хворих
з початковою ШКФ 60-90 мл/хв/1,73м², $M \pm m$

Показник	ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м ² (n=41)			
	ПФН (n=10)		Без ПФН (n=31)	
	1 доба	10 доба	1 доба	10 доба
Креатинін, мкмоль/л	$85,70 \pm 1,40$	$104,30 \pm 2,22^*$	$91,06 \pm 0,95$	$86,80 \pm 1,45^*$
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	$81,68 \pm 2,77$	$65,12 \pm 2,08^*$	$79,21 \pm 1,14$	$84,28 \pm 1,78^*$
Лейкоцити, $\times 10^9$	$11,04 \pm 0,88$	$7,97 \pm 0,35^*$	$10,11 \pm 0,53$	$8,08 \pm 0,37^*$
СРБ, г/л	$4,96 \pm 0,53$	$10,09 \pm 0,87^*$	$4,80 \pm 0,47$	$7,71 \pm 0,83^{* \#}$
Фібриноген, г/л	$3,27 \pm 0,19$	$3,35 \pm 0,23$	$3,11 \pm 0,15$	$3,26 \pm 0,13$
ППЗВ, середній приріст (%)	$4,36 \pm 1,01$	$6,11 \pm 1,01$	$4,10 \pm 1,03$	$8,39 \pm 0,68^*$

Примітка: * - $p < 0,05$ при порівнянні динаміки показника на 1 та 10 добу;

- $p < 0,05$ при порівнянні значень у хворих з ПФН та без такої на відповідну добу.

Серед пацієнтів зі ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м² погіршення функції нирок проходило на фоні більш вираженої системної запальної реакції, про що свідчив вищий рівень СРБ у пацієнтів з ПФН на 10 добу ГІМ (10,09±0,87 г/л у пацієнтів з ПФН проти 7,71±0,83 г/л без ПФН відповідно, $p<0,05$).

Таблиця 5.7

Результати ППЗВ та рівень маркерів запалення
у хворих на ГІМпСТ в залежності від розвитку ПФН
у хворих з початковою ШКФ<60 мл/хв/1,73м², М±m

Показник	ШКФ <60 мл/хв/1,73м ² (n=35)			
	ПФН (n=8)		Без ПФН (n=27)	
	1 доба	10 доба	1 доба	10 доба
Креатинін, мкмоль/л	121,12±5,16	145,87±5,5*	117,81± 2,66	96,03± 3,0*
ШКФ, мл/хв/1,73м ²	52,63±1,69	42,36±1,17*	55,40± 0,80	72,07± 3,38*
Лейкоцити, ×10 ⁹	10,56±0,53	8,62±0,93	10,17± 0,62	8,26± 0,40*
СРБ, г/л	4,13±0,42	10,08±2,44*	6,55±0,89	12,56±3,27
Фібриноген, г /л	3,18±0,28	3,55±0,27	3,29±0,15	3,25± 0,18
ППЗВ, середній приріст (%)	4,41±1,24	6,47±1,19	5,36±1,0	8,18±0,97*

Примітка: *- $p<0,05$ при порівнянні динаміки показника на 1 та 10 добу.

Погіршення функції нирок у пацієнтів з ГІМпСТ може мати декілька причин: 1. гемодинамічні порушення в наслідок погіршення насосної функції серця та/або перебудови гемодинаміки у відповідь на пошкодження міокарда; 2. активація системного запалення із вивільненням великої кількості цитокінів та інших прозапальних факторів, які мають токсичний вплив на нирку; 3. активація симпато-адреналової системи, що може мати самостійний токсичний вплив на нирку або сприяти погіршенню її гемодинаміки. Лікування, що проводилося (інгібітори АПФ, блокатори

мінералокортикоїдних рецепторів та ін.) також мало вплив на центральну та ниркову гемодинаміку. Суттєвим фактором ПФН у пацієнтів, яким проводили реперфузійну терапію, є можливість розвитку контраст-індукованої нефропатії після проведення первинного ЧКВ. Унікальністю дослідження є те, що воно проводилося у гемодинамічно стабільних пацієнтів із своєчасним та повним відновленням кровотоку у ІОКА, без важкої супутньої патології на фоні сучасного медикаментозного лікування. Пацієнти мали низький рівень госпітальних ускладнень і були виписані із стаціонару в задовільному стані. Жодного випадку контраст-індукованої нефропатії, кровотечі або токсичної дії медикаментозної терапії на нирки не відмічали. Частково це може бути також обумовлено тим, що всі хворі (100%) отримували високоінтенсивну статинотерапію перед проведенням реваскуляризації. На сьогодні у ряді досліджень було показано попередження гострого ураження нирок на фоні застосування статинів до ЧКВ.

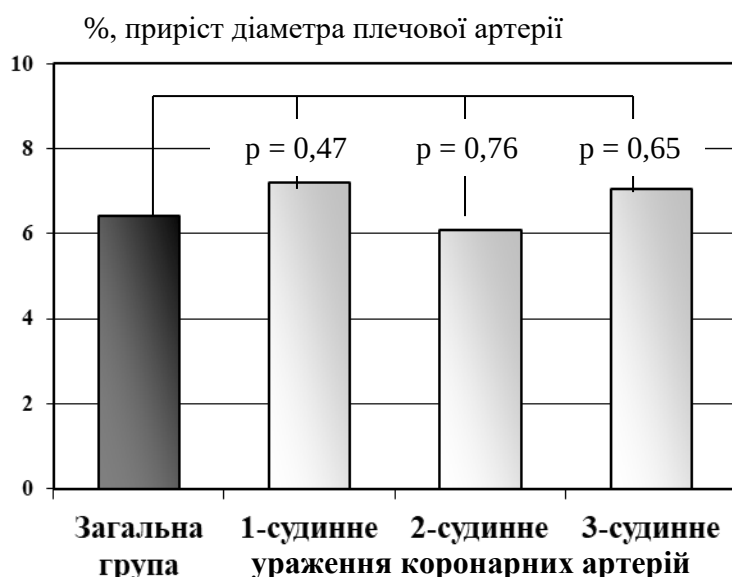
Отримані результати дозволяють виділити дисфункцію ендотелію як важливий патогенетичний фактор у розвитку гострого кардіо-ренального синдрому у хворих на ГІМпСТ. При цьому наявність ЕД на першу добу ГІМ має значення для подальшого розвитку ПФН тільки у пацієнтів з початково збереженою функцією нирок ($\text{ШКФ} \geq 90 \text{ мл/хв/м}^2$). Суттєво більше значення для погіршення ренальної функції має персистуюча дисфункція ендотелію, яка зберігається протягом всього гострого періоду ГІМ та не піддається корекції на фоні сучасної терапії. Цікаво, що у хворих з ПФН на фоні початково нормальної або помірно зниженої ШКФ ($\text{ШКФ} \geq 60 \text{ мл/хв/м}^2$) має місце активація прозапальних процесів, в той час як у пацієнтів із суттєво зниженою функцією нирок ($\text{ШКФ} < 60 \text{ мл/хв/м}^2$) подальше зниження ШКФ не залежить від вираженості системного запалення [55, 336].

Подальший аналіз даних виявив, що результати ППЗВ не залежали від локалізації гострого інфаркту міокарда і склали: $6,74 \pm 0,77 \%$ - у хворих з

переважним ураженням передньої стінки, $6,10 \pm 0,77$ % - ураженням задньої стінки ЛШ.

Проведена оцінка результатів ППЗВ в залежності від ураження коронарного русла за даними коронароангіографії. Не було виявлено суттєвої різниці щодо величини приросту діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ у хворих з одно - , двох - та трьохсудинним ураженням коронарних артерій (рис. 5.4).

Рисунок 5.4 - Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ в залежності від ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії.

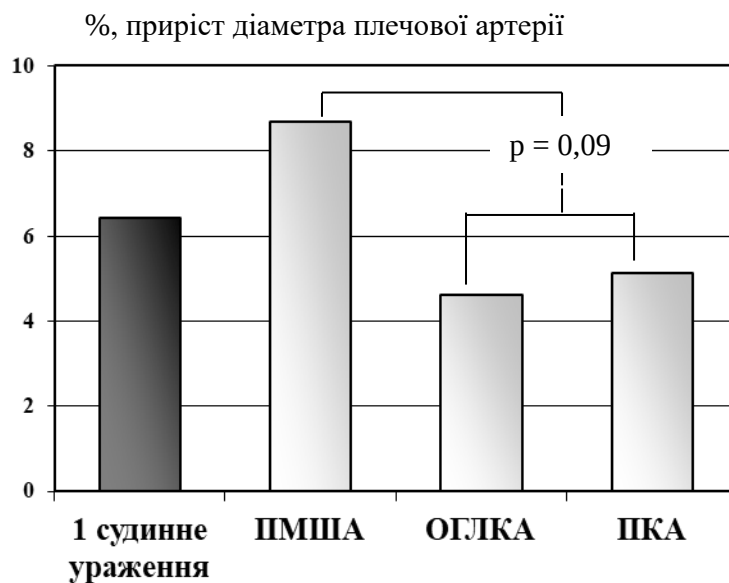


У хворих з односудинним ураженням коронарних артерій найкращі результати ППЗВ на першу добу спостереження відмічалися у хворих з ураженням ПМША ($8,69 \pm 1,63$ % у пацієнтів з ураженням ПМША проти $4,89 \pm 1,23$ % у пацієнтів з ураженням ОГЛКА чи ПКА, $p = 0,09$) (Рис. 5.5).

Таким чином, хворі на ГІМ з елевацією ST характеризуються початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ, що свідчить про порушення ендотеліальної функції на першу добу з наступним її покращенням на фоні сучасного лікування. Результати ППЗВ на першу добу у хворих з ГІМ не залежали від основних клініко -

анамнестичних характеристик, переважної локалізації ІМ та кількості уражених коронарних артерій за даними коронароангіографії. Однак, у хворих молодого віку ≤ 45 років початкові результати проби були значно гіршими, ніж у старших хворих. Молоді пацієнти характеризувалися також більш швидким покращенням результатів тесту в динаміці госпітального періоду захворювання. Ці дещо несподівані результати свідчать про те, що причини ЕД в момент розвитку ГКС відрізняються від таких у хворих зі стабільними формами ІХС. Подібні результати були отримані і в дослідженні Chen SM та співавт., в якому у молодих пацієнтів з ГІМ результати ППЗВ в ранні строки захворювання не залежали від основних клініко-анамнестичних характеристик [117].

Рисунок 5.5 - Результати ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією ST з одностудинним ураженням за даними коронароангіографії.



На відміну від нашого дослідження Amir O. та співавт. виявили асоціацію між результатами ППЗВ та розповсюдженістю коронарного атеросклерозу за даними коронароангіографії [75]. Однак у цьому дослідженні ППЗВ проводилась не на першу добу ГІМ, а після стабілізації клінічного стану хворих, що могло вплинути на отримані результати.

5.2 Клінічний перебіг госпітального періоду ГІМпСТ в залежності від результатів ППЗВ на першу добу

Результати проби з реактивною гіперемією на першу добу розподілилися таким чином, що їх медіана дорівнювала 5,47 % (середнє значення - $6,41 \pm 0,53$ %). Для аналізу госпітального перебігу захворювання всі хворі в залежності від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ були поділені на дві підгрупи, та в якості граничного критерію використовували закруглене значення медіани - 5 %. 2А підгрупу склали 86 хворих зі значеннями приросту діаметра плечової артерії ≥ 5 %, 2Б підгрупу – 65 хворих з приростом < 5 %. Серед пацієнтів 2Б підгрупи була також виділена підгрупа 2В (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст ≤ 0) [22, 34].

Основні клініко - анамнестичні характеристики хворих представлені в табл. 5.8. Суттєвої різниці між підгрупами за цими показниками не виявлялося. У 2А підгрупі була відмічена тенденція до частішого виявлення хворих, що перенесли інфаркт міокарда в анамнезі.

Таблиця 5.8

Клініко - анамнестична характеристика хворих

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Вік, роки ($M \pm m$)	56,8 $\pm$ 1,1		55,8 $\pm$ 1,3		0,544
Чоловіча стать	73	84,88	57	87,69	0,624
Артеріальна гіпертензія	60	69,77	45	69,23	0,944
Цукровий діабет	10	11,63	6	9,23	0,638
Паління	46	53,49	38	58,46	0,546
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	22	25,58	19	29,23	0,620

Продовження табл. 5.8

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Стабільна ІХС в анамнезі	22	25,58	14	21,54	0,567
Післяінфарктний кардіосклероз	11	12,79	3	4,62	0,087
Реваскуляризація в анамнезі	6	6,98	3	4,62	0,547
ГПМК в анамнезі	2	2,33	3	4,62	0,440
ХСН в анамнезі	5	5,81	4	6,15	0,931

Хворі двох виділених підгруп також суттєво не відрізнялися за основними характеристиками ГІМ, а також часовими інтервалами на різних етапах надання медичної допомоги та обраними методами ревааскуляризації міокарда (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Характеристики ГІМпСТ

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	
Передня локалізація ГІМ	47	54,65	39	60,00	0,514
Задня локалізація ГІМ	38	44,19	29	44,62	0,958
Розповсюдження на бокову стінку	32	37,21	24	36,92	0,902
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	4,49±0,52		4,44±0,61		0,948
Первинне ЧКВ	61	70,93	50	76,92	0,412
Тромболітична терапія	13	15,12	14	21,54	0,311
Без ревааскуляризації протягом 1 - ї доби	16	18,60	5	7,69	0,048

Продовження табл. 5.9

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Час від розвитку симптомів до проведення ТЛТ, години (M±m)	3,02±0,59		2,82±0,49		0,634
Час від розвитку симптомів до проведення первинного ЧКВ, години, (M±m)	5,52±0,66		5,96±0,74		0,694

Таким чином, ці показники не могли мати суттєвого впливу на результати оцінки клінічного перебігу госпітального періоду захворювання в обох підгрупах. Єдиним показником, який достовірно відрізнявся між підгрупами, була кількість хворих, яким не проводилася ургентна реваскуляризації протягом першої доби. Виявилось, що 18,6 % хворих з 2А підгрупи та 7,69 % хворих з 2Б підгрупи ($p = 0,048$ при порівнянні результатів між підгрупами) на момент госпіталізації мали ознаки спонтанної реперфузії ІЮКА, що клінічно проявлялося відсутністю больового синдрому та позитивною динамікою сегмента ST на електрокардіограмі. Отримані дані можуть свідчити про кращу активність фібринолітичної системи у хворих зі збереженою функцією ендотелію (див. розділ 4.1).

Аналіз лабораторних даних також не виявив суттєвої різниці між підгрупами у рівні маркерів системного запалення, показників ліпідного спектру крові (табл. 5.10) [47]. Однак, у хворих 2Б підгрупи відмічалися значно вищі показники глюкози крові при госпіталізації в стаціонар ($7,42 \pm 0,26$ ммоль/л в 2А підгрупі проти $8,33 \pm 0,47$ ммоль/л у 2Б підгрупі відповідно, $p = 0,038$). Ці дані є дуже цікавими з огляду на те, що групи суттєво не відрізнялися за кількістю хворих з супутнім цукровим діабетом (11,63 % в 2А підгрупі проти 9,23 % в 2Б підгрупі, $p = 0,638$). Таке підвищення глюкози найбільш вірогідно є «стресовим».

Таблиця 5.10

Дані лабораторних методів дослідження у хворих з ГІМпСТ на першу добу, $M \pm m$

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		Р
	п	результат	п	результат	
Маркери системного запалення:	71		51		
С - реактивний білок, г/л		6,09 $\pm$ 0,52		6,25 $\pm$ 0,77	0,868
Фібриноген, г/л		3,21 $\pm$ 0,11		3,10 $\pm$ 0,11	0,471
Рівень лейкоцитів, $\cdot 10^9$ /л		10,21 $\pm$ 0,41		10,00 $\pm$ 0,37	0,731
Ліпідний спектр крові:	86		65		
Загальний ХС, ммоль/л		6,00 $\pm$ 0,19		5,99 $\pm$ 0,16	0,975
ХС ЛПВЩ, ммоль/л		3,82 $\pm$ 0,16		3,67 $\pm$ 0,19	0,457
ХС ЛПНЩ, ммоль/л		1,40 $\pm$ 0,03		1,38 $\pm$ 0,03	0,704
ТГ, ммоль/л		1,89 $\pm$ 0,18		2,16 $\pm$ 0,18	0,310
Функція нирок:	86		65		
Креатинін, мкмоль/л		89,77 $\pm$ 2,6		90,18 $\pm$ 2,93	0,921
Кліренс креатиніну		115,86 $\pm$ 4,06		121,04 $\pm$ 4,89	0,429
Глюкоза крові (перший забір крові), ммоль/л	86	7,42 $\pm$ 0,26	65	8,33 $\pm$ 0,47	0,038

Раніше вже було показано, що «стресова» гіперглікемія асоціюється розвитком мікровазулярної обструкції [205]. За даними публікацій, гіперглікемія у пацієнтів із ГІМпСТ, в яких рівень глікованого гемоглобіну в межах норми (що свідчить про гострий, або «стресовий» характер гіперглікемії), більшим розміром некрозу міокарда, погіршенням контрактильної функції ЛШ та пов'язана із несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів ГІМ [205, 258, 350]. У нашому дослідженні ми виявили зворотній кореляційний зв'язок між рівнем глюкози на момент госпіталізації та результатами проби з реактивною гіперемією на першу добу ГІМ ($r = -0,29$, $p = 0,004$). Це може свідчити про участь гіперглікемії як причинного фактору у розвитку ЕД. В умовах гіперглікемії ендотеліальні клітини зменшують продукцію NO [342]. Одночасно відмічається активація ядерного фактору - κB (NF - κB), експресія генів запалення та збільшення адгезії лейкоцитів [345]. Минуща гіперглікемія призводить до експресії молекул адгезії VCAM - 1 та MCP - 1 у NF - κB залежній манері, яка зберігається протягом деякого часу після нормалізації рівня глюкози [145]. Таким чином, як постійна так і минула гіперглікемія здатні викликати ендотеліальну дисфункцію за механізмами дуже схожим на ті, які приймають участь у розвитку системного запалення.

Навпаки, порушення мікроциркуляції на фоні погіршення функціонального стану ендотелію можуть викликати розвиток «стресової» гіперглікемії. Не виключено також, що у хворих з ГКС «стресова» гіперглікемія та ЕД є наслідком дії інших факторів та розвиваються паралельно, підтримуючи один одного.

Ми проаналізували перебіг госпітального періоду ГІМ в залежності від результатів ППЗВ. Було виявлено, що за відсутності суттєвих відмінностей між підгрупами за частотою реєстрації ГЛШН (Killip 2 - 3) на момент госпіталізації, починаючи з третьої доби ГІМ прояви гострої серцевої недостатності значно частіше виявляли у пацієнтів 2Б підгрупи, що свідчило

про більш значимі порушення центральної гемодинаміки у цій підгрупі хворих (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показники		2А підгрупа (n = 86 ос.)		2Б підгрупа (n = 65 ос.)		p
		Абс.	%	Абс.	%	
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	12	13,95	15	23,81	0,151
	2 доба	10	11,63	10	15,38	0,509
	3 доба	5	6,02	10	15,38	0,053
	5 доба	2	2,33	7	10,77	0,030
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	8	9,30	7	10,77	0,767
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	3	3,49	4	6,15	0,444
	ФП	1	1,16	2	3,08	0,407
Рання постінфарктна стенокардія		8	9,30	4	6,15	0,482
Рецидив ІМ		1	1,16	3	4,62	0,193
Смерть		0		3	4,62	0,045

Незважаючи на невелику кількість хворих, включених у дослідження, та відносно малий рівень госпітальної летальності у загальній групі (1,99 %, n = 3), всі померлі хворі мали порушення ендотеліальної функції (ППЗВ < 5 %) при першому дослідженні, що стало причиною достовірних відмінностей між підгрупами за цим показником. Несподіваною стала відсутність суттєвої різниці між підгрупами за частотою розвитку ішемічних подій: ранньої післяінфарктної стенокардії та рецидиву ІМ. Це може бути обумовлено великою кількістю реваскуляризованих хворих у підгрупах та більшою кількістю хворих без реваскуляризації на першу добу у 2А підгрупі (спонтанна реканалізація ІОКА).

Найгірші результати перебігу госпітального періоду захворювання відмічені у 2В підгрупі хворих (парадоксальна реакція у відповідь на ППЗВ). Хворі цієї підгрупи характеризували значно частішим розвитком ускладнень: гострої серцевої недостатності, блокад серця та смерті (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показники		2А підгрупа (n = 86 ос.)		2В підгрупа (n = 24 ос.)		Р
		Абс.	%	Абс.	%	
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	12	13,95	4	16,67	0,792
	2 доба	10	11,63	4	16,67	0,559
	3 доба	5	6,02	4	16,67	0,099
	5 доба	2	2,33	3	12,50	0,039
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	8	9,30	3	12,50	0,648
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	3	3,49	3	12,5	0,087
	ФП	1	1,16	1	4,17	0,335
Рання постінфарктна стенокардія		8	9,30	2	8,33	0,885
Рецидив ІМ		1	1,16	1	4,17	0,335
Смерть		0		2	8,34	0,006

Таким чином, у пацієнтів з ГІМпST та низькими показниками ППЗВ достовірно частіше відмічався несприятливий перебіг госпітального періоду захворювання зі збільшенням кількості пацієнтів з ознаками гострої лівошлуночкової недостатності, порушеннями провідності та тенденцією до збільшення госпітальної летальності. Найбільша кількість ускладнень спостерігалася серед пацієнтів 2В підгрупи, які мали парадоксальну реакцію при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМ [22, 34, 44].

5.3 Результати ехокардіографії та спекл - трекінг ехокардіографії в динаміці госпітального періоду ГІМпСТ в залежності від результатів ППЗВ на першу добу

Наступним кроком була оцінка результати ехокардіографії та спекл трекінг ехокардіографії в динаміці спостереження на 1 та 10 добу госпітального періоду в залежності від порушень ендотеліальної функції на момент госпіталізації. Хворі двох виділених підгруп по даним ехокардіографічного дослідження на першу добу ГІМ суттєво не відрізнялися за об'ємом ЛШ та показниками систолічної функції (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Основні ехокардіографічні показники на першу добу ГІМ, $M \pm m$

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)	2Б підгрупа (n = 65 ос.)	P
КДО, мл	108,62±4,64	112,56±3,01	0,531
КДІ, мл/м ²	54,55±2,01	56,58±1,32	0,459
КСО, мл	54,93±3,77	56,29±2,50	0,791
КСІ, мл/м ²	27,52±1,74	28,29±1,21	0,748
ФВ, %	50,70±1,37	49,71±1,96	0,680
E/A	0,91±0,05	0,92±0,05	0,847
DT, мс	169,10±6,07	176,14±8,54	0,502
IVRT, мс	96,90±3,59	91,38±4,87	0,370
E/E'	7,81±0,42	9,30±0,68	0,059
ЛП, см	3,72±0,06	3,64±0,06	0,390

Втім вже на першу добу була виявлена тенденція до більш високих показників співвідношення максимальної швидкості хвилі раннього діастолічного наповнення до швидкості раннього діастолічного руху латерального краю кільця мітрального клапану (E/E') у хворих 2Б підгрупи,

що свідчило про більш виражені порушення діастолічної функції ЛШ [10, 61, 161, 238]. Величина співвідношення $E/E' > 10$ свідчить про збільшення кінцево - діастолічного тиску у ЛШ (коли E' вимірюється на латеральному краю кільця мітрального клапану). У нашому дослідженні кількість хворих з $E/E' > 10$ на першу добу спостереження була значно більшою серед пацієнтів 2Б підгрупи (42,9 % у хворих 2Б підгрупи у порівняння із 12,5 % у хворих 2А підгрупи відповідно, $p = 0,004$). Втім більшість авторів сходиться на тому, що більш достовірним маркером підвищення кінцево - діастолічного тиску є величина $E/E' > 15$ [10, 161, 238]. За цим показником хворі виділених груп не відрізнялися (3,6 % у хворих 1Б підгрупи у порівняння із 2,5 % у хворих 2А підгрупи відповідно, $p = 0,801$).

В динаміці спостереження відмічене суттєве збільшення КДІ у хворих обох груп (2А підгрупа – $54,55 \pm 2,01$ мл/м² на першу добу проти $58,24 \pm 2,13$ мл/м² на десяту добу, $p = 0,008$; 2Б підгрупа - $56,58 \pm 1,32$ мл/м² на першу добу проти $65,12 \pm 1,44$ мл/м² на десяту добу, $p < 0,0001$). Втім, у хворих 2А підгрупи КСІ не змінювався ($p = 0,626$) завдяки чому відмічався суттєвий приріст ФВ ЛШ ($50,70 \pm 1,37$ % на першу добу проти $54,30 \pm 1,23$ % на десяту добу, $p < 0,001$). У 2Б підгрупі хворих збільшення КДІ супроводжувалося паралельним збільшенням КСІ ($28,29 \pm 1,21$ мл/м² на першу добу проти $31,94 \pm 1,53$ мл/м² на десяту добу, $p < 0,001$), тому ФВ ЛШ суттєво не змінилася ($49,71 \pm 1,96$ % на першу добу проти $51,64 \pm 1,53$ % на десяту добу, $p = 0,174$). Серед показників доплеркардіографії, які відображають діастолічну функцію ЛШ, в обох групах відмічене збільшення співвідношення E/A в динаміці спостереження без суттєвих змін інших (DT, IVRT, E/E') показників. В обох підгрупах також відмічене суттєве збільшення величини лівого передсердя. Показники ехокардіографічного обстеження на 10 - у добу представлені в табл. 5.14.

Таблиця 5.14

Основні ехокардіографічні показники на 10 - у добу, $M \pm m$

Показники	2А підгрупа (n = 86 ос.)	2Б підгрупа (n = 65 ос.)	p
КДО, мл	115,54±4,58	129,53±3,31	0,029
КДІ, мл/м ²	58,24±2,13	65,12±1,44	0,021
КСО, мл	54,21±3,61	63,49±3,16	0,078
КСІ, мл/м ²	27,14±1,67	31,94±1,53	0,049
ФВ, %	54,30±1,23	51,64±1,53	0,189
Е/А	1,23±0,08	1,23±0,09	0,961
DT, мс	175,05±4,52	162,43±5,84	0,136
IVRT, мс	95,50±3,06	81,60±9,36	0,105
Е/Е'	8,41±0,42	8,89±0,67	0,542
ЛП, см	3,85±0,07	3,82±0,07	0,734

При ехокардіографії на десяту добу від розвитку ГІМ хворі 2Б підгрупи характеризувалися значно більшими показниками КДІ та КСІ ЛШ. Аналіз розвитку ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ (яка визначалася як збільшення КДІ на 15 % і більше) виявив більш частий її розвиток саме у хворих 2Б підгрупи (22,5 % у хворих 2А підгрупи проти 46,4 % у хворих 2Б підгрупи відповідно, $p = 0,038$).

Відмінностей між підгрупами за показниками діастолічної функції ЛШ при повторному ехокардіографічному обстеженні не виявлялося. Кількість хворих зі співвідношенням $E/E' > 10$ також суттєво не відрізнялася між підгрупами (17,5 % в 2А підгрупі проти 28,6 % в 2Б підгрупі відповідно, $p = 0,285$), в той же час $E/E' > 15$ визначалося у 7 - х хворих 2Б підгрупи та в жодного хворого 2А підгрупи (0 в 2А підгрупі проти 10,8 % в 2Б підгрупі відповідно, $p = 0,034$).

В доступній літературі мало робіт, присвячених вивченню процесів післяінфарктного ремоделювання ЛШ в залежності від функціонального

стану ендотелію. В дослідженні Bissinger A. та співавт. розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ асоціювався з відсутністю покращення результатів ППЗВ протягом 6 місяців спостереження. Причому у цьому дослідженні перше визначення ендотеліальної функції проводили тільки на 3 добу ГІМ [93]. В експериментальних роботах блокада eNOS супроводжувалася розвитком дилатації та дисфункції ЛШ після перев'язування коронарної артерії. Цей ефект пояснювали більшим реперфузійним пошкодженням міокарда після реканалізації артерії в умовах нестачі NO [296].

Проведено аналіз показників деформації ЛШ, які визначались при проведенні спекл - трекінг ехокардіографії, в залежності від результатів ППЗВ. Обрана методика оцінки деформації ЛШ має ряд переваг перед тканинним доплерівським дослідженням, яке використовувалося з цією метою раніше [130, 426]. Основними перевагами є відсутність залежності від кута дослідження (між площиною ультразвукового променю та напрямком руху міокарда) та менша чутливість до якості ехокардіографічної картини, що дозволяє суттєво розширити можливості даної методики [161, 426].

Раніше було показано, що показники повздовжньої та циркулярної деформації ЛШ корелюють з об'ємом ураження серця при розвитку ГІМ [209]. Повздовжня деформація та швидкість повздовжньої деформації є високочутливими індикаторами доклінічної дисфункції ЛШ [95, 357] та корелюють зі ступенем фіброзу міокарда. У хворих з ІХС субендокардіальні м'язові волокна є найбільш чутливими до порушення перфузії та перші потерпають в умовах ішемії, що є причиною раннього порушення саме повздовжньої деформації [209, 357]. Скорочення серця за короткою віссю здійснюється в основному за рахунок циркулярних м'язових волокон [300], які дозволяють підтримувати глобальну функцію міокарда як при початкових, так і при більш суттєвих порушеннях повздовжньої складової. Циркулярна складова відіграє ключову роль у підтриманні правильної геометрії ЛШ та визначає його стійкість до навантажень на ранніх етапах

розвитку серцевої недостатності. Порушення позовдужної та циркулярної деформації ЛШ у хворих з ГІМ асоціювалося з розвитком гострої серцевої недостатності, післяінфарктної дилатації ЛШ та прогресуванням хронічної серцевої недостатності у післяінфарктному періоді [95, 209, 357].

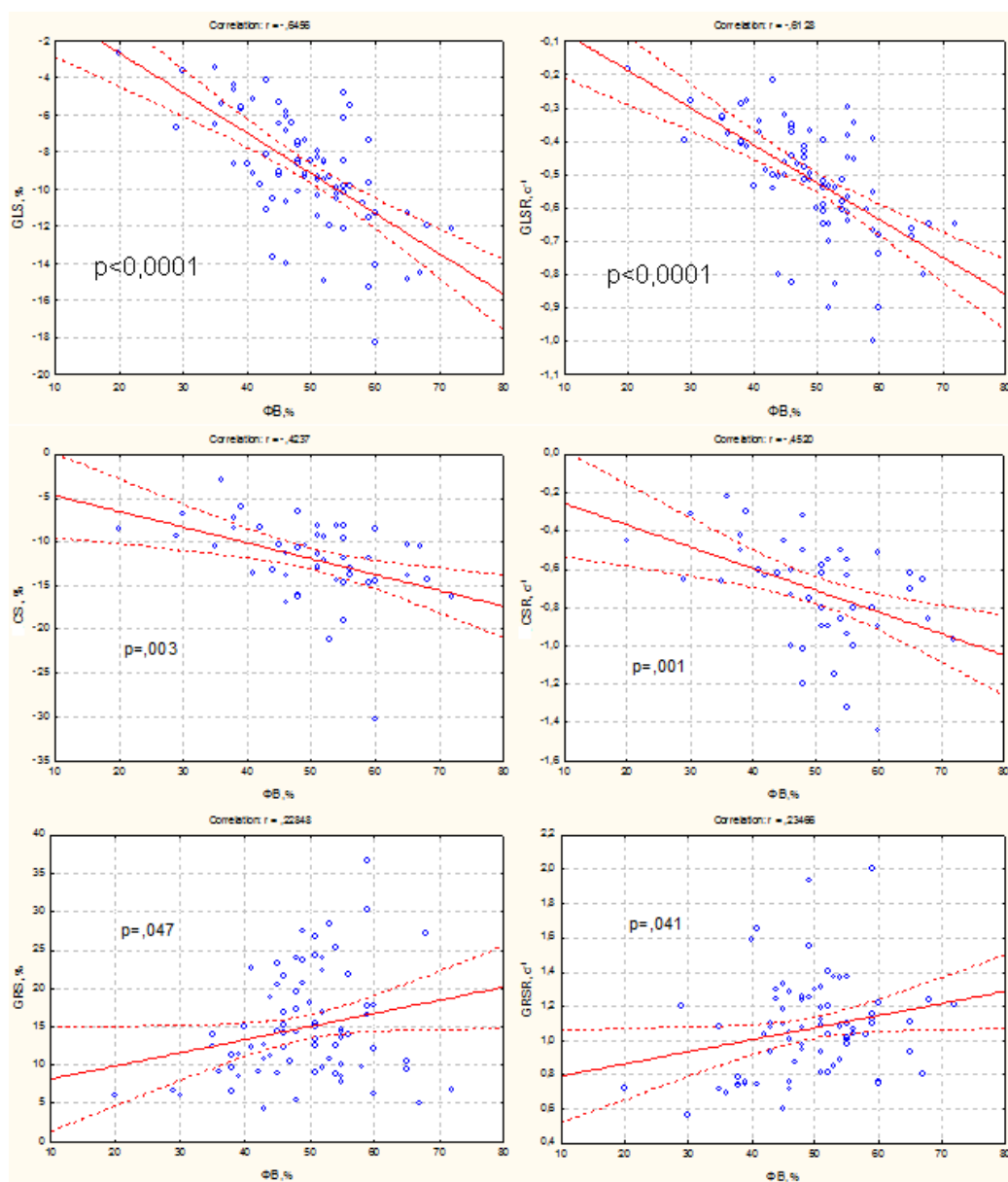


Рисунок 5.6 - Кореляція між ФВ та показниками деформації ЛШ.

GLS – глобальна позовужня деформація; GLSR – глобальна позовужня швидкість деформації; CS – циркулярна деформація; CSR – циркулярна швидкість деформації; GRS – глобальна радіальна деформація; GRSR – глобальна радіальна швидкість деформації.

В нашому дослідженні всі показники деформації достовірно корелювали з величиною ФВ ЛШ (рис. 5.6). При цьому найбільший коефіцієнт кореляції був відзначений для поздовжніх складових деформації, вказуючи на їхню значимість для забезпечення глобальної скоротливості міокарда.

Для оцінки характеристик скоротливості в залежності від локалізації ураження міокарда була проведена порівняльна оцінка показників деформації в 1-у добу захворювання у пацієнтів з переважно передньою і задньою локалізацією ГІМ. Результати представлені в табл. 5.15.

Таблиця 5.15

Початкові показники деформації ЛШ у обстежених пацієнтів
в залежності від локалізації ГІМ, $M \pm m$

	ГІМ передньої локалізації	ГІМ задньої локалізації	p
GLS, %	-7,71 $\pm$ 0,37	-11,22 $\pm$ 0,51	p<0,001
GLSR, с-1	-0,44 $\pm$ 0,02	-0,65 $\pm$ 0,03	p<0,001
GRS, %	15,36 $\pm$ 0,95	13,41 $\pm$ 1,27	Ns
GRSR, с-1	1,04 $\pm$ 0,04	1,05 $\pm$ 0,04	Ns
CS, %	-12,14 $\pm$ 0,90	-11,84 $\pm$ 0,78	Ns
CSR, с-1	-0,70 $\pm$ 0,05	-0,74 $\pm$ 0,05	Ns

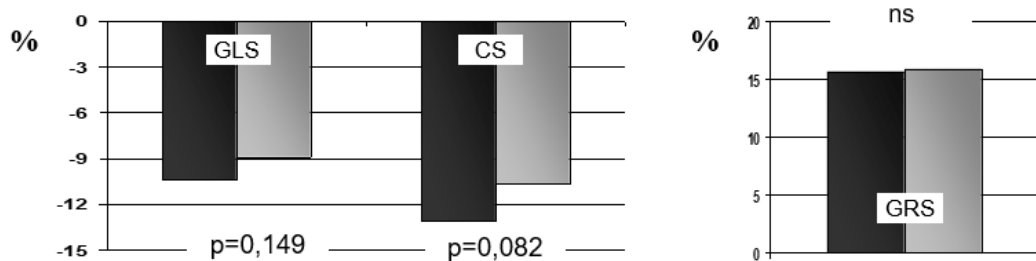
Пацієнти з переднім ураженням ЛШ характеризувалися значно більш низькими рівнями поздовжнього стрейна і стрейн-рейта, в той час як радіальна і циркулярна складові деформації міокарда в залежності від локалізації інфаркту не відрізнялися.

Аналіз отриманих даних вже при першому ехокардіографічному дослідженні виявив тенденцію до більш значних порушень циркулярної

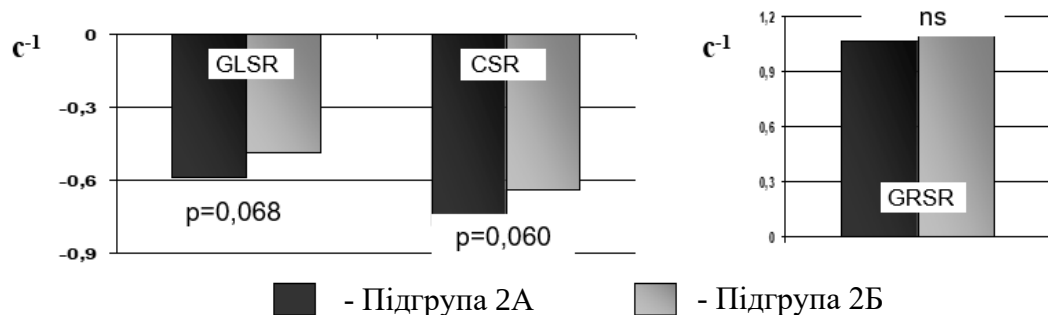
деформації ((- 10,7±0,9) % у хворих 2Б підгрупи проти (- 13,1±1,1) % у хворих 2А підгрупи відповідно, $p = 0,082$), а також швидкостей циркулярної ((- 0,64±0,05) с^{-1} у хворих 2Б підгрупи проти (- 0,79±0,06) с^{-1} у хворих 2А підгрупи відповідно, $p = 0,060$) та поздовжньої деформації ЛШ ((- 0,49±0,03) с^{-1} у хворих 2Б підгрупи проти (- 0,59±0,03) с^{-1} у хворих 2А підгрупи відповідно, $p = 0,068$) у хворих 2Б підгрупи (рис. 5.7).

Рисунок 5.7 - Показники повздовжньої, циркулярної та радіальної деформації ЛШ в обстежених підгрупах хворих на першу добу.

А. Глобальна повздовжня (GLS), циркулярна (GCS) та радіальна (GRS) деформація ЛШ (%)



Б. Швидкість глобальної повздовжньої (GLSR), циркулярної (GCSR) та радіальної (GRSR) деформації ЛШ (с^{-1})



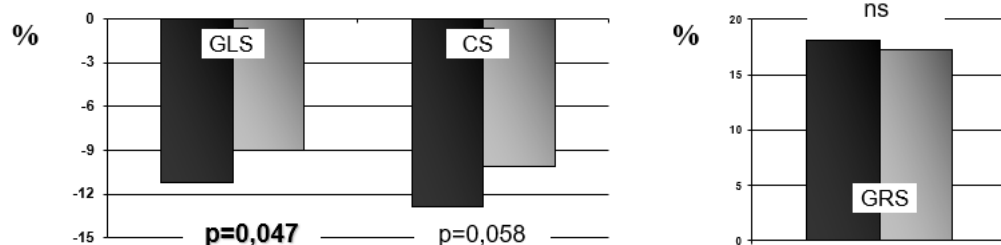
При повторному обстеженні різниця між підгрупами стала більш очевидною. Хворі 2А підгрупи характеризувалися значно кращими показниками поздовжньої ((- 11,2±0,4) % у хворих 2А підгрупи проти (- 9,0±0,5) % у хворих 2Б підгрупи відповідно, $p = 0,047$) і циркулярної ((- 12,9±0,9) % у хворих 2А підгрупи проти (- 10,1±0,8) % у хворих 2Б підгрупи відповідно, $p = 0,058$) деформації та швидкостей поздовжньої ((- 0,61±0,03) с^{-1} у хворих 2А підгрупи проти (- 0,50±0,03) с^{-1} у хворих 2Б підгрупи відповідно, $p = 0,068$) у хворих 2Б підгрупи (рис. 5.7).

підгрупи відповідно, $p = 0,037$) і циркулярної ($-0,81 \pm 0,04$) % у хворих 2А підгрупи проти ($-0,65 \pm 0,03$) % у хворих 2Б підгрупи відповідно, $p = 0,043$) деформацій на десяту добу, за відсутності суттєвої різниці у показниках радіального стрейну (рис. 5.8).

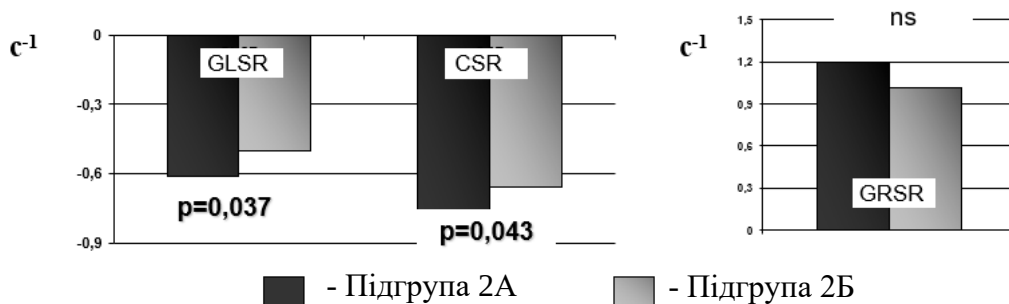
Таким чином, за даними ехокардіографічного дослідження не було виявлено суттєвої різниці між підгрупами у розмірах та показниках систолічної функції ЛШ на першу добу ГІМ, однак хворі 2Б підгрупи вже на цих ранніх етапах розвитку ГІМ мали тенденцією до більш значних порушень циркулярної і поздовжньої деформації та діастолічної функції ЛШ. У динаміці спостереження (на 10 добу) у хворих з початково порушеною функцією ендотелію відмічалися гірші показники глобальної і сегментарної скоротливості, деформації та діастолічної функції ЛШ, а також частіший розвиток ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ

Рисунок 5.8 - Показники повздовжньої, циркулярної та радіальної деформації ЛШ в обстежених групах хворих на десяту добу.

А. Глобальна повздовжня (GLS), циркулярна (GCS) та радіальна (GRS) деформація ЛШ (%)



Б. Швидкість глобальної повздовжньої (GLSR), циркулярної (GCSR) та радіальної (GRSR) деформації ЛШ (с⁻¹)



■ - Підгрупа 2А

■ - Підгрупа 2Б

Таким чином, у нашому дослідженні незважаючи на відносно ранній термін госпіталізації пацієнтів, високий відсоток реваскуляризації, а також призначення сучасної медикаментозної терапії, рання ПІД ЛШ була відзначена майже у кожного четвертого (27,6%) хворого [44], більшість з яких мали порушення ендотеліальної функції при надходженні в стаціонар (підгрупа 2Б).

Ретроспективний аналіз отриманих даних показав, що розвиток ранньої ПІД реєструвався у хворих з початково порушеною циркулярною деформацією ЛШ [18, 42, 54, 271]. Показники поздовжньої і радіальної деформації ЛШ в 1-у добу у хворих з розвитком і без розвитку ранньої ПІД не відрізнялися (табл. 5.16). Отримані дані дозволили розрахувати, що значення циркулярної деформації більш (- 11%) в 1-у добу ГІМ є предиктором розвитку ранньої ПІД ЛШ (специфічність - 73,1% і чутливість - 78,3%, $p < 0,001$). В якості маркера раннього ремоделювання ЛШ може використовуватися також значення циркулярної швидкості деформації більш ($-0,7 \text{ c}^{-1}$), проте специфічність цього показника виявилася нижчою (специфічність - 60,1% і чутливість - 78,5%, $p < 0,01$).

Таблиця 5.16

Початкові показники деформації ЛШ у обстежених пацієнтів з ГІМ з розвитком та без розвитку ранньої післяінфарктної дилатації (ПІД) ЛШ, $M \pm m$

	Без ПІД	Рання ПІД	P
GLS, %	-9,38±0,54	-8,36±0,57	Ns
GLSR, c^{-1}	-0,53±0,03	-0,49±0,03	Ns
GRS, %	16,17±1,09	14,02±1,09	Ns
GRSR, c^{-1}	1,10 ±0,04	1,02±0,05	Ns
CS, %	-12,88±0,91	-9,41±0,81	$p=0,018$
CSR, c^{-1}	-0,73 ±0,05	-0,56±0,05	$p=0,033$
ФВ,%	47,36±1,62	44,43±1,71	Ns

Оцінка особливостей деформації ЛШ у ранні строки після ГІМ для визначення схильності до розвитку ПІД ЛШ проводилася у ряді досліджень. В рамках проекту VALIANT, присвяченого вивченню ефективності і безпеки валсартана у пацієнтів з ГІМ, було проведено субдослідження присвячене цьому питанню [196]. Всього в суб-дослідження було включено 603 хворих, проте якісна ультразвукова картинка, що дозволяла оцінити подовжню деформацію, була у 380 хворих, а циркулярну деформацію - у 420 хворих. Початкове обстеження проводилася в середньому на $5,0 \pm 2,5$ днів після розвитку ГІМ, а оцінка дилатації (збільшення КДО на 15% і більше від вихідного розміру) - через 20 місяців лікування. Початкові показники подовжньої деформації ЛШ мали прогностичне значення і асоціювалися з розвитком смерті, госпіталізації з приводу серцевої недостатності протягом усього періоду спостереження, проте не виявляли хворих з високим ризиком постінфарктного ремоделювання ЛШ. У той же час, циркулярна швидкість деформації була незалежним фактором, що визначала розвиток дилатації ЛШ протягом 20 місяців після інфаркту міокарда (ВР 1,3; 95 % ДІ 1,1-1,4, $p < 0,001$). Також, показники циркулярної деформації були незалежними предикторами ремоделювання ЛШ у ряді інших досліджень [95, 194].

Розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) Killip 2-3 протягом госпітального періоду захворювання спостерігався у 18,4% пацієнтів. Ця категорія хворих вже в першу добу ГІМ характеризувалася значним зниженням всіх основних показників деформації ЛШ, однак найбільш статистично значущі зміни були виявлені для показників подовжньої деформації ЛШ (рис. 5.9). Прогностично несприятливим в плані розвитку ГЛШН виявилися значення глобальної подовжньої деформації більш ніж (-8,4%) (специфічність - 80,6%, чутливість - 75,0%, $p < 0,01$) і / або значення глобальної подовжньої швидкості деформації більш ніж ($-0,43 \text{ c}^{-1}$) (специфічність - 80,6%, чутливість - 87,5%, $p < 0,01$) [18, 42, 271].

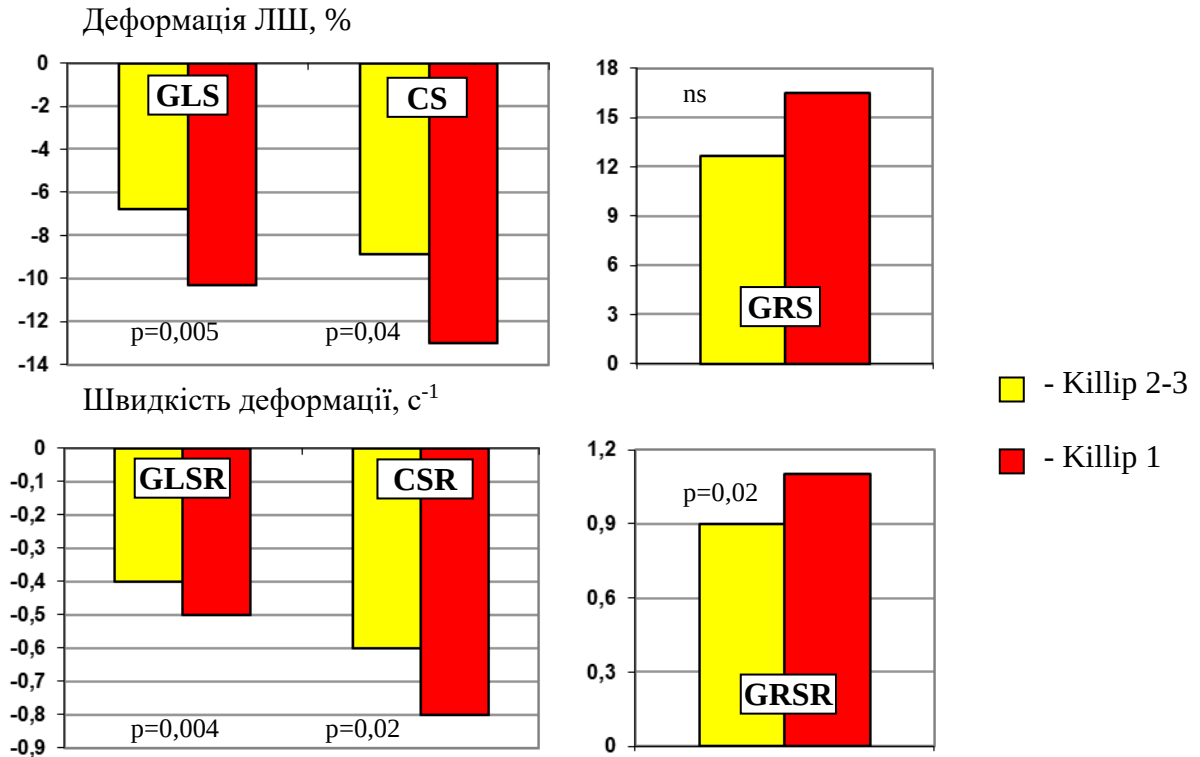


Рисунок 5.9 - Початкові показники деформації ЛШ у обстежених пацієнтів в залежності від розвитку ГЛШН в гострий період ГІМ.

Таким чином, у нашому дослідженні, не було виявлено суттєвої різниці між підгрупами у розмірах та показниках систолічної функції ЛШ за даними ехокардіографічного дослідження на 1-у добу ГІМ, однак хворі 2Б підгрупи вже на цих ранніх етапах розвитку ГІМ (в середньому через $13,9 \pm 1,5$ годин від розвитку перших симптомів ГІМ та через $8,3 \pm 1,7$ години після реваскуляризації міокарда) мали тенденцією до більш значних порушень циркулярної, поздовжньої деформації та діастолічної функції ЛШ. У динаміці спостереження (на 10 добу) у хворих з початково порушеною функцією ендотелію відмічалися гірші показники глобальної і сегментарної скоротливості, деформації та діастолічної функції ЛШ, а також частіший розвиток ранньої післяінфарктної дилатації ЛШ. Визначення показників циркулярної деформації ЛШ в перші години після госпіталізації хворих з ГІМ може бути використано для виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ранньої постінфарктної дилатації ЛШ, а показники поздовжньої

деформації - для виявлення групи хворих з високою ймовірністю виникнення гострої серцевої недостатності в госпітальному періоді захворювання [42].

Висновок до розділу 5

Пацієнти з ГІМпST характеризувалися початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ з наступним покращенням ендотеліальної функції 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 коронароангіографії. Гірші результати ППЗВ на першу добу ГІМ мали пацієнти з дисфункцією нирок ($\text{ШКФ} < 90$ мл/хв/м²) та хворі молодого віку (≤ 45 років). Втім, молоді пацієнти характеризувалися швидким відновлення функції ендотелію на фоні сучасної терапії. Персистуюча дисфункція ендотелію (збереження низького приросту при проведенні ППЗВ на 10-ту добу ГІМ) асоціювалася з погіршенням функції нирок (зниження ШКФ на $\geq 20\%$) незалежно від початкової ШКФ.

Пацієнти з ППЗВ < 5 % на першу добу мали більшу кількість госпітальних ускладнень, гірші показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ та частіший розвиток ранньої ПД ЛШ ($46,4$ % проти $22,5$ %, $p=0,038$). Найбільша кількість ускладнень спостерігалася серед пацієнтів, які мали парадоксальну реакцію при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМ. Зважаючи на те, що неінвазивні ознаки спонтанної реканалізації ІЮКА частіше спостерігали у пацієнтів з ППЗВ ≥ 5 %, ми припустили, що причина зменшення гемодинамічних ускладнень полягає у зменшенні зони ГІМ на фоні частішої реканалізації, а також попередження розвитку синдрому no-reflow. Аналіз цих даних буде проведений у наступному розділі.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

1. 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>.

2. 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>.

3. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.

4. 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; 1: 31-9. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.3139>.

5. 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 ендотелійзалежної вазодилатації. Укр. кардіол. журн. 2016; 6: 32-38.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Пархоменко А.Н., Іркін О.І., 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

РОЗДІЛ 6

Встановити особливості судинної реактивності у пацієнтів з розвитком синдрому no-reflow та реперфузійного ушкодження міокарда після ургентної реваскуляризації та визначити нові можливості фармако-терапевтичного попередження цих ускладнень у хворих на ГІМ

Широке впровадження методів ранньої реваскуляризації міокарда, в першу чергу первинного коронарного втручання, суттєво поліпшило результати лікування хворих на ГІМ. Втім, навіть при умові своєчасної реваскуляризації, частина пацієнтів з ГІМ має несприятливий прогноз щодо розвитку післяінфарктної дилатації, дисфункції ЛШ та серцевої недостатності, що обумовлено недостатнім відновленням кровообігу на рівні мікроциркуляції після відкриття ІОКА. Феномен поганої міокардіальної перфузії при повному відновленні прохідності епікардіальної коронарної артерії отримав назву синдрому «невідновленого кровотоку» або no-reflow [106]. Вважається, що цей синдром є мультифакторіальним за своєю природою, але можна виділити 4 основних причини його розвитку, участь кожної з яких визначається як індивідуальними особливостями, так і часом від розвитку гострого коронарного синдрому до проведення реваскуляризації. До цих причин відносять: ішемічне (1), реперфузійне (2) пошкодження на рівні мікроциркуляції, дистальну емболізацію (3) мікросудин уламками зруйнованого в епікардіальній артерії тромбу та індивідуальну чутливість мікроциркуляції до пошкодження (4), яка характеризує генетичну та/або набуту схильність до розвитку цього синдрому [69, 106]. На морфологічному рівні синдром невідновленого кровотоку обумовлений розвитком мікроваскулярної обструкції (МВО) [223]. Попередження синдрому невідновленого кровотоку є однією з основних задач сучасної кардіології, вирішення якої суттєво покращить результати лікування хворих з ГКС. Безумовно дієвим методом профілактики цього синдрому є своєчасна доставка хворих в реперфузійні центри та негайне

проведення реваскуляризації міокарда [199]. Тому інформування населення щодо симптомів ГКС та важливості своєчасного звернення за медичною допомогою, створення мережі реперфузійних центрів та чітке розуміння логістики транспортування цих хворих на різних етапах надання медичної допомоги можуть суттєво зменшити вірогідність розвитку цього синдрому. Втім, навіть в умовах найдосконалішої роботи системи реперфузійної допомоги частина хворих поступає в стаціонар не своєчасно, а проведення реваскуляризації у рекомендований термін не гарантує від розвитку синдрому по-reflow. Таким чином, вивчення механізмів розвитку синдрому невідновленого кровотоку та розробка патогенетичних шляхів його попередження є актуальною проблемою сучасної кардіології. У роботі проведена оцінка ролі ЕД у розвитку мікрovasкулярної обструкції та інтраміокардіальної геморагії з оцінкою можливих методів фармако-терапевтичної корекції знайдених порушень задля попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку.

6.1 Оцінка епікардіального кровотоку та міокардіальної перфузії у хворих на ГІМпST в залежності від результатів ППЗВ на першу добу

Для аналізу даних ангіографічного дослідження 151 хворий другої групи в залежності від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ були поділені на дві підгрупи, та в якості граничного критерію використовували закруглене значення медіани - 5 %. 2А підгрупу склали 86 хворих зі значеннями приросту діаметра плечової артерії ≥ 5 %, 2Б підгрупу – 65 хворих з приростом < 5 %. Серед пацієнтів 2Б підгрупи була також виділена підгрупа 2В (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст ≤ 0). Первинні перкутанні коронарні втручання були проведені у 111 хворих із 151 пацієнтів. Одно -, дво - та трьохсудинне ураження коронарних артерій, а також ураження стовбура ЛКА в однаковому проценті зустрічалося у хворих обох виділених підгруп (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Ураження коронарних артерій у хворих виділених груп

Показники	2А підгрупа (n = 61 ос.)		2Б група (n = 50 ос.)		Р
	Абс.	%	Абс.	%	
1 – судинне	26	42,62	23	46,00	0,724
2 – судинне	22	36,07	17	34,00	0,823
3 - судинне	9	14,75	6	12,00	0,676
Стовбур ЛКА	4	6,56	4	8,00	0,772

Результати оцінки стану епікардіального кровотоку та міокардіальної перфузії на момент аналізу були доступні для 85 пацієнтів (2А підгрупа - 43 пацієнти та 2Б підгрупа – 42 пацієнти, з них 17 пацієнтів з підгрупи 2В). До проведення первинного ЧКВ 5 пацієнтам з 2А підгрупи та 3 пацієнтам з 2Б підгрупи була проведена ТЛТ тенектеплазою (11,6 % перша група проти 7,14 % друга група, $p = 0,410$). При проведенні коронароангіографії не було виявлено суттєвих відмінностей за станом епікардіального кровотоку між підгрупами (табл. 6.2). Закрита коронарна артерія виявлялася у 67,4 % пацієнтів 2А підгрупи та 71,4 % пацієнтів 2Б підгрупи відповідно ($p = 0,805$ у порівнянні з 2А підгрупою), а також у 82,4 % пацієнтів з 2В підгрупи ($p = 0,255$ у порівнянні з 2А підгрупою). Стентування коронарних артерій проведено у 41 (95,3 %) хворих з 2А підгрупи, 39 (92,9 %) хворих з 2Б підгрупи та 16 (94,1 %) хворих з 2В підгрупи ($p > 0,05$ при порівнянні між підгрупами). В середньому використовували $1,16 \pm 0,05$ стенти у пацієнтів 2А підгрупи та $1,09 \pm 0,04$ стенти у пацієнтів 2Б підгрупи. Стан епікардіального кровотоку у хворих двох виділених підгруп після ЧКВ також суттєво не відрізнявся: кровоток ТІМІ 3 визначався у 88,4 % пацієнтів 2А підгрупи та 92,9 % пацієнтів 2Б підгрупи, а також 88,2 % в 2В підгрупі ($p > 0,05$ при порівнянні між підгрупами).

Таблиця 6.2

Стан епікардіального кровотоку до та після первинного ЧКВ

Показники		2А підгрупа (n = 43 ос.)		2Б підгрупа (n = 42 ос.)		Р
		Абс.	%	Абс.	%	
До ЧКВ	TIMI 0 - 1	29	67,44	30	71,43	0,694
	TIMI 2	12	27,91	9	21,43	0,495
	TIMI 3	2	4,65	3	7,14	0,630
Після ЧКВ	TIMI 0 - 1	0		0		-
	TIMI 2	5	11,63	3	7,14	0,485
	TIMI 3	38	88,37	39	92,86	0,485

Ми провели порівняльну оцінку результатів ППЗВ у хворих, які на момент проведення коронароангіографії мали відкриту (TIMI 2 - 3 – 26 (30,59 %) хворих) та закрити (TIMI 0 - 1 – 59 (69,41 %) хворих) коронарну артерію. Було виявлено, що пацієнти зі спонтанною реканалізацією ІЮКА мали значно кращі показники ППЗВ на 1 - у добу ГІМ ($8,76 \pm 1,73$ % проти $5,21 \pm 0,83$ % відповідно, $p = 0,045$).

В нашому дослідженні в 2А підгрупі було також виявлено значно більше хворих, яким не проводили реваскуляризацію протягом першої доби у зв'язку з неінвазивними ознаками спонтанної реканалізації (18,60 % в 2А підгрупі проти 7,69 % в 2Б підгрупі відповідно, $p = 0,048$) (табл. 5.9).

Отримані дані дозволили припустити, що у хворих зі збереженою функцією ендотелію відбувається активація фібринолізу, яка забезпечує більш часту та повну реканалізацію коронарної артерії. Механізми такого взаємозв'язку обговорювалися раніше (розділ 4.1) – ендогенний NO сприяє вивільненню тканинного активатору плазміногену, попереджає агрегацію та адгезію тромбоцитів та їх взаємодію з лейкоцитами, протидіє вазоконстрикторним ефектам тромбосану A_2 і серотоніну [83, 90, 124, 325]. ДЕ навпаки призводить до зниження рівня тромбомодуліну – білка, який

блокує здатність тромбіну розщеплювати фібриноген та активує протеїн С [76, 124]. Підтвердженням взаємозв'язку ендотеліальної функції та фібринолізу можуть також служити наші попередні дані щодо зниження ефективності ТЛТ у хворих з поліморфізмом гена eNOS [28]. Подібні дані щодо зв'язку між функцією ендотелію та вірогідністю спонтанного фібринолізу у гострий період інфаркту міокарда були також показані групою російських авторів [421].

Були виявлені суттєві відмінності між групами при оцінці результатів реваскуляризації за методикою MBG (Myocardial blush grade) (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Стан міокардіальної перфузії після первинного ЧКВ

Показники	2А підгрупа (n = 43 ос.)		2Б підгрупа (n = 42 ос.)		2В підгрупа (n = 17 ос.)		Р	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	2А проти 2Б	2А проти 2В
MBG 0	0		0		0		-	-
MBG 1	1	2,33	4	9,52	3	17,65	0,069	0,032
MBG 2	6	13,95	10	23,81	4	23,53	0,250	0,378
MBG 3	36	83,72	28	66,67	10	58,82	0,047	0,038

Ця методика дозволяє оцінити міокардіальну перфузію на рівні мікроциркуляції та суттєво доповнює ту інформацію, яку ми отримуємо при оцінці епікардіального кровотоку за ТІМІ [419]. В ряді досліджень саме оцінка за шкалою MBG виявилася найбільш чутливим маркером розвитку несприятливих серцево - судинних ускладнень і смерті після проведення ЧКВ у хворих з ГІМ, незалежно від стану епікардіального кровотоку [97, 367]. Методика MBG передбачає бальну від 0 до 3 оцінку міокардіальної перфузії. При цьому синдром «невідновленого кровотоку» («no-reflow»)

визначається у хворих з оцінкою в 0 - 1 балів. 2 бали за MBG характеризують синдром «уповільненого кровотоку» («slow-reflow») та 3 бали - повне відновлення кровопостачання на рівні мікроциркуляції [419]. В нашому дослідженні хворі 2Б підгрупи мали тенденцію, яка набувала статистичної значимості в підгрупі 2В, до більш частого розвитку синдрому no-reflow. Втім хворі 2А підгрупи (збережена ендотеліальна функція) характеризувалися значно кращим відновленням мікроциркуляторного кровотоку після проведення первинного ЧКВ.

Зворотній аналіз виявив, що хворі з оцінкою мікроциркуляторної перфузії MBG 3 мали значно кращі результати ППЗВ, ніж хворі із синдромом «уповільненого» чи «невідновленого» мікроциркуляторного кровотоку. Так приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ склав $7,15 \pm 1,00$ % у хворих з MBG 3; $4,00 \pm 0,68$ % у хворих з MBG 2 ($p = 0,092$ у порівнянні з MBG 3) та $1,31 \pm 2,68$ % у хворих з MBG 1 ($p = 0,130$ у порівнянні з MBG 3). Відсутність статистичної достовірності можна пояснити малою кількістю хворих з MBG 0 - 2 та варіабельністю результатів проби. Втім, якщо об'єднати хворих з «уповільненим» та «невідновленим» кровотоком (рис. 6.1), то результати набувають достовірності ($7,15 \pm 1,00$ % при MBG3 проти $3,36 \pm 0,96$ % при MBG 1 - 2, $p = 0,039$).

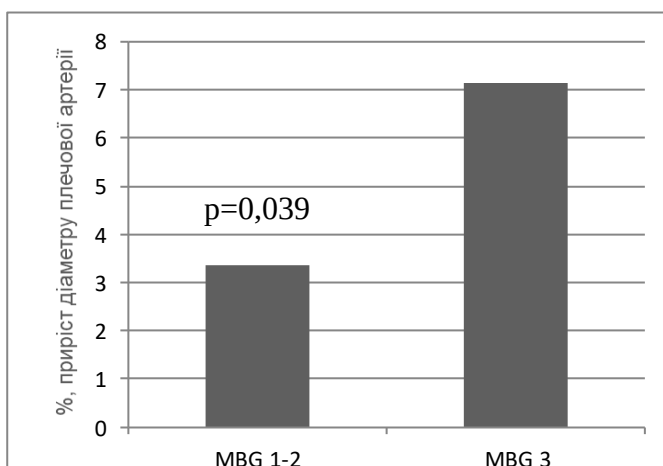


Рисунок 6.1 - Результати ППЗВ у хворих з ГІМпСТ на першу добу в залежності від відновлення мікроциркуляторної перфузії за даними КВГ.

Таким чином, у нашому дослідженні був виявлений взаємозв'язок між функціональним станом ендотелію та ступенем відновлення міокардіальної перфузії після проведення первинного ЧКВ. Це дозволяє припустити патогенетичну роль ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку [22, 270].

Загальноприйнятою є концепція вторинного (щодо процесів в епікардіальних коронарних артеріях) пошкодження мікроциркуляції міокарда. Вважається, що припинення кровотоку в ІОКА призводить спочатку до ішемічного та потім, після відновлення її прохідності, і до реперфузійного ушкодження на рівні мікроциркуляції, що доповнюється емболізацією артеріол та капілярів уламками зруйнованого у магістральній артерії тромбу. Але ця концепція не дозволяє в повній мірі пояснити різноманітність клінічних проявів (від відсутності скарг та стабільної стенокардії до ГКС без чи з елевацією ST) у пацієнтів з морфологічно зруйнованими атеросклеротичними бляшками в епікардіальних артеріях [105, 280]. На сьогодні багато фактів свідчить про те, що порушення міокардіальної мікроциркуляції можуть передувати дестабілізації атеросклеротичної бляшки і розвитку атеротромбозу та мають суттєву роль у патогенезі гострого коронарного синдрому та розвитку синдрому «невідновленого» кровотоку. У ряді досліджень у пацієнтів з ГІМ було показано суттєве зменшення коронарного кровотоку (приблизно на 50 %) в коронарних артеріях, які не обумовлювали розвиток інфаркту [170, 240]. Причому погіршення кровотоку спостерігалось як до так і після відновлення магістрального кровотоку в ІОКА в ході первинного ЧКВ, що свідчить швидше на користь глобальних ніж локальних порушення міокардіальної мікроциркуляції у таких хворих [316, 389]. У пацієнтів без значимих стенозів коронарних артерій проведення проби з внутрішньокоронарним введенням ацетилхоліну дозволяло виявити групу з високим ризиком серцево-судинних ускладнень (в тому числі ГКС) у майбутньому (знижений

коронарний резерв), що свідчить про участь ЕД в патогенезі цих ускладнень [98, 423]. Такий самий зв'язок між зниженням коронарного резерву та збільшенням кількості перипроцедурних ускладнень та серцево - судинних подій протягом тривалого спостереження було показано і для пацієнтів, яким проводили ЧКВ у зв'язку з наявністю значимого ураження коронарних артерій [65, 186]. Таким чином, принаймні у частини хворих мікроциркуляторна дисфункція, обумовлена порушенням функції ендотелію, може передувати розвитку ГКС та мати патогенетичне значення у розвитку захворювання та його ускладнень, в тому числі синдрому «невідновленого кровотоку».

Таким чином, ЕД на першу добу ГІМпСТ асоціюється з рідшою спонтанною реканалізацією ІЮКА та частішим розвитком синдрому no-reflow після проведення первинного ЧКВ [22, 270]. Втім, чи має значення ЕД лише для розвитку МВО, як основного морфологічного механізму у розвитку синдрому «невідновленого кровотоку», або вона також асоціюється з розвитком реперфузійного пошкодження міокарда та інтраміокардіальної геморагії (ІМГ) досі невідомо.

6.2 Інтраміокардіальна геморагія у пацієнтів з ГІМпСТ: частота розвитку, зв'язок з функцією ендотелію та значення для розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ

Якщо причини виникнення, клінічне значення та методи попередження МВО широко вивчаються та обговорюються протягом останніх років, робіт, присвячених аналізу розвитку ІМГ у хворих на ГІМ досить мало. На жаль, протягом тривалого часу були відсутні методи, які б дозволяли провести прижиттєву діагностику геморагічної трансформації ГІМ. Втім ІМГ досить часто виявляли при проведенні патологоанатомічних досліджень у реваскуляризованих пацієнтів, які помирали у ранні строки від розвитку захворювання. Часто ІМГ була також причиною виникнення механічних ускладнень ГІМ – внутрішніх та зовнішніх розривів серця, відривів папілярних м'язів та ін. (рис. 6.2).



Рисунок 6.2 - ІМГ при патологоанатомічному дослідженні у пацієнтів з ГІМ (макропрепарат з архіву завідуючої патологоанатомічним відділенням ДУ ННЦ “Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска”, к.м.н. Крячок В.А.). А, Б – ІМГ у реваскуляризованих пацієнтів з ГІМ, які померли на 3-ю та 1-у добу ГІМ відповідно від прогресуючої лівошлуночкової недостатності; В – пацієнт зі ГІМпСТ та геморагічною трансформацією ГІМ, який помер від гемотампонади в результаті розриву вільної стінки міокарда.

Такий зв'язок між розвитком ІМГ та проведенням реперфузійної терапії спочатку пов'язували з ТЛТ, яка переважно використовувалася для реваскуляризації, але після впровадження механічних методів реперфузії (первинне ЧКВ) стало зрозуміло, що геморагічна трансформація ГІМ є скоріше одним з варіантів реперфузійного ушкодження міокарда, а не побічним ефектом ТЛТ [188]. Безумовно метод реперфузії та супутня антитромботична терапія мають вплив на її розвиток та величину, але не є провідними чинниками її виникнення. На сьогодні ІМГ розглядається як один з крайніх варіантів реперфузійного ушкодження серця, коли відновлення кровотоку в ІОКА артерії призводить до проникнення еритроцитів у товщу міокарда через пошкоджені внаслідок тривалої ішемії капіляри [223].

З багатьох методів кардіовізуалізації на сьогодні єдиним клінічно доступним методом діагностики ІМГ є магнітно-резонансна томографія (МРТ). Кардіо-МРТ дозволяє не тільки оцінити скоротливість міокарда, його структуру та функцію, але й може оцінити стан міокарда на тканинному рівні (набряк, некроз, фіброз, порушення мікроциркуляції, ІМГ) та дає уяву щодо розповсюдженості та локалізації цих патологічних змін [341]. Коли ми починали дослідження були тільки експериментальні та поодинокі клінічні роботи присвячені цьому питанню, в яких використовували різні МРТ режими для виявлення ІМГ та відокремлення геморагії від зони МВО чи набряку міокарда. Не було також чіткого уявлення щодо оптимальних строків проведення дослідження для найкращої візуалізації ІМГ після розвитку ГІМ. Оцінивши дані літератури, щодо патоморфологічної стадійності розвитку ГІМ, а також спираючись на власний досвід у дослідженні кардіо-МРТ для виявлення ІМГ проводили на 3-4 добу від розвитку ГІМ з використанням режиму T2.

На сьогоднішній день кардіо-МРТ все частіше використовують у пацієнтів з ГІМ для оцінки відновлення мікроциркуляції після реперфузійної терапії, розвитку ІМГ, а також визначення остаточних розмірів зони

пошкодження міокарда. Цей метод діагностики дозволяє оцінити наявність та віддиференціювати МВО та ІМГ [359]. Продукти розпаду гемоглобіну мають парамагнетичні властивості та скорочують T2-час релаксації [85, 261]. Зона ІМГ виглядає як гіпоінтенсивне ядро оточене гіперінтенсивною зоною набряку міокарда. Вперше зони ІМГ за допомогою прижиттєвої МРТ-діагностики були виявлені у міокарді собак в режимі дослідження T2w-TSE з високим коефіцієнтом кореляції з гістологічним матеріалом ($r=0.96$) [261]. В 2007 році Basso С. та співавт. підтвердили можливість використання цього методу для прижиттєвої діагностики ІМГ у людини з високою кореляцією з даними аутопсії ($r=0.97$) [85]. В наступному було виявлено, що ІМГ зустрічається майже виключно в зонах МВО [341, 359]. Таким чином, розвиток ІМГ є наслідком суттєвого ішемічного та реперфузійного пошкодження мікроциркуляції міокарда в зоні ІЮКА, коли виникає не тільки погіршення прохідності мікросудин в наслідок набряку ендотеліальних клітин але й незворотні порушення проникливості судинної стінки з виходом еритроцитів в товщу міокарда. На сучасному етапі для визначення ІМГ використовують нові режими, засновані на прямому обчисленні T2 та T2* та не мають обмежень характерних для T2w-TSE [100, 341]. У нашому дослідженні для виявлення ІМГ використовували T2 зважені зображення (T2 33), які на відміну від T2* та SWI режимів, можуть обумовити хибно-позитивні результати у деяких пацієнтів за рахунок накопичення еритроцитів, клітинного детриту та інших високомолекулярних сполук (роблять час релаксації T2 зваженого зображення коротшим) в зонах МВО. Втім, у більшості пацієнтів ІМГ та МВО добре відрізняються по даним МРТ.

У дослідження було включено 37 пацієнтів з гострим першим переднім ГІМпСТ (3 група хворих, див. розділ 2), втім у частини хворих (13 пацієнтів) МРТ дослідження на 3-4 добу не було проведено [20, 48]. Причинами не проведення кардіо-МРТ були несправність томографа чи технічна неможливість у 11 випадках, клаустрофобія у одного хворого та наявність металевго імплантату у одного пацієнта. Остаточну групу склали 24

пацієнти, яким було проведено кардіо-МРТ двічі: на 3-4 добу та через 3 міс. від розвитку ГІМ. Метою повторного дослідження була оцінка величини післяінфарктного фіброзу міокарда, яка опосередковано відображає величину зони ушкодженого в результаті ГІМ міокарда. Характеристика включених хворих наведена в табл. 6.4.

Таблиця 6.4

Клініко - анамнестична характеристика хворих

Показники	Обстежена група хворих (n = 24 ос.)	
	Абс.	%
Вік, роки (M±m)	51,8±1,7	
Чоловіча стать	21	87,5
Артеріальна гіпертензія	11	45,8
Цукровий діабет	3	12,5
Паління	16	66,7
Стенокардія в анамнезі	2	8,3
ГПМК в анамнезі	1	4,1
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	28.7±0.5	
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	7	29,2
Характеристики ГІМ		
Передня локалізація ГІМ	24	100
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год. (M±m)	2,8±0,4	
Первинне ЧКВ	24	100

Всім хворим проведено визначення реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ на першу, десяту та 90-у добу від розвитку ГІМ. Оцінку динаміки формування зони некрозу міокарда проводили на підставі серійного визначення МВ-фракції КФК у сироватці крові. ЕхоКГ за стандартною

методикою, що включала 2D-режим, М-режим і доплерографію [10, 161, 238], та оцінку деформації ЛШ [426] також виконували на першу (в середньому через $15,2 \pm 0,6$ годин від госпіталізації в стаціонар), десятую та 90-у добу від розвитку ГІМ.

Ознаки ІМГ при проведенні кардіо-МРТ виявили у 9 з 24 хворих, що склало 37,5%. Ці пацієнти були віднесені до 3А підгрупи, хворі без ознак ІМГ склали підгрупу 3Б. На сьогодні бракує даних щодо часових інтервалів розвитку та трансформації ІМГ. За даними Mather та співавт. ІМГ при оцінці в режимі T2w-TSE спостерігалася у 33% хворих, при цьому її максимальні розміри відзначали через 48 годин після первинного ЧКВ з наступною поступовою резолуцією до 3-х місяців [290]. У дослідженні Carrick та співавт. вірогідність виявлення та розмір зони ІМГ збільшувались від 23% хворих через 4-12 годин після реперфузії до 43% на 3-ю добу від проведення первинного ЧКВ. Її розміри суттєво зменшувалися на 10 добу спостереження, а через 7 місяців ті чи інші ознаки ІМГ спостерігали лише у 13% хворих [111]. У цьому дослідженні у всіх хворих явища МВО передували розвитку ІМГ, що свідчить про те, що ІМГ є наслідком реперфузійного пошкодження (наступний етап) у зоні МВО. У дослідженні Amier R.P. та співавт. на 5,5 добу після проведення ЧКВ ознаки ІМГ були зареєстровані у 54% хворих, а її розвиток незалежно асоціювався з передньою локалізацією ГІМ та перипроцедурним введенням блокаторів глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів ІІb/ІІІa [74].

Хворі двох виділених підгруп суттєво не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками (табл. 6.5). Відмічена тенденція до більшої кількості курців серед хворих з розвитком ІМГ (3А підгрупа). Всі хворі мали передню локалізацію ГІМ, розповсюдження ГІМ на бокову стінку ЛШ за даними ЕКГ реєстрували у 3 пацієнтів 3А підгрупи та 6 пацієнтів 3Б підгрупи ($p=0,913$).

Таблиця 6.5

Клініко - анамнестична характеристика хворих виділених груп

Показники	Підгрупа 3А (n = 9 ос.)		Підгрупа 3Б (n = 15 ос.)		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Вік, роки (M±m)	49,2±3,1		53,3±2,2		0,378
Чоловіча стать	8	88,9	13	86,7	0,957
Артеріальна гіпертензія	3	33,3	8	53,3	0,496
Цукровий діабет	1	11,1	2	13,3	0,957
Паління	8	88,9	8	53,3	0,076
Стенокардія в анамнезі	1	11,1	1	6,7	0,688
ГПМК в анамнезі	0		1	6,7	0,334
Індекс маси тіла, кг/м ² (M±m)	28,5±0.5		28.8±0.4		0,846
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	3	33,3	4	26,7	0,627

Хворі виділених підгруп також не відрізнялися за часом від розвитку симптомів захворювання до госпіталізації в стаціонар (2,8±0,5 год у 3А підгрупі проти 2,8±0,4 год у 3Б підгрупі, p=0,859) та від розвитку симптомів захворювання до проведення реваскуляризації міокарда (3,4±0,5 год у 3А підгрупі проти 3,3±0,4 год у 3Б підгрупі, p=0,859).

За даними коронароангіографії у всіх обстежених хворих ІЮКА була передня міжшлуночкова гілка (ПМШГ) лівої коронарної артерії. Втім спостерігалися певні відмінності між групами за кількістю коронарних судин з атеросклеротичним ураженням. Пацієнти з ІМГ частіше мали односудинне ураження коронарних артерій, тоді як хворі 3Б підгрупи – ураження 3-х коронарних артерій (табл. 6.6). Можливо припустити, що певна адаптація до хронічної ішемії (пре-кондиціювання) та наявність колатерального кровообігу у хворих з багатосудинним ураженням попереджали розвиток незворотного ушкодження мікроциркуляторного русла та ІМГ в умовах гострої ішемії-реперфузії міокарда. Навпаки, оклюзія коронарної артерії у

непідготовленому серці, навіть в умовах своєчасної реваскуляризації, частіше призводила до пошкодження мікросудин та виходу еритроцитів у товщу міокарда. Відносний ризик розвитку ІМГ при багатосудинному ураженні коронарних артерій склав ВР 0,21 (95% КІ 0,03-1,00).

Таблиця 6.6

Стан епікардіального кровотоку за даними КВГ

Показник	Підгрупа 3А (n = 9 ос.)		Підгрупа 3Б (n = 15 ос.)		р
	Абс.	%	Абс.	%	
Кількість коронарних судин з атеросклеротичним ураженням					
Односудинне ураження	5	55,6	4	26,7	0,304
Двохсудинне ураження	3	33,3	3	20,0	0,694
Багатосудинне ураження	1	11,1	8	53,3	0,046

Була проведена оцінка результатів проби з ППЗВ у хворих з розвитком ІМГ. 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 показника приросту діаметра плечової артерії $\leq 4,9\%$ при проведенні ППЗВ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0-13,5). Таким чином, була відмічена достовірна асоціації між розвитком ІМГ після реваскуляризації міокарда та результатами проби з реактивною гіперемією на першу добу ГІМ.

Подальше спостереження за виділеними підгрупами хворих виявило більш швидке відновлення ендотеліальної функції у пацієнтів без розвитку ІМГ. На 10 добу від розвитку ГІМ результати ППЗВ у пацієнтів двох груп покращилися приблизно на 60 % по відношенні до початкових результатів, втім різниця між підгрупами набула достовірності. Середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ у пацієнтів з ознаками ІМГ на 10 добу

становив $(5,7 \pm 1,5) \%$ та $(10,4 \pm 1,8) \%$ – у хворих без ІМГ ($p=0,033$). Через 3 місяці спостереження достовірна різниця між групами не відмічена - середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ у пацієнтів з ознаками ІМГ становив $(8,6 \pm 2,1) \%$ та $(9,1 \pm 1,9) \%$ – у хворих без ІМГ ($p=0,532$). Таким чином, дисфункція ендотелію на першу добу ГІМ асоціюється не тільки з частішим виявленням синдрому no-reflow, але із більш частим розвитком геморагічної трансформації інфаркту. При цьому пацієнти, що мають приріст діаметра плечової артерії $\leq 4,9\%$ мають в 3,5 рази більшу вірогідність розвитку ІМГ у порівнянні з хворими зі збереженою функцією ендотелію. Ці дані свідчать на користь патогенетичної ролі ЕД у розвитку мікроvasкулярних порушень після відновлення прохідності ІОКА (рис. 6.3).

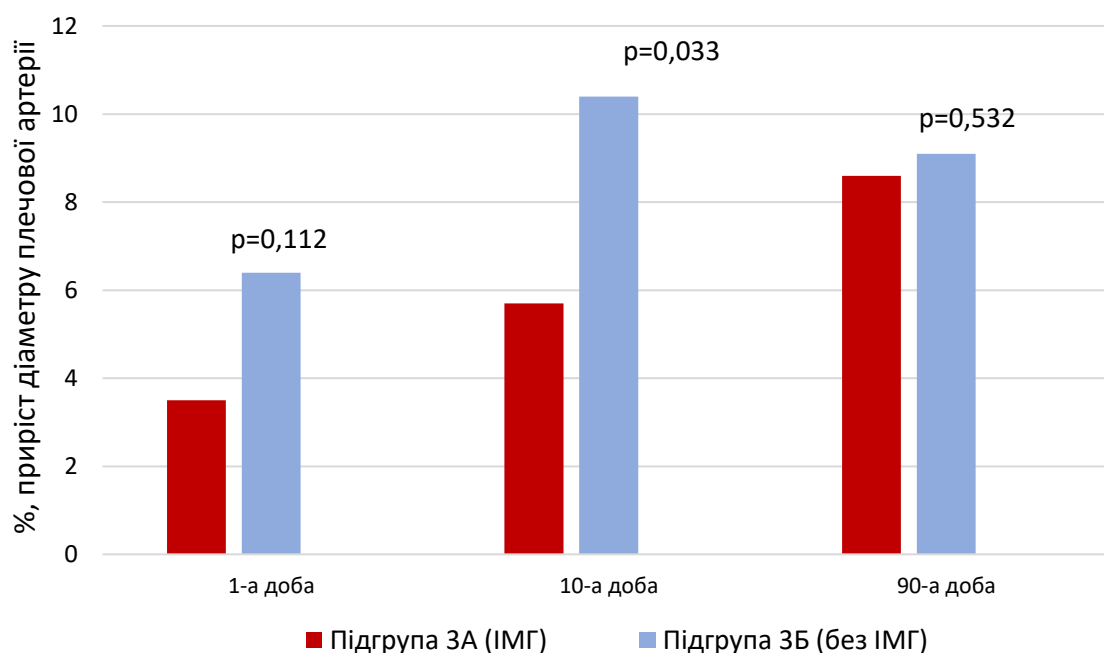


Рисунок 6.3 - Результати ППЗВ у хворих з першим переднім ГІМпСТ в динаміці спостереження в залежності від наявності ознак ІМГ за даними кардіо-МРТ.

За результатами серійного визначення активності МВ-фракції КФК у сироватці крові пацієнти 3А підгрупи мали суттєво більшу середню площу під кривою вимивання ферменту ($15230,4 \pm 1705,1$ г/екв. у хворих 3А підгрупи

проти $7099,3 \pm 1642,7$ г/екв. в підгрупі 3Б, $p=0,003$). Таким чином, розвиток ІМГ асоціювався зі значно більшою масою некротизованого міокарда (рис. 6.4).

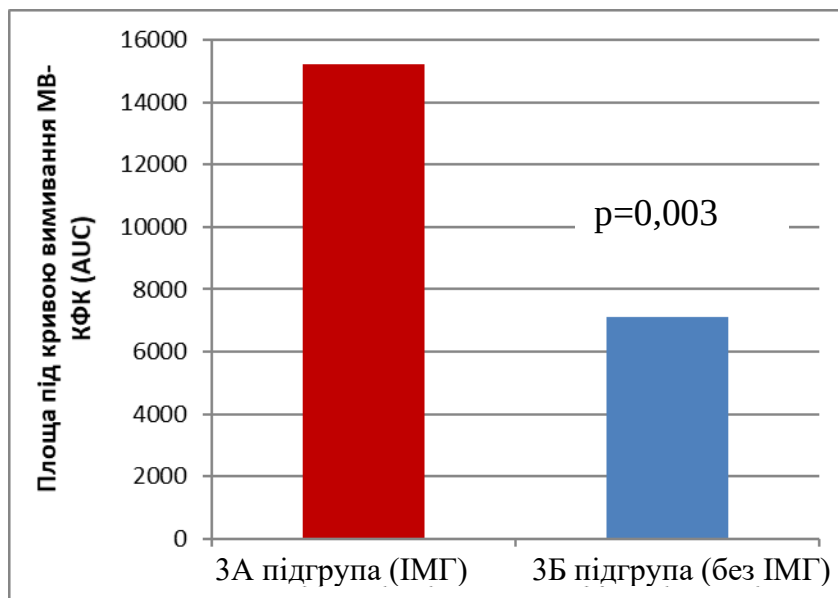


Рисунок 6.4 – Маса некротизованого міокарда у хворих виділених груп (площа під кривою вимивання МВ-КФК)

Ці дані отримали підтвердження при проведенні повторного (на 90 добу після розвитку ГІМ) кардіо-МРТ з гадолінієвим контрастуванням. Гадолінієві контрастні речовини (КР) краще накопичуються в зонах зі збільшенням позаклітинного простору (набряк, детрит, фіброз) [179, 282]. При ГІМ вимивання КР з пошкоджених клітин відбувається набагато повільніше, тому через 5–10 хв концентрація КР в життєздатному міокарді стає набагато нижчою, ніж у зоні пошкодження [156]. Після формування рубця (післяінфарктний кардіосклероз) накопичення контрасту обумовлено збільшенням позаклітинного простору через накопичення колагену та тривалішим його вимивання через зменшення щільності капілярів [100, 229]. Добра роздільна здатність МРТ при контрастуванні міокарда та значна відмінність в інтенсивності сигналу між контрастованими ділянками та ділянками без контрасту ідентифікують навіть мінімальні зони фіброзної

тканини. Метод МРТ дозволяє оцінити не тільки розповсюдженість (кількість залучених сегментів), але й глибину ураження у відсотковому співвідношенні до товщини стінки лівого шлуночка. Цей показник отримав назву індекс трансмуральності. Для оцінки розповсюдженості та глибини післяінфарктного фіброзу (відповідає зоні ушкодженого міокарда) використовували стандартизовану схему поділу ЛШ на 17 сегментів, рекомендовану Американською кардіологічною асоціацією [238]. Глибину ураження кожного сегменту оцінювали за шкалою: сегменти, у яких не виявлено відтермінованого контрастування — 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25% товщини стінки ЛШ — 1 бал, від 25 до 50% товщини стінки — 2 бали, від 50 до 75% товщини стінки — 3 бали, більше 75% товщини стінки — 4 бали.

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90 добу ГІМ у обраних групах представлені в табл. 6.7.

Таблиця 6.7

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням на 90 добу, $M \pm m$

Показник	3А підгрупа (n = 9 ос.)	3Б підгрупа (n = 15 ос.)	p
Кількість сегментів з $IT \geq 1$, шт.	6,8 $\pm$ 0,4	6,2 $\pm$ 0,5	0,330
Середній IT, ум. од.	1,4 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,043
Кількість сегментів з $IT = 4$, шт.	4,4 $\pm$ 0,7	2,0 $\pm$ 0,5	0,030
Відношення к-сті сегментів з $IT = 4$ до к-сті сегментів з $IT \geq 1$, %	65,1 $\pm$ 10,3	30,9 $\pm$ 8,1	0,031

Ці дані свідчать, що при однаковій кількості уражених сегментів, інфаркт міокарда у пацієнтів з ІМГ характеризувався значно більшою глибиною. У цій групі хворих накопичення гадолінієвого контрасту за трансмуральним типом спостерігалось майже у двох третинах сегментів, що постраждали внаслідок ГІМ, тоді яку пацієнтів без ІМГ ознаки

транмурального ураження відмічали тільки у кожному третьому ушкодженному сегменті.

Незважаючи на більшу масу некротизованого міокарда кількість госпітальних ускладнень у хворих двох груп суттєво не відрізнялася. Навпаки пацієнти другої групи мали тенденцію до частішого розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії, що можна пояснити більшою кількістю хворих з багатосудинним ураженням за даними КВГ (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показники		3А підгрупа (n = 9 ос.)		3Б підгрупа (n = 15 ос.)		Р
		Абс.	%	Абс.	%	
ГЛШН (Killip 2 - 3)		2	22,2	2	13,3	0,545
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	2	22,2	1	6,7	0,325
	ФП/СВТ	0		1	6,7	0,334
Рання постінфарктна стенокардія		0		3	20,0	0,082
Тромбоутворення в ЛШ		2	22,2	2	13,3	0,545
Госпітальна пневмонія		1	11,1	1	6,7	0,688
Клінічно значуща кровотеча		0		1	6,7	0,334

Хворі двох підгруп суттєво не відрізнялися за основними ЕхоКГ показниками (об'ємні характеристики, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ) на першу добу захворювання. Не було виявлено також суттєвих відмінностей між підгрупами щодо початкових показників деформації ЛШ за даними спекл-трекінг ЕхоКГ. Динаміка ЕхоКГ показників представлена в табл. 6.9. В обох групах в динаміці спостереження відмічали збільшення основних об'ємних характеристик ЛШ (КДО, КСО, УО) та їх похідних (КДІ, КСІ, УІ), а також фракції викиду (ФВ) ЛШ. Суттєвої різниці між середніми значеннями цих показників на 10 та 90 добу між пацієнтами двох виділених

Таблиця 6.9

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих виділених підгруп, $M \pm m$

Показник	3А підгрупа (n = 9 ос.)			3Б підгрупа (n = 15 ос.)			р між групам и на 1 добу	р між групам и на 10 добу	р між групам и на 90 добу
	1 доба	10 доба	90 доба	1 доба	10 доба	90 доба			
КДО, мл	121,1 $\pm$ 5,3	133,8 $\pm$ 7,0	146,5 $\pm$ 11,0	123,0 $\pm$ 5,6	134,6 $\pm$ 6,5	136,4 $\pm$ 8,9	0,816	0,939	0,490
КДІ, мл/м2	59,7 $\pm$ 3,2	65,6 $\pm$ 3,5	72,2 $\pm$ 6,3	60,2 $\pm$ 2,0	65,6 $\pm$ 2,5	66,3 $\pm$ 3,3	0,900	0,990	0,440
КСО, мл	66,9 $\pm$ 2,8	70,8 $\pm$ 4,0	77,7 $\pm$ 7,9	65,6 $\pm$ 3,7	70,5 $\pm$ 4,1	70,5 $\pm$ 7,0	0,790	0,960	0,510
КСІ, мл/м2	33,0 $\pm$ 1,9	34,8 $\pm$ 2,1	38,4 $\pm$ 4,4	32,0 $\pm$ 1,4	34,4 $\pm$ 1,7	34,1 $\pm$ 2,9	0,677	0,890	0,440
УО, мл	54,2 $\pm$ 3,3	63,0 $\pm$ 3,5	68,8 $\pm$ 4,4	57,4 $\pm$ 2,7	64,1 $\pm$ 3,1	65,9 $\pm$ 2,8	0,485	0,830	0,600
УІ, мл/м2	26,7 $\pm$ 1,7	30,8 $\pm$ 1,5	33,8 $\pm$ 2,4	28,2 $\pm$ 1,2	31,2 $\pm$ 1,2	32,2 $\pm$ 1,0	0,486	0,860	0,560
ФВ, %	44,6 $\pm$ 1,4	47,3 $\pm$ 1,0	47,5 $\pm$ 2,1	46,9 $\pm$ 1,3	47,8 $\pm$ 1,2	49,7 $\pm$ 1,9	0,240	0,780	0,470
Е/А	1,1 $\pm$ 0,1	1,6 $\pm$ 0,2	1,3 $\pm$ 0,3	1,0 $\pm$ 0,1	1,3 $\pm$ 0,1	1,2 $\pm$ 0,1	0,380	0,300	0,810
Е/е'	6,7 $\pm$ 0,6	7,7 $\pm$ 0,8	7,3 $\pm$ 0,9	6,8 $\pm$ 0,5	7,1 $\pm$ 0,4	6,7 $\pm$ 0,5	0,920	0,490	0,600
GLS, %	-8,2 $\pm$ 0,5	-9,9 $\pm$ 0,6	-8,7 $\pm$ 0,7	-9,3 $\pm$ 0,6	-9,9 $\pm$ 0,7	-11,0 $\pm$ 1,0	0,210	0,940	0,039
GRS, %	18,7 $\pm$ 1,5	20,7 $\pm$ 1,6	16,9 $\pm$ 1,6	19,8 $\pm$ 2,0	17,7 $\pm$ 1,5	17,8 $\pm$ 1,4	0,470	0,250	0,501
CS, %	-12,5 $\pm$ 1,9	-15,3 $\pm$ 1,4	-12,0 $\pm$ 1,4	-12,0 $\pm$ 1,5	-14,7 $\pm$ 1,4	-15,1 $\pm$ 1,6	0,807	0,830	0,170

груп не спостерігалось. Втім, якщо на 10 добу частка хворих зі збільшенням КДІ на 20% була однаковою в обох групах, то через 3 місяці ознаки післяінфарктної дилатації достовірно частіше спостерігали в групі пацієнтів з ознаками ІМГ (рис. 6.5).

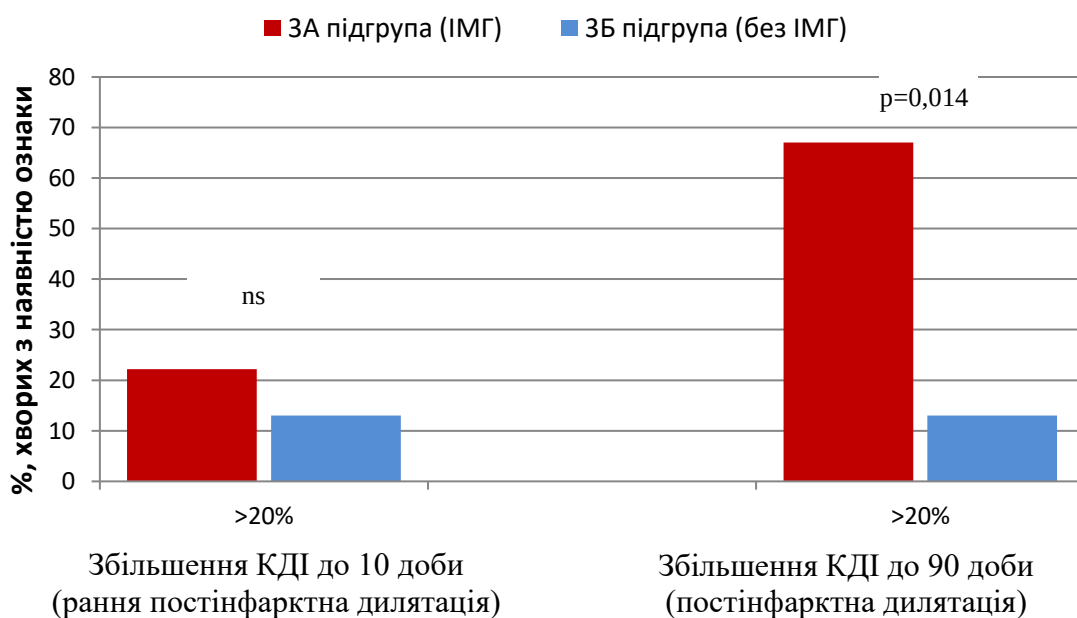


Рисунок 6.5 – Розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ у підгрупах в динаміці спостереження.

Дані небагатьох клінічних досліджень свідчать про те, що наявність ІМГ є незалежним предиктором розвитку дисфункції ЛШ та патологічного післяінфарктного ремоделювання [74, 111, 290]. Наші дані співпадають з результатами більшості досліджень і свідчать про суттєве значення ІМГ для розвитку ПІД ЛШ (ВР 5,0; 95 % ДІ 1,3-19,7).

При аналізі стандартних ЕхоКГ показників ми не виявили суттєвих асоціації між наявністю ІМГ та ФВ ЛШ чи показниками діастолічної функції ЛШ. Тому для більш детального аналізу впливу ІМГ на скорочувальну функцію ЛШ був проведений аналіз показників деформації ЛШ в динаміці 3-х місяців спостереження. Раніше було показано, що показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ корелюють з поширеністю та глибиною ураження серця при ГІМ [194, 209]. У пацієнтів з ІХС субендокардіальні

поздовжні м'язові волокна є найбільш чутливими до порушень перфузії і першими страждають в умовах ішемії [130, 300, 426]. У декількох дослідженнях показники циркулярної та поздовжньої деформації були незалежними маркерами ПД ЛШ [95, 357] та асоціювалися з розвитком серцево-судинних подій – смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності [194, 196]. Динаміка показників деформації ЛШ представлена в табл. 6.9 та на рис. 6.6.

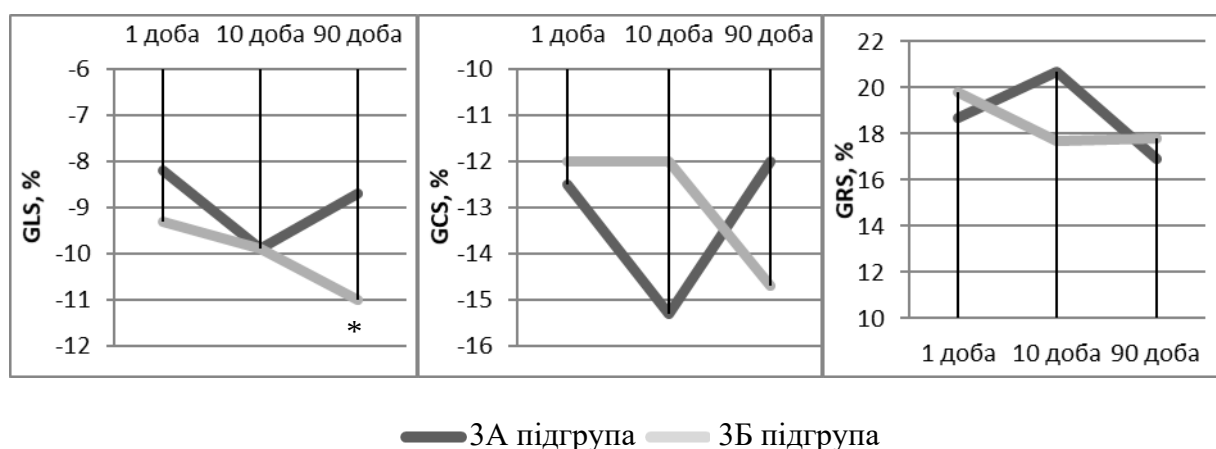


Рисунок 6.6 – Динаміка показників деформації ЛШ у підгрупах.

(* - $p < 0,05$ при порівнянні значень показника між підгрупами у відповідний термін).

Виявлено, що на 90 добу захворювання глобальна поздовжня деформація ЛШ у пацієнтів з ознаками ІМГ була значно гірше, ніж у пацієнтів без ІМГ ($p = 0,039$).

Всі пацієнти отримували стандартну, базисну терапію у відповідності до існуючих рекомендації [59, 199]. Протягом госпітального періоду лікування всім хворим призначали аторвастатин (початкова доза 80 мг до реваскуляризації з наступною можливістю її корекції в залежності від переносимості), бета-адреноблокатори (бісопролол або карведілол), інгібітори АПФ (раміприл або периндоприл) та селективний антагоніст

альдостерону – еплеренон (всі хворі мали ГІМпСТ передньої локалізації). Дози препаратів коригували в залежності від показників центральної гемодинаміки з поступовим їх підвищенням до рівня цільових. Зважаючи на те, що ІМГ – це геморагічне ускладнення, ми ретельно підійшли до оцінки ролі антитромботичної терапії, що проводилася, у її розвитку. При цьому окремо приділялася увага лікуванню до (догоспітальний та ранній госпітальний етапи), під час (інтервенційна кардіологія) та після реваскуляризації міокарда [27]. Порівняльна оцінка проведеної антитромботичної терапії у пацієнтів виділених груп представлена в табл. 6.10.

Таблиця 6.10

Антитромботична терапія на різних етапах надання допомоги

Показники		3А підгрупа (n = 9 ос.)		3Б підгрупа (n = 15 ос.)		р
		Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки	
До реваскуляризації						
Догоспітальний етап	Еноксапарин 1 мг/кг	5	55,6	1	6,7	0,025
	Фондапаринукс 2,5 мг	2	22,2	2	13,3	0,545
	Нефракціонований гепарин (5000 Од)	2	22,2	8	53,3	0,198
	Аспірин (200-500 мг)	8	88,9	14	93,3	0,688
	Клопідогрель 300 мг	8	88,9	10	66,7	0,255
Тикагрелор 180 мг		9	100	12	80,0	0,093
Клопідогрель 300 мг		0		3	20,0	0,093
Інтервенційна кардіологія						
Нефракціонований гепарин (10000 Од)		9	100	15	100	-

Продовження табл.6.10

Показники	3А підгрупа (n = 9 ос.)		3Б підгрупа (n = 15 ос.)		р
	Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки	
Після реваскуляризації					
Фондапаринукс	8	88,9	13	80,0	0,570
Еноксапарин	1	11,1	2	20,0	0,878
Клопідогрель	2	22,2	5	33,3	0,572
Тикагрелор	9	100	12	80,0	0,093
Оральні антикоагулянти	2	22,2	2	13,3	0,615

Антикоагулянтна терапія на догоспітальному етапі призначалася у 8 (88,9%) пацієнтів першої та 11 (73,3%) пацієнтів другої групи, $p=0,348$. Один хворий першої групи догоспітально отримав лікувальну дозу еноксапарину підшкірно та 5000 Од нефракціонованого гепарину (НФГ) внутрішньовенно. Були виявлені суттєві відмінності між групами щодо застосування еноксапарину до реваскуляризації міокарда (5 (55,6%) пацієнтів першої групи проти 1 (6,7%) пацієнта другої групи, $p=0,025$). Пацієнти, які приймали еноксапарин в лікувальних дозах на догоспітальному етапі та потім отримували повну дозу НФГ під час інтервенції мали суттєво більший ризик ІМГ (ВР 3,75; 95% ДІ 1,47-9,56). Всі пацієнти першої групи при госпіталізації були переведені на прийом тикагрелору, як більш потужного антитромбоцитарного засобу, у другій групі тикагрелор призначався 12 (80,0%) пацієнтам ($p=0,093$). Протягом подальшого госпітального періоду двом пацієнтам першої групи та одному пацієнту другої групи була проведена деескалація антитромбоцитарної терапії у зв'язку з необхідністю прийому пероральних антикоагулянтів (внутрішньо-порожнинне тромбоутворення). В нашому дослідженні у жодного хворого не застосовували ТЛТ чи блокатори ІІb/ІІІa рецепторів тромбоцитів.

Таким чином, догоспітальний прийом лікувальних доз еноксапарину з розрахунку 1 мг/кг підшкірно асоціювався з більш частим розвитком ІМГ після проведення первинного коронарного втручання з приводу ГІМпСТ. Еноксапарин є досить потужним антикоагулянтом, який на відміну від інших препаратів проявляє також фібринолітичну активність через стимуляцію ендотеліального вивільнення тканинного активатора плазміногену. Більше того, еноксапарин збільшує вивільнення інгібітора тканинного фактора, що має додаткову (до блокади X фактору) протизгортальну активність [173]. На базі результатів дослідження ATOL в сучасних рекомендаціях прописана можливість перипроцедурного внутрішньовенного введення половинних доз еноксапарину (0,5 мг/кг маси тіла) у пацієнтів зі ГІМпСТ, що у порівнянні з НФГ призводило до зменшення як тромботичних так і геморагічних ускладнень [199]. Розвиток ІМГ після реваскуляризації у хворих з ГІМ на нашу думку пов'язаний не з самим фактом догоспітального прийому еноксапарину, а скоріше з його використанням у лікувальних дозах та відсутністю подальшої корекції перипроцедурної дози нефракціонованого гепарину [27]. Найбільш раціональною на сьогодні є рекомендація у разі одноразового введення еноксапарину до ЧКВ перипроцедурно також використовувати еноксапарин (0,3 мг/кг в/в) [433]. Якщо пацієнт отримав більше ніж одну лікувальну дозу (наприклад, у разі лікування передінфарктної стенокардії) еноксапарину до реваскуляризації та остання ін'єкція препарату була <8 годин тому, рекомендовано взагалі перипроцедурно антикоагулянти не використовувати. Також не бажано переходити з еноксапарину на НФГ та навпаки в катетеризаційній лабораторії, якщо антикоагулянт вводився догоспітально [199], що нажаль є дуже частим явищем в Україні.

Обстежені пацієнти були включені у багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження ПРОТЕКТ [35]. Після підписання інформованої згоди пацієнти централізовано рандомізувалися для прийому внутрішньовенної форми кверцетину за схемою додатково до стандартної терапії, або в групі

стандартного лікування. Було виявлено, що серед пацієнтів з розвитком ІМГ значно рідше були хворі, які були рандомізовані в групу кверцетину [20]. Серед пацієнтів 3А підгрупи кверцетин отримувал 1 (11,1%) хворий, в той час як 3Б підгрупі препарат призначався 8 (53,3%) пацієнтам ($p=0,046$) (рис. 6.7). Відносний ризик розвитку ІМГ на фоні прийому внутрішньовенного кверцетину був ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10.

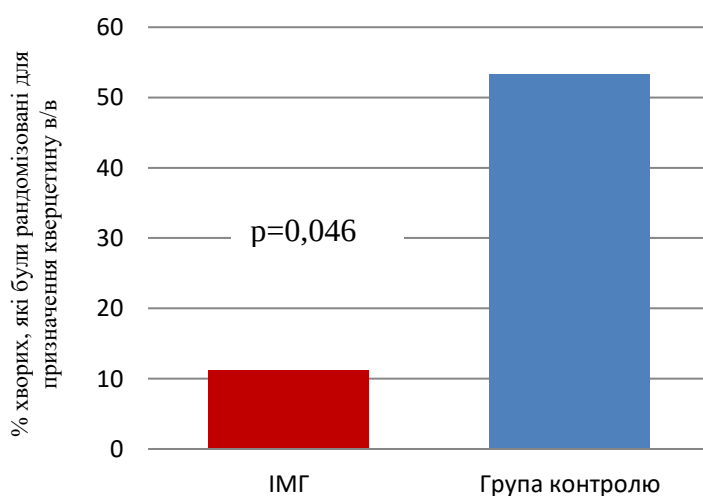


Рисунок 6.7 - Використання внутрішньовенного кверцетину у складі комплексного лікування хворих з ГІМпСТ у хворих виділених груп.

Більш детально вплив кверцетину у складі комплексного лікування ГІМ на рівень маркерів судинної реактивності, системного запалення, прооксидантного стресу, розвиток мікроваскулярної обструкції, реперфузійного пошкодження та інтраміокардіальної геморагії, післяінфарктового ремоделювання ЛШ та клінічний перебіг ГІМ розглянуті у розділі 7.

6.3 Клінічна ефективність та безпечність гіполіпідемічної терапії різної інтенсивності при її призначенні у перші години ГІМ: вплив на функцію ендотелію, показники ліпідного спектру крові, системного запалення та розвиток синдрому no-reflow

У ряді досліджень у хворих на ІХС було доведено сприятливий вплив статинів на захворюваність і смертність від серцево-судинних причин [184, 374]. Окрім гіполіпідемічних властивостей статини мають також ряд додаткових ефектів, які мають значення для зменшення СС подій, особливо у пацієнтів з ГКС. Ці препарати мають антитромбоцитарну, протизапальну дію, позитивно впливають на функцію ендотелію та захищають міокард в умовах ішемії/реперфузії [88, 385, 424, 442]. Зважаючи на патогенетичну участь порушень ендотеліальної функції в розвитку основних патогенетичних складових синдрому невідновленого кровотоку (МВО та ІМГ) застосування статинів в ранні строки (бажано до проведення реваскуляризації) ГКС має також потенціальні можливості щодо попередження цього ускладнення. З іншого боку, попередження синдрому no-reflow на фоні раннього застосування статинів буде додатковим підтвердженням патогенетичної участі ЕД у розвитку цього ускладнення.

На першому етапі роботи було проведено аналіз впливу помірних режимів гіполіпідемічної терапії (ГЛТ) на рівень маркерів судинної реактивності, системного запалення, показники ліпідного спектру крові та перебіг госпітального періоду захворювання при ГІМ [41, 269]. Для цього обстежено 70 хворих, які надійшли протягом перших 24 годин (в середньому $5,2 \pm 1,0$ год) від розвитку симптоматики захворювання (група 4, див. розділ 2 «Матеріали та методи»). Випадковим методом (метод конвертів) пацієнти були розподілені на дві підгрупи. У 4А підгрупу увійшли 35 хворих, які в якості ГЛТ отримували низькодозову комбінацію аторвастатину 10 мг і

езетимібу 10 мг (A10/E310), в 4Б підгрупу - 35 пацієнтів, які отримували аторвастатин у дозі 40 мг один раз на добу (A40).

Вихідні характеристики хворих представлені в табл. 6.11.

Таблиця 6.11

Характеристика хворих досліджуваних підгруп

Показник	4А підгрупа (A10/Э10)	4Б підгрупа (A40)
Вік, роки ($M \pm m$)	56,3 $\pm$ 1,4	58,5 $\pm$ 1,6
Чоловіча стать	28 (80,0%)	29 (82,9%)
Артеріальна гіпертонія	27 (77,1%)	26 (74,2%)
Цукровий діабет	4 (11,4%)	5 (14,3%)
Паління	16 (45,7%)	14 (40,0%)
Стенокардія в анамнезі	13 (37,1%)	11 (31,4%)
Інфаркт міокарда в анамнезі	6 (17,1%)	4 (11,4%)
Реваскуляризація (ЧКВ+АКШ) в анамнезі	4 (11,4%)	3 (8,6%)
ГПМК в анамнезі	2 (5,8%)	1 (2,9%)
Характеристики ГІМ:		
- елевация сегмента ST	25 (71,4%)	21 (60,0%)
- передня локалізація	15 (42,9%)	18 (51,4%)
- час від початку симптоматики до госпіталізації, годин ($M \pm m$)	5,0 $\pm$ 1,0	5,4 $\pm$ 1,1
- тромболітична терапія	4 (11,4%)	4 (11,4%)
- первинна ангіопластика	18 (51,4%)	17 (48,6%)

До надходження в стаціонар статини вже отримували 9 (12,9%) пацієнтів, що могло дещо вплинути на динаміку показників ліпідного спектру крові. Кількість пацієнтів, що приймали статини до госпіталізації, була однаковою у підгрупах.

Обидва режими ГЛТ добре переносилися. Однак, рівень АЛТ на 7 добу у 4Б підгрупі (А40) був достовірно вищий, ніж у хворих 4А підгрупи (А10 / Ез10). Показники на 30 та 90 добу між групами суттєво не відрізнялися (рис. 6.8).

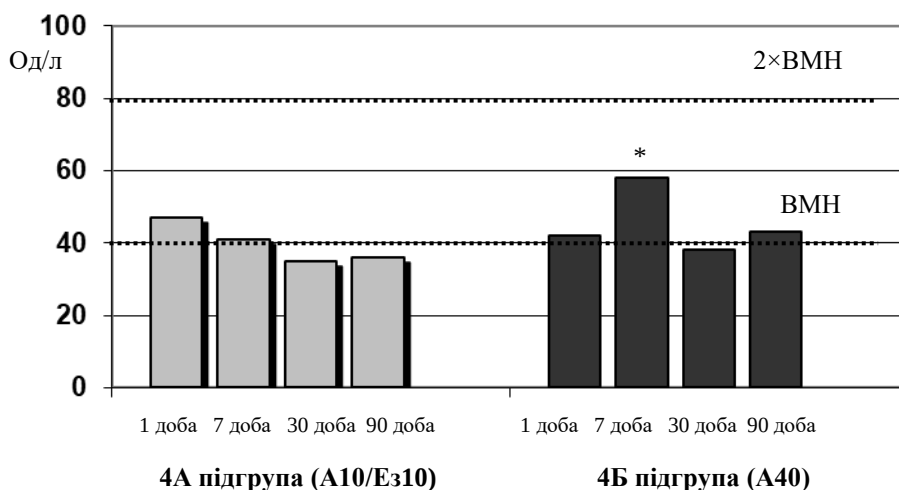


Рисунок 6.8 - Динаміка рівня АЛТ у обстежених хворих.

У 2-х пацієнтів 4Б підгрупи протягом дослідження доза аторвастатину була знижена до 20 мг у зв'язку з підвищенням АЛТ і / або АСТ більш, ніж в 3 рази від верхньої межі норми. У одного з цих пацієнтів виникла необхідність подальшого зниження дози аторвастатину до 10 мг для стабілізації рівня печінкових ферментів. У групі комбінованої терапії підвищення рівня печінкових ферментів вище допустимих значень не спостерігали. Підвищення рівня КФК чи АЛТ вище 5 разів від верхньої межі норми не відзначали, міалгії не реєстрували в жодній групі. Також не реєстрували жодного випадку алергічних реакцій чи розладів з боку шлунково-кишкового тракту.

Динаміка рівня ліпідів крові представлена в табл. 6.12.

Таблиця 6.12

Динаміка показників ліпідограми в досліджуваних групах, $M \pm m$

Показник	4А підгрупа (А10/Ез10)			4Б підгрупа (А40)		
	1-а доба	7-а доба	90 доба	1-а доба	7-а доба	90 доба
Загальний ХС, ммоль/л	6,19±0,26	4,81±0,25**	4,17±0,19**	6,05±0,23	4,60±0,21	4,06±0,36**
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,08±0,23	2,82±0,22**	2,35±0,17**	4,21±0,26	2,66±0,20	2,38±0,32**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,43±0,03	1,28±0,05*	1,28±0,04*	1,42±0,03	1,33±0,04*	1,23±0,05*
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,88±0,14	0,62±0,07	0,65±0,11	0,65±0,13	0,57±0,05	0,55±0,09
ТГ, ммоль/л	1,63±0,17	1,44±0,13	1,06±0,07**	1,31±0,15	1,25±0,10	1,05±0,11

Примітки:

1. # - $p < 0,05$ при порівнянні між групами;2.* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ у порівнянні з показниками на першу добу.

Динаміка рівнів загального ХС та ХС ЛПНЩ суттєво не відрізнялася між підгрупами. Відзначали більш істотне зниження вмісту ТГ в сироватці крові пацієнтів, що приймали комбіновану ГЛТ через 90 діб лікування. Динаміка показників ліпідного спектра крові у відсотках по відношенню до початкових значень зображена на рис. 6.9.

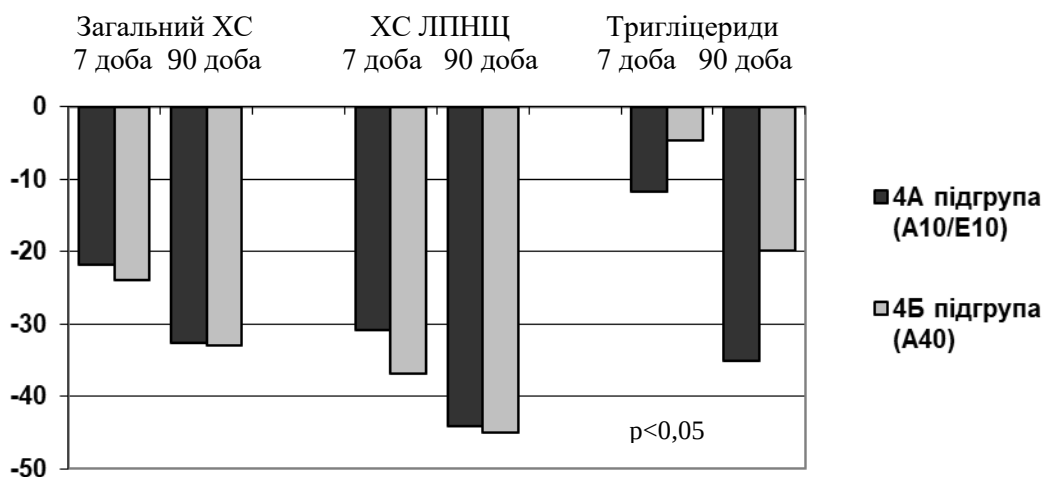


Рисунок 6.9 - Динаміка показників ліпідограми в досліджуваних групах (відсоток зниження від початкового рівня)

Зниження ХС ЛПНЩ < 1,8 ммоль/л відзначали лише у третини хворих (12 (34,2%) пацієнтів з 4А підгрупи та 10 (28,6%) пацієнтів з 4Б підгрупи). Дещо несподівано в обох підгрупах реєстрували зниження рівня ХС ЛПВЩ (в межах 9-10%).

Рівень СРБ достовірно знижувався в динаміці спостереження в обох підгрупах. Відмінностей між підгрупами за рівнями СРБ і фібриногену при госпіталізації, на 7, 30 і 90 добу терапії не відзначалося (табл. 6.13). Початкове підвищення рівня СРБ на 5-7 добу ймовірно пов'язано з системною відповіддю на резорбційно-некротичний процес після перенесеного інфаркту міокарда. Рівень фібриногену в динаміці спостереження достовірно не змінювався.

Таблиця 6.13

Динаміка маркерів системного запалення у групах, $M \pm m$

Показник		1 доба	7 доба	30 доба	90 доба
СРБ, мг/л	4А підгрупа (А10/Ез10)	5,58±0,54	7,27±1,52	3,80±0,27**	4,13±0,25*
	4Б підгрупа (А40)	5,49±0,39	6,86±1,04	3,73±0,25**	3,73±0,27**
Фібриноген, г/л	4А підгрупа (А10/Ез10)	3,11±0,19	3,19±0,18	-	2,96±0,08
	4Б підгрупа (А40)	3,36±0,16	3,54±0,39	-	3,09±0,09

Примітки:

1. # - $p < 0,05$ при порівнянні між групами;2.* - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$ у порівнянні з показниками на першу добу.

Велике значення у розвитку та прогресуванні атеротромботичних ускладнень після ГКС має порушення функції судинної стінки, і в першу чергу судинного ендотелію. Збільшення приросту діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ в динаміці спостереження було відзначено в обох досліджуваних групах (рис.3.5). Прийом комбінованої терапії асоціювався з тенденцією до поліпшення функції ендотелію вже на 10 добу терапії. На 90 добу лікування приріст діаметра плечової артерії був також достовірно вище при застосуванні комбінованої терапії, ніж при монотерапії аторвастатином.

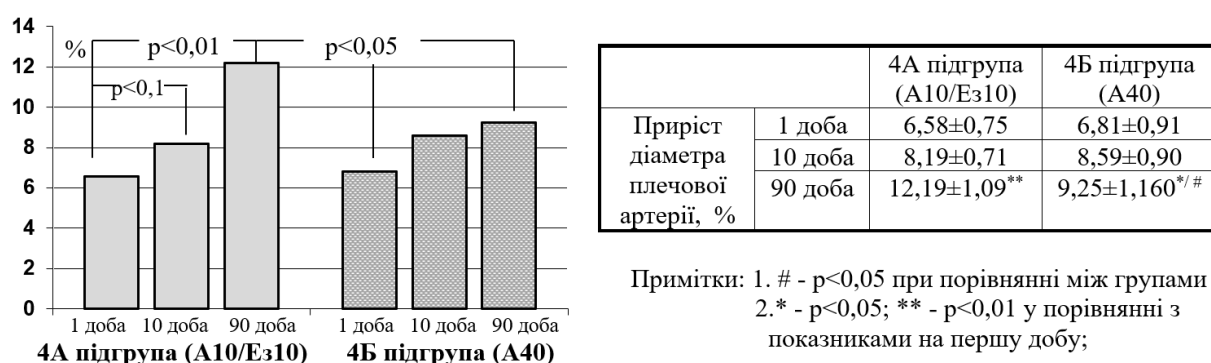


Рисунок 6.10 - Результати проби з реактивною гіперемією у підгрупах.

Обидві групи не відрізнялися за частотою розвитку основних ускладнень госпітального та раннього постгоспітального періодів захворювання (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Частота клінічних ускладнень госпітального та раннього післягоспітального періодів ГІМ

Показник	4А підгрупа (А10/Э10)	4Б підгрупа (А40)
Госпітальний період		
Післяінфарктна стенокардія	5 (14,3%)	5 (14,3%)
Рецидив інфаркту міокарда	0	1 (2,9%)

Продовження табл. 6.14

Показник		4А підгрупа (А10/Е10)	4Б підгрупа (А40)
ГЛШН (Killip 2-3)	госпіталізація	4 (11,4%)	3 (8,6%)
	2-7 доба	3 (8,6%)	6 (17,1%)
ФШ/ШТ		0	3 (8,6%)
Смерть		0	0
Ранній післягоспітальний період (виписка 90 доба)			
Інфаркт міокарда		1 (2,9%)	1 (2,9%)
Смерть		0	1 (2,9%)

Основною проблемою при призначенні ГЛТ у хворих з ГІМ є побоювання лікарів щодо безпеки їх застосування - зокрема, можливий вплив на функцію печінки. Було показано, що підвищення рівня печінкових трансаміназ (аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ)) спостерігається при лікуванні усіма дозами всіх дозволених до застосування статинів і є дозозалежним класовим ефектом цієї групи препаратів [1]. У більшості хворих в ранні терміни ГІМ відзначається минуле підвищення рівня печінкових ферментів крові, що ймовірно пов'язано з транзиторними порушеннями мікроциркуляції в печінці в умовах порушень гемодинаміки на фоні пошкодження міокарда, а також з проведенням агресивної антитромботичної, антиішемічної та супутньої терапії. У нашому дослідженні низькодозова комбінована ГЛТ характеризувалася більш сприятливим профілем безпеки в порівнянні з монотерапією аторвастатином у дозі 40 мг, у тому числі при оцінці рівня печінкових ферментів крові.

Виявлена гіполіпідемічна ефективність низькодозової комбінації була порівнянна з такою 40 мг аторвастатину, а також співвідноситься з результатами проведених раніше досліджень, в яких призначення А10/Е310

супроводжувалося зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 45-55% [278, 415, 438, 452]. Зниження ХС ЛПНЩ в нашому дослідженні було трохи нижче (43% на фоні комбінації А10/Ез10 та 44% на фоні А40), що ймовірно обумовлено хронічним (до даної госпіталізації) прийомом статинів частиною пацієнтів (9 (12,6%) пацієнтів). Комбінована терапія більш істотно, ніж А40, знижувала вміст ТГ в сироватці крові. Дещо несподівано в обох групах було зареєстровано зниження рівня ХС ЛПВЩ в межах 9-10%, що вимагає подальшого вивчення.

Велике значення у розвитку та прогресуванні атеросклерозу і атеротромбозу грає системне запалення. Раніше було показано, що монотерапія езетимібом не призводила до істотного зниження рівня СРБ, а його додавання до терапії статинами супроводжувалося додатковим достовірним зниженням даного маркера запалення на 10%. У нашому дослідженні в групі комбінованої терапії зниження рівня СРБ склало 26%, що відповідає даним літератури [278]. Протизапальний ефект комбінованої терапії достовірно не відрізнявся від ефекту аторвастатину в дозі 40 мг. Отримані дані були підтверджені у ряді пізніше проведених досліджень [415, 438]. Так, в роботі Wu NQ та співавт. комбінація Ез10/А20 краще знижувала ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія аторвастатином в дозі 40 мг, але не мала переваг перед А40 щодо впливу на рівень СРБ через 30 та 90 днів спостереження. Дослідження включало 98 стабільних пацієнтів із доказаним атеросклерозом коронарних або каротидних артерій [438]. У мета-аналізі 11 рандомізованих досліджень комбінація езетимібу та статину краще, ніж подвоєння дози статину, знижувала рівень загального ХС та ХС ЛПНЩ, втім ці результати виявилися достовірними тільки серед азійської популяції та не були підтверджені в Європі та Північній Америці [452]. Додавання езетимібу мало більш суттєвий вплив на рівні ліпідів при його поєднанні з сімвастатином або аторвастатином та меншу ефективність у комбінації з розувастатином. В багатоцентровому рандомізованому дослідженні IMPROVE-IT, в яке включали пацієнтів після ГКС, призначення комбінації

симвастатину та езетимібу дозволяло частіше ніж монотерапія симвастатином у максимальних дозах досягти комбінованого зниження ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л та СРБ < 2 мг/л через місяць після початку лікування (50% в групі симвастатин/езетиміб проти 29% при монотерапії симвастатином, $p < 0,001$). Саме ця категорія хворих мала найменшу кількість ускладнень протягом подальшого періоду спостереження [94]. У нашому дослідженні зниження ХС ЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л та СРБ < 2 мг/л на 30 день терапії було досягнуто лише у 10 (28,6%) пацієнтів з групи комбінованої терапії та у 7 (20,0%) пацієнтів з групи аторвастатину 40 мг ($p > 0,05$).

Одним з найбільш вживаних в даний час методів неінвазивної оцінки функції ендотелію є проба з ендотелій-залежної вазодилатацією у відповідь на пробу з реактивною гіперемією на плечовій артерії. Вважається, що ендотелій-залежна вазодилатація, виміряна цим методом, відображає функцію ендотелію в коронарних артеріях [78, 101]. В даний час є результати декількох невеликих досліджень, в яких вивчався вплив комбінованої ГЛТ (статин плюс езетиміб) на функцію ендотелію. У дослідженні Bulut D та співавт. у хворих з метаболічним синдромом перехід з терапії А40 на комбінацію А10/Ез10 приводив до додаткового зниження рівня ХС ЛПНЩ і поліпшенню ендотеліальної функції [104]. Olijhoek та співавт. виявили, що у цієї ж категорії пацієнтів комбінація Ез10 і симвастатину 10 мг краще, ніж симвастатин в дозі 80 мг, запобігає розвитку дисфункції ендотелію [322]. У той же час у хворих з серцевою недостатністю тільки монотерапія статинами (на відміну від монотерапії езетимібом) супроводжувалася додатковим поліпшенням функції ендотелію, а комбінована терапія не вивчалася [174]. При стабільній ІХС за впливом на функцію ендотелію комбінована ГЛТ була порівнянна з монотерапією статинами у високих дозах, хоча між результатами різних досліджень є відмінності [15, 153]. Ці відмінності можуть бути обумовлені як методологією проведення досліджень, так і використанням різних статинів в комбінації з езетимібом. У дослідженні Nochioka K. та співавт. езетиміб на відміну від правастатину позитивно

впливав на результати ППЗВ та знижував активність Rho-кінази (фермент задіяний у розвитку ЕД) за рахунок кращого зниження ремнантного ХС [317]. У багатоцентровому, проспективному рандомізованому дослідженні CuVIC було показано, що комбінована ГЛТ статин/ezetиміб краще знижувала рівень ХС ЛПНЩ, зменшувала долю окислених форм ЛПНЩ та рівень оксистеролу, а також частіше сприяла відновленню функції ендотелію у стентованих коронарних артеріях у порівнянні з монотерапією статинами. У дослідження було включено 260 пацієнтів, яким проводили стентування з приводу ІХС в 11 кардіологічних центрах, при цьому функція ендотелію оцінювалася на підставі внутрішньокоронарного введення ацетилхоліну перед початком лікування та через 6-8 місяців лікування [394]. У нашому дослідженні комбінація А10/Ез10 супроводжувалася більш значущим поліпшенням функції ендотелію через 90 днів лікування в порівнянні з терапією аторвастатином (А40).

Дотепер невідомо, чи пов'язаний вплив ezetimібу на ендотелій тільки з його гіполіпідемічною дією. Важко припустити пряму дію препарату на ендотелій, так як тільки дуже невелика його частина всмоктується і потрапляє в системний кровотік. В той же час механізми, що лежать в основі реалізації цього ефекту, можуть бути пов'язані із впливом комбінації ezetimібу і статину на метаболізм NO (ключового фактору в реалізації функції ендотелію), функцію eNOS, кількість і активність ендотеліальних клітин попередниць, вираженість системного запалення та / або оксидативного стресу. У дослідженнях у хворих з нирковою дисфункцією і дисліпідемією ezetimіб значно зменшував рівень асиметричного диметиларгініна (інгібітор NO-ендогенний синтетази), причому цей ефект прямо не залежав від зниження ХС [309]. У той же час більшість дослідників сходяться на думці, що вплив ezetimібу на активність eNOS незначний і опосередковується його гіполіпідемічними властивостями [233]. На відміну від статинів монотерапія ezetimібом не підвищує кількість ендотеліальних клітин попередників, в той же час низькодозовою комбінація статину і

ezetимібу призводить до збільшення їх кількості в периферичному кровотоці в тій же мірі, що і високі дози статинів [435]. Цілий ряд експериментальних та клінічних досліджень свідчать про додаткові антиоксидантні властивості еezetимібу і його комбінації зі статинами, що може пояснити його вплив на функцію ендотелію [416]. Безумовну роль у зменшенні ЕД грає і знайдений у комбінації статину і еezetимібу протизапальний ефект.

Накопичені експериментальні та клінічні дані свідчать про високу гіполіпідемічну ефективність комбінованої терапії, а також про наявність у комбінації еezetимібу і статину додаткових протизапальних, антиоксидантних властивостей та можливості покращувати функцію ендотелію. Однак, чи буде така комбінація ефективна з клінічної точки зору (попередження серцево-судинних ускладнень) у хворих з ГКС відомо небагато. У 2011 році був проведений ретроспективний аналіз Національної страхової бази даних Тайваню за 2 роки (2006-2007). Виявлений 1001 пацієнт, які протягом мінімум 1 року після виписки з приводу ГКС вживали комбінацію статина і еezetимібу. Для порівняння з тією ж бази була створена група контролю - 1001 пацієнт, які були ідентичні за основними клініко-анамнестичними характеристиками і вихідним рівнем ліпідів досліджуваній групі, однак отримували протягом 1 року монотерапію статинами. Комбінована терапія асоціювалася зі значно меншою ймовірністю повторних госпіталізацій з приводу ГКС (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,53-0,73), а також меншою необхідністю в проведенні реваскуляризаційних процедур [251].

Використання комбінованої ГЛТ (статин та еezetиміб) у пацієнтів з ГКС випробовували у дослідженні IMPROVE-IT, результати якого опубліковані у 2015 році [109]. У дослідження було включено 18144 хворих у перші 10 днів від розвитку ГКС, з вихідними значеннями ХсЛПНЩ від 50 до 125 мг/дл (що відповідає приблизно 1,3 - 3,2 ммоль/л). Після рандомізації хворі розподілялися на дві групи: одна група отримувала симвастатин в дозі 40 мг (згодом доза могла бути збільшена до 80 мг), інша група - комбінацію 40 мг симвастатину і 10 мг еezetимібу. Термін спостереження становив не менше

2,5 років. Первинною кінцевою точкою дослідження був розвиток будь-якої з вказаних подій: серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії, коронарна реваскуляризація або мозковий інсульт. У групі комбінованої терапії спостерігали істотно більш виражене зниження ХС ЛПНЩ (у групі монотерапії симвастатином рівень ХС ЛПНЩ в середньому склав 69,5 мг/дл, або 1,78 ммоль/л, а в групі комбінованої терапії симвастатином і езетимібом - 53,7 мг/дл, або 1,38 ммоль/л). Частота досягнення первинної кінцевої точки в групі комбінованої терапії склала 32,7%, у групі монотерапії симвастатином - 34,7% (ВР 0,94; 95% ДІ 0,89-0,99, $p=0,016$). Максимальною ефективністю комбінованої ГЛТ була в групі пацієнтів з супутнім цукровим діабетом, в якій протягом 7 років спостереження комбінація езетиміб/симвастатин знижувала кількість подій первинної кінцевої точки на абсолютні 5,5% (ВР 0,85; 95 % ДІ 0,78-0,94). Таким чином, дані дослідження IMPROVE-IT довели ефективність та безпечність комбінації симвастатину та езетимібу у пацієнтів після ГКС. Втім, на сьогоднішній день у хворих з ГКС рекомендовано починати ГЛТ з використання інтенсивної монотерапії статинами, що дозволяє знизити рівень ХсЛПНЩ більше ніж на 50% [199]. До інтенсивної статинотерапії відноситься призначення аторвастатину у дозі 80 мг або розувастатину у дозах 20 або 40 мг на добу. Терапія симвастатином у будь яких дозах не відноситься до інтенсивної, тому монотерапія симвастатином на сучасному етапі хворим з ГКС не рекомендована. Більш того максимальні терапевтичні дози симвастатину (80 мг), які використовувалися також у дослідженні IMPROVE-IT в даний час не рекомендовані у зв'язку з їх небезпечністю. Комбінована терапія (в першу чергу з езетимібом) розглядається як наступний крок, коли використання аторвастатину або розувастатину у максимальних дозах не дозволяє досягти цільових рівнів ліпідів крові, а саме зниження ХС ЛПНЩ більше ніж на 50% від вихідного рівня та досягнення його цільового рівня менше ніж 1,4 ммоль/л. Але незважаючи на внесення до рекомендацій питання щодо клінічної ефективності комбінації езетимібу з

аторвастатином або розувастатином, в тому числі у хворих після перенесеного ГКС, лишаються відкритими. Також не визначена можливість та доцільність застосування комбінованої ГЛТ у всіх або у деяких цільових категорій хворих з першої доби ГКС.

В 2015 році опубліковані результати проспективного, рандомізованого, багатоцентрового дослідження PRECISE-IVUS [415], метою якого було оцінити вплив комбінації езетимібу та аторвастатину порівняно з монотерапією аторвастатином на ліпідний профіль і вираженість коронарного атеросклерозу у пацієнтів, яким провели ЧКВ з приводу ІХС. У дослідження було включено 246 пацієнтів, половина з яких мали діагноз ГКС. Комбінована ГЛТ (аторвастатин/ езетиміб) призводить до більш значного зниження ХС ЛПНЩ, ніж монотерапія аторвастатином протягом 9-12 місяців (73,3 мг/дл, або 1,89 ммоль/л, в групі монотерапії проти 63,2 мг/дл, або 1,63 ммоль/л, в групі комбінованої терапії, $p<0.001$). За даними внутрішньо-судинного ультразвукового дослідження в групі комбінованої ГЛТ регрес атеросклеротичної бляшки спостерігався у більшій кількості хворих (78% проти 58%, $p=0.004$) та в середньому був більш значущим ($p=0,001$), ніж у пацієнтів з групи монотерапії. Найбільш сприятливі результати комбінованої терапії спостерігали у пацієнтів з ГКС.

Таким чином, на першому етапі дослідження було показано, що низькодозова комбінована ліпідзнижуюча терапія (Аторвастатин 10 мг / Езетиміб 10 мг) за гіполіпідемічною ефективністю порівнянна з монотерапією аторвастатином (40 мг). У той же час обидва тестованих режими дозволили досягти зниження ХСЛПНЩ менше 2,6 ммоль/л лише приблизно у 75% хворих, а менше 1,8 ммоль/л - менш ніж у третини пацієнтів. При цьому комбінація А10/Е310 мала порівняний з А40 протизапальний ефект та переваги перед монотерапією за впливом на функцію ендотелію. Низькодозова комбінована терапія виявилася навіть безпечнішою, ніж монотерапія А40, зважаючи на динаміку рівня печінкових ферментів [41, 53, 269].

Зважаючи на отримані дані щодо участі ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку після проведення ургентної реваскуляризації міокарда та переваги низькодозової комбінованої ГЛТ перед монотерапією статинами щодо впливу на функцію ендотелію, наступним етапом нашої роботи була оцінка можливостей попередження розвитку синдрому no-reflow у реваскуляризованих пацієнтів з ГКС на фоні різних гіполіпідемічних режимів. Для збереження однорідності обстеженої групи хворих у подальший аналіз були включені лише пацієнти з ГІМпСТ, які були спрямовані для проведення ургентної реваскуляризації міокарда протягом перших 12 годин від розвитку захворювання [30, 33, 338].

Проспективно обстежено 140 хворих з ГІМпСТ (5 група хворих, детальна характеристика розділ 2 «Матеріали та методи»), яким була проведена коронароангіографія та реваскуляризація міокарда протягом перших 12 годин від розвитку симптомів захворювання. Методом випадкової вибірки пацієнти були рандомізовані в одну з чотирьох підгруп. 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 осіб, 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). Безпечність низькодозової комбінованої терапії, що була продемонстрована вище [41, 53, 269], дозволила нам застосовувати високодозові (в тому числі комбіновані) гіполіпідемічні режими. Дані щодо безпечності комбінації езетимібу 10 мг та сімвастатину у максимальних дозах до 40-80 мг на добу, що були отримані у дослідженні IMPROVE-IT [109] (результати опубліковані у 2015 році), дозволили нам з 2015 року перейти тільки на призначення

високодозових комбінацій. Тому кількість хворих в підгрупах 5В та 5Г є більшою.

Всі пацієнти отримували першу дозу гіполіпідемічних препаратів відразу ж при госпіталізації в стаціонар, ще до проведення коронароангіографії. Середній час від прийому першої дози гіполіпідемічних препаратів до початку коронароангіографії склав $38,4 \pm 20,2$ хвилини.

Включені хворі були переважно чоловічої статі (84,2%), середній вік – $55,8 \pm 1,6$ років, більшість мали надмірну вагу (середній ІМТ – $28,4 \pm 0,6$ кг/м²). Супутня артеріальна гіпертонія була у майже двох третин (65,7%) хворих, цукровий діабет – у кожного десятого (10%), інфаркт міокарда в анамнезі мали 11 (7,8%), стабільну стенокардію – 34 (24,3%), хронічну серцеву недостатність – 10 (7,1%) хворих. Приблизно половина пацієнтів палили на момент госпіталізації (52,9%). У незначної кількості пацієнтів – 11 (7,8%) – до розвитку даного ІМ проводилися реваскуляризаційні процедури, переважно ЧКВ.

Отримані шляхом рандомізації групи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками (див. главу 2 Матеріали та методи).

Динаміка ліпідного спектру крові протягом 3 місяців спостереження у групах представлена в табл. 6.15.

Таблиця 6.15

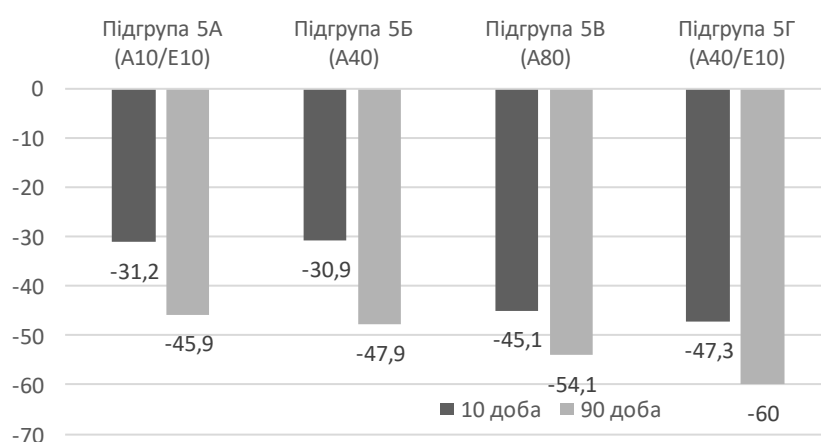
Динаміка показників ліпідограми в досліджуваних підгрупах, М±m

Показник	Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)			Підгрупа 5Б (А40) (n=24)			Підгрупа 5В (А80) (n=46)			Підгрупа 5Г (А40/Ез10) (n=44)		
	1-а доба	10-а доба	90 доба	1-а доба	7-а доба	90 доба	1-а доба	7-а доба	90 доба	1-а доба	7-а доба	90 доба
Загальний ХС, ммоль/л	6,23±0,28	4,82±0,27 **	4,18±0,23 **	5,95±0,25	4,47±0,22	4,14±0,18 **	5,84±0,25	4,38±0,24	3,75±0,25 **	6,25±0,27	4,16±0,23	3,38±0,21 **
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,14±0,25	2,85±0,24 **	2,24±0,22 **	4,07±0,18	2,81±0,22	2,12±0,19 **	3,77±0,22	2,07±0,20	1,73±0,18 **	3,95±0,21	2,08±0,23	1,58±0,21 **
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,44±0,03	1,25±0,06 *	1,26±0,05 *	1,40±0,03	1,30±0,04 *	1,21±0,06 *	1,35±0,04	1,27±0,03 *	1,19±0,05 *	1,33±0,05	1,20±0,04 *	1,28±0,04 *
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,91±0,02	0,59±0,01	0,68±0,02	0,68±0,01	0,59±0,02	0,59±0,02	0,87±0,1	0,99±0,03	0,82±0,02	1,02±0,01	0,99±0,02	0,57±0,01
ТГ, ммоль/л	1,63±0,16	1,39±0,11	1,09±0,09 **	1,34±0,16	1,28±0,10	1,06±0,12	2,18±0,24	1,98±0,14	1,81±0,16	2,09±0,23	1,89±0,18	1,22±0,14

Примітка: * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$ у порівнянні з показниками на першу добу.

Зважаючи на динаміку рівня ХС ЛПНЩ підгрупи 5А (А10/Ез10) та 5Б (А40) були об'єднані в підгрупу ГЛТ помірної інтенсивності (зниження ХСЛПНЩ < 50%). В той же час зниження ХСЛПНЩ в підгрупах 5В (А80) та 5Г (А40/Ез10) відповідало критеріям високоінтенсивної ГЛТ (зниження ХСЛПНЩ > 50% від початкового). Динаміка ХСЛПНЩ у кожній з підгруп та окремо динаміка показників ліпідограми в підгрупах ГЛТ помірної та високої інтенсивності представлені на рис. 6.11.

А. Динаміка ХСЛПНЩ у кожній з підгруп



Б. Динаміка показників в підгрупах ГЛТ помірної (А40 та А10/Ез10) та високої (А80 та А40/Ез10) інтенсивності.

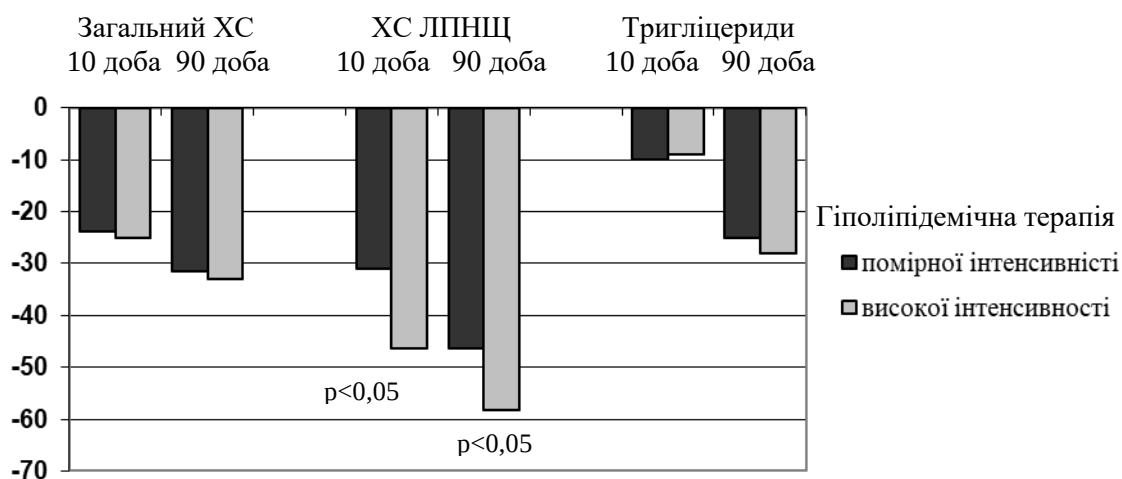


Рисунок 6.11 - Динаміка ХС ЛПНЩ в досліджуваних підгрупах (А) та показників ліпідного спектру крові на фоні ГЛТ різної інтенсивності (Б) (відсоток зниження від початкового рівня).

Високоінтенсивна ГЛТ значно частіше дозволяла знизити рівень ХСЛПНЩ нижче цільового (на момент дослідження $< 1,8$ ммоль/л), ніж терапія помірної інтенсивності. До кінця третього місяця терапії цільовий рівень було досягнуто у 42 % та 25 % хворих 5А та 5Б підгруп проти 61% та 73% хворих у 5В і 5Г підгрупах, відповідно ($p < 0,05$, при порівнянні терапії високої та помірної інтенсивності). Досягнення нових ($< 1,4$ ммоль/л) цільових (рекомендації Європейського товариства кардіологів, 2019 [279]) рівнів було недостатнім. На 90 добу дослідження зниження ХСЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л спостерігалось у 43 (30,7 %) пацієнтів. Досягнення рекомендованого рівня частіше спостерігали при використанні високоінтенсивної комбінованої терапії А40/Ез10 в 5Г підгрупі – 25 (57,1%) хворих. В інших підгрупах цільового рівня досягли у значно меншій кількості хворих: 5А підгрупа (А10/Ез10) – 4 (15,4%) хворих, 5Б підгрупа (А40) – 3 (12,5%) хворих та 5В підгрупа (А80) – 11 (23,9%) хворих ($p < 0,05$ для всіх підгруп у порівнянні з підгрупою 5Г).

Таблиця 6.16

Динаміка маркерів запалення на фоні ГЛТ різної інтенсивності у пацієнтів з ГІМпST, $M \pm m$

Показник		Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)	Підгрупа 5Б А40 (n=24)	Підгрупа 5В А80 (n=46)	Підгрупа 5Г А40/Ез10 (n=44)
СРБ, мг/л	1-а доба	5,5 $\pm$ 2,2	5,7 $\pm$ 2,3	5,7 $\pm$ 2,4	6,4 $\pm$ 2,5
	10-а доба	14,7 $\pm$ 4,2*	11,1 $\pm$ 3,1	11,87 $\pm$ 2,8	12,4 $\pm$ 2,9
	90-а доба	4,1 $\pm$ 2,1	3,9 $\pm$ 2,1	4,1 $\pm$ 2,0	3,8 $\pm$ 1,9
Фібриноген, мг/дл	1-а доба	319,0 $\pm$ 20,7	304,3 $\pm$ 22,4	321,2 $\pm$ 15,6	302,3 $\pm$ 12,4
	10-а доба	324,4 $\pm$ 19,1	362,2 $\pm$ 16,5#	299,2 $\pm$ 13,4	275,2 $\pm$ 20,9
	90-а доба	293,2 $\pm$ 8,9	325,1 $\pm$ 10,0	283,3 $\pm$ 12,9	282,2 $\pm$ 7,3

Примітки: * - $p < 0,05$ у порівнянні з іншими підгрупами;

- $p < 0,05$ у порівнянні з підгрупами 5В та 5Г.

Високоінтенсивна терапія мала також кращі протизапальні властивості, про що свідчила динаміка рівня СРБ та фібриногену протягом перших 10 діб спостереження (табл. 6.16). Так, за відсутності суттєвої різниці у першу добу, пацієнти 5А підгрупи мали значно вищий рівень СРБ, а пацієнти 5Б підгрупи – значно вищий рівень фібриногену на 10-ту добу від розвитку ГІМ у порівнянні з хворими 5В та 5Г підгруп. Втім, суттєвої різниці між рівнем маркерів запалення у різних підгрупах на 90 добу спостереження не відмічали.

В цілому ГЛТ добре переносилася хворими, що співпадало з даними інших досліджень [13, 15, 109, 278]. В жодного пацієнта не відмічали розвитку токсичного ураження печінки (збільшення АЛТ ≥ 3 рази від верхньої границі норми (ВГН) та рівня білірубину ≥ 2 рази від ВГН) чи рабдоміолізу [31, 43]. Незважаючи на відсутність достовірної різниці у середніх значеннях рівня АЛТ та білірубину між групами протягом всього періоду спостереження, серед пацієнтів, які приймали ГЛТ високої інтенсивності підвищення рівня АЛТ ≥ 3 разів від ВГН на 10 добу від розвитку ГІМ спостерігали у 8 (17,4%) пацієнтів 5В (А80) та 5 пацієнтів 5Г (А40/Ез10) підгруп, відповідно. На фоні терапії помірної інтенсивності подібне підвищення печінкових ферментів відмічали у 1(3,8%) пацієнта з 5А (А10/Ез10) та у 2(8,3%) пацієнтів з 5Б (А40) підгруп, відповідно ($p=0,06$ при порівнянні пацієнтів, які приймали низькодозову комбінацію та пацієнтів, які приймали аторвастатин в дозі 80 мг). У всіх цих хворих доза статинів була знижена вдвічі для попередження прогресування гепатотоксичності, що дозволило у більшості випадків стабілізувати стан хворого, втім у 3 пацієнтів (по одному пацієнту з 5Б, 5В та 5Г підгруп) виникла необхідність у тимчасовій відміні ГЛТ на час нормалізації печінкових ферментів з подальшим її відновленням у знижених дозах.

Визначення реактивної гіперемії за допомогою ППЗВ проводилося в 1-у, 10-у та 90-у добу від розвитку ГІМ [56]. ППЗВ проводили за загальними

правилами, які описані вище (розділ 2). Динаміка результатів ППЗВ у підгрупах в залежності від ГЛТ, що проводилася, представлена в табл. 6.17.

Таблиця 6.17

Результати ППЗВ у хворих на ГІМ у підгрупах протягом 90 днів спостереження, $M \pm m$

Групи	1-а доба, %	10-а доба, %	90-а доба, %
Підгрупа 5А (А10/Ез10)	6,7±1,4	8,4±1,9*	9,7±1,8*
Підгрупа 5Б (А40)	6,8±1,4	9,1±1,8*	9,1±1,8*
Підгрупа 5В (А80)	6,4±1,4	8,6±1,7*	9,0±2,0*
Підгрупа 5Г (А40/Ез10)	6,8±1,5	9,6±2,1*	9,4±1,9*
р	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з 1-ю добою ГІМ; нд – недостовірно.

Як було показано у попередніх розділах, хворі з ГІМпСТ на першу добу захворювання мали зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на проведення ППЗВ. В процесі спостереження відмічали покращення результатів ППЗВ, яке відбувалося у всіх підгрупах незалежно від інтенсивності призначеної ГЛТ. Різниці у результатах ППЗВ між підгрупами, як на 10-ту, так і на 90 добу спостереження не відмічали. Незважаючи на покращення результатів проби з реактивною гіперемією в середньому у кожній з підгруп, у частини пацієнтів відмічали погіршення ендотеліальної функції. Кількість пацієнтів, у яких приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ зменшився на 20% або більше у порівнянні з показниками на першу добу, склала на 10-ту добу лікування: 10 (38,5%) пацієнтів у підгрупі 5А, 9 (45,0%) - у підгрупі 5Б, 9 (26,4%) - у підгрупі 5В та 12 (30,0%) - у підгрупі 5Г, відповідно.

Через 3 міс. лікування кількість таких пацієнтів становила 8 (38,1%) - у підгрупі 5А, 5 (35,7%) - у підгрупі 5Б, 9 (30,0%) - у підгрупі 5В та 14 (36,8%) - у підгрупі 5Г, відповідно. Статистично значущої різниці за цими показниками між окремими підгрупами не було (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

Динаміка результатів ППЗВ у хворих на ГІМ в залежності від інтенсивності ГЛТ

Показники	Кількість хворих з відповідною динамікою ППЗВ на 10 добу				Кількість хворих з відповідною динамікою ППЗВ на 90 добу			
	Терапія помірної інтенсивності (А40+А10/Ез10)		Терапія високої інтенсивності (А80+А40/Ез10)		Терапія помірної інтенсивності (А40+А10/Ез10)		Терапія високої інтенсивності (А80+А40/Ез10)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Погіршення результатів ППЗВ	19	41,3	21	28,4	13	37,1	23	33,8
Відсутність динаміки ППЗВ	8	17,4	16	21,6	7	20,0	10	14,7
Покращення результатів ППЗВ	19	41,3	37	50,0	15	42,8	35	51,5

Примітка. Погіршення результатів ППЗВ - зменшення приросту діаметра плечової артерії $\geq 20\%$ від значення на 1-у добу; відсутність динаміки ППЗВ - приріст діаметра плечової артерії у межах $\pm 20\%$ від значення на 1-у добу; покращення результатів ППЗВ - збільшення приросту діаметра плечової артерії $\geq 20\%$ від значення на 1-у добу.

Кількість пацієнтів з погіршенням ендотеліальної функції (зменшення приросту $\geq 20\%$ за даними ППЗВ) також не відрізнялася при порівнянні пацієнтів, яким проводилася інтенсивна ГЛТ (підгрупи 5В та 5Г), та пацієнтів з терапією помірної інтенсивності (підгрупи 5А та 5Б) як на 10-ту, так і на 90-у добу спостереження ($p>0,05$)

Надалі проведено аналіз динаміки результатів проби з реактивною гіперемією в залежності від досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ, тобто не від призначених доз ГЛТ, а від її ефективності. Такий підхід з одного боку дозволив нівелювати вплив поганої прихильності до лікування чи необхідності корекції доз гіполіпідемічних препаратів в процесі лікування (наприклад, у зв'язку з побічними ефектами), з іншого – враховує індивідуальну відповідь хворого на терапію, що проводиться. Саме необхідність досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ лежить в основі рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій. До кінця третього місяця терапії зниження ХСЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л було досягнуто у 77 хворих, що склало 55% від загальної кількості пацієнтів (42% та 25% хворих 5А і 5Б підгруп проти 61% та 73% хворих у 5В і 5Г підгрупах, відповідно). В 2019 році вийшли нові рекомендації Європейського товариства кардіологів, в яких у пацієнтів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком (в тому числі у всіх пацієнтів після перенесеного ГІМ) прописана необхідність зниження ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л [279]. Новий цільовий рівень був досягнутий у 43 (30,7%) пацієнтів, причому найбільша кількість цих пацієнтів отримувала високодозову комбіновану гіполіпідемічну терапію А40/Ез10. Динаміка приросту діаметра плечової артерії (по відношенню до початкового рівня) за результатами ППЗВ в пацієнтів з ГІМпСТ у динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу показана в табл. 6.19.

Хоча достовірної різниці за результатами проби на 1-у, 10-у добу спостереження не спостерігали, пацієнти, які досягли цільових рівнів ліпідів 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 ХС ЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л на 90 добу, ($p=0,049$)). Як у пацієнтів з досягненням ХСЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л, так і у пацієнтів з ХСЛПНЩ $< 1,4$ ммоль/л достовірне покращення результатів проби спостерігали вже на початку лікування (10 доба), тоді як у пацієнтів з недостатнім ефектом ГЛТ достовірне покращення проби спостерігали тільки через 3 міс лікування.

Таблиця 6.19

Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами ППЗВ в пацієнтів з ГІМпСТ у динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу ($M \pm m$)

ХС ЛНЩ на 90-ту добу	1-а доба	10-та доба	90-та доба
$\geq 1,8$ ммоль/л	$7,1 \pm 5,1$	$7,8 \pm 5,1$	$9,0 \pm 5,9^*$
$< 1,8$ ммоль/л	$6,5 \pm 5,2$	$9,1 \pm 5,6^*$	$10,8 \pm 6,0^*$
$< 1,4$ ммоль/л	$5,9 \pm 6,1$	$8,6 \pm 6,7^*$	$10,9 \pm 5,5^{* \#}$

Примітка * – $p < 0,05$ при порівнянні з показниками на 1-шу добу;

- $p < 0,05$, при порівнянні результатів з пацієнтами з рівнем ХСЛПНЩ $\geq 1,8$ ммоль/л на 90 добу.

Відносний приріст діаметра плечової артерії (відношення показника до початкового значення) був достовірно кращим у хворих з досягненням цільових рівнів ХСЛПНЩ на фоні ГЛТ (рис. 6.12).

Таким чином, високоінтенсивна ГЛТ (А80 та А40/Е310) була безпечною, більш ефективною щодо зниження рівня ліпідів крові і досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ (особливо високодозова комбінована терапія) та мала кращі протизапальні властивості. Пацієнти, у яких в процесі лікування вдалося досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ ($< 1,4$ ммоль/л) мали більш швидке та повне відновлення ендотеліальної функції в процесі лікування [31, 43, 56, 378].

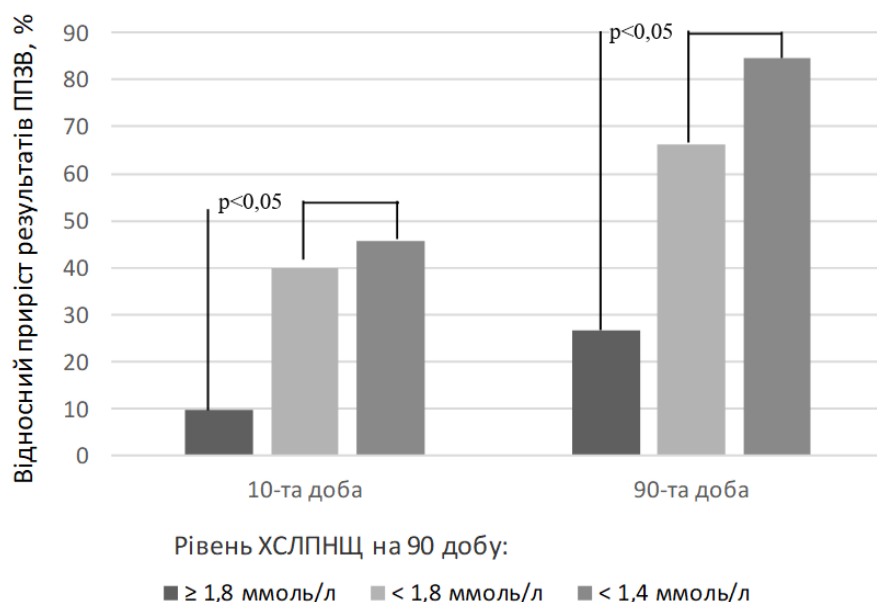


Рисунок 6.12 - Відносний приріст результатів ППЗВ (у відсотках по відношенню до початкового рівня) в пацієнтів з ГІМпСТ в динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу.

Для оцінки можливостей попередження розвитку синдрому no-reflow після механічної реваскуляризації у пацієнтів з ГКС на фоні різних гіполіпідемічних режимів додатково проаналізовані дані коронароангіографії у хворих виділених підгруп (табл. 6.20) [30, 33, 338].

Таблиця 6.20

Характер атеросклеротичного ураження коронарних артерій за даними коронароангіографії у хворих виділених підгруп

Групи	Кількість коронарних артерій з наявністю гемодинамічно значущих стенозів					
	1 артерія		2 артерії		≥ 3 артерії	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)	10	38	10	38	6	24
Підгрупа 5Б (А40) (n=24)	8	34	10	41	6	25

Продовження табл. 6.20

Групи	Кількість коронарних артерій з наявністю гемодинамічно значущих стенозів					
	1 артерія		2 артерії		≥3 артерії	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 5В (А80) (n=46)	16	38	15	36	11	26
Підгрупа 5Г (А40/Ез10) (n=44)	17	39	16	37	10	24

Достовірних відмінностей щодо характеру атеросклеротичного ураження коронарних артерій не відмічали. Незважаючи на відносно молодий вік хворих, включених у дослідження, та незначну кількість пацієнтів з супутнім цукровим діабетом гемодинамічно значуще ураження трьох або більшої кількості коронарних артерій спостерігали майже в кожного четвертого пацієнта.

У більшості пацієнтів при коронароангіографії виявляли повну оклюзію коронарної артерії (TIMI-0) – 81 (57,9%) пацієнтів або суттєве порушення протікання контрасту без ознак міокардіальної перфузії (TIMI-1) – 42 (30,0%) хворих. Суттєвої різниці між підгрупами щодо вихідного стану епікардіального кровотоку не спостерігали, окрім того, що в 5В підгрупі значно частіше виявляли пацієнтів із кровотоком TIMI-1. Часткова реперфузія спостерігалася у 11 (7,8%) хворих, повна – у єдиного пацієнта з підгрупи 5Г (табл. 6.21). Після стентування ІОКА 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% пацієнтів на фоні терапії помірної інтенсивності та 57,8% хворих на фоні високоінтенсивної терапії, $p<0,001$).

Таблиця 6.21

Стан епікардіального кровотоку до та після первинного ЧКВ у хворих виділених груп

Групи	Оцінка епікардіального кровотоку за TIMI															
	До ЧКВ								Після ЧКВ							
	0		1		2		3		0		1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)	16	61,5	7	26,9	3	11,5	0	0	0	0	9	34,6	13	50,0	4	15,4
Підгрупа 5Б (А40) (n=24)	10	41,7	9	58,3	0	0	0	0	0	0	0	0	17	70,8	7	29,2
Підгрупа 5В (А80) (n=46)	27	58,7	15	32,6	4	8,7	0	0	0	0	9	19,6	8	17,4	29	63,0
Підгрупа 5Г (А40/Ез10) (n=44)	28	63,6	11	25,0	4	9,1	1	2,3	0	0	6	13,6	15	34,1	23	52,3

Приблизно у третини пацієнтів з підгрупи 5А (А10/Ез10) та у кожного п'ятого пацієнта з підгрупи 5В (А80) вдалося досягти лише відновлення кровотоку до рівня TIMI-1. У всіх пацієнтів з 5Б підгрупи (А40) досягли повну або часткову реперфузію коронарної артерії (TIMI-2 або TIMI-3).

Результати оцінки міокардіальної перфузії проводилися за стандартною шкалою MBG двома незалежними експертами. Отримані дані представлені в табл. 6.22.

Таблиця 6.22

Стан міокардіальної перфузії після первинної ЧКВ
у хворих виділених підгруп

Групи	MBG							
	0		1		2		3	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Підгрупа 5А А10/Ез10 (n=26)	6	23,1	7	26,9	7	26,9	6	23,1
Підгрупа 5Б (А40) (n=24)	8	33,3	3	12,5	10	41,7	3	12,5
Підгрупа 5В (А80) (n=46)	5	10,9	5	10,9	10	21,7	26	56,5
Підгрупа 5Г (А40/Ез10) (n=44)	5	11,4	7	15,9	14	31,8	18	40,9

Виявлено, що у пацієнтів, які отримували високоінтенсивну ГЛТ (підгрупи 5В та 5Г) відновлення прохідності епікардіальної артерії у більшості випадків також супроводжувалося відновленням кровотоку на рівні мікроциркуляції. В той же час у пацієнтів, які отримували терапію помірної інтенсивності, незважаючи на добре відновлення кровотоку в епікардіальних артеріях (підгрупа 5Б – 100% хворих), достатньої тканинної перфузії досягти не вдалося (підгрупа 5Б – 54,2% хворих). Досягнення

міокардіальної перфузії на рівні MBG 2-3 після проведення первинного ЧКВ 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. 6.13).

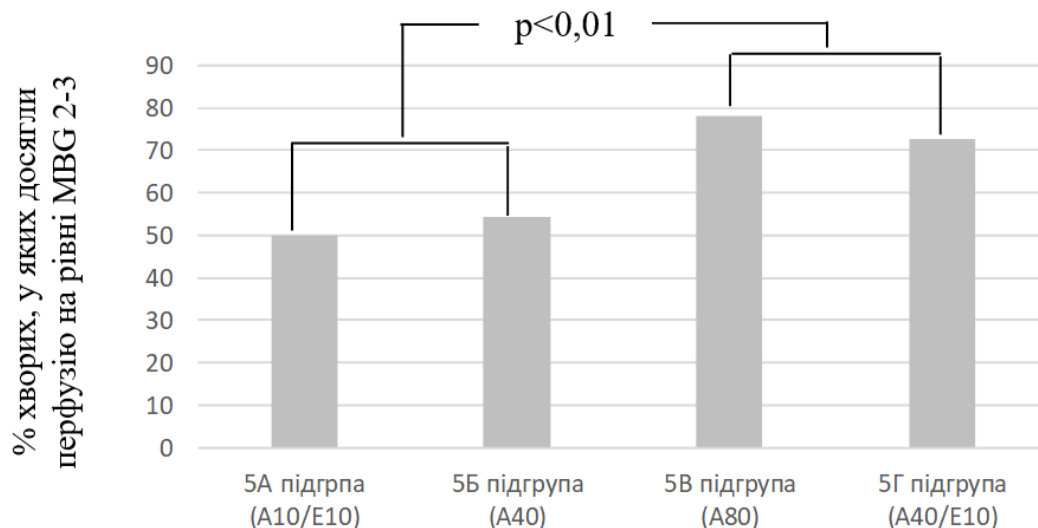


Рисунок 6.13 - Кількість хворих із досягненням міокардіальної перфузії на рівні MBG 2-3 після первинного ЧКВ у підгрупах (%).

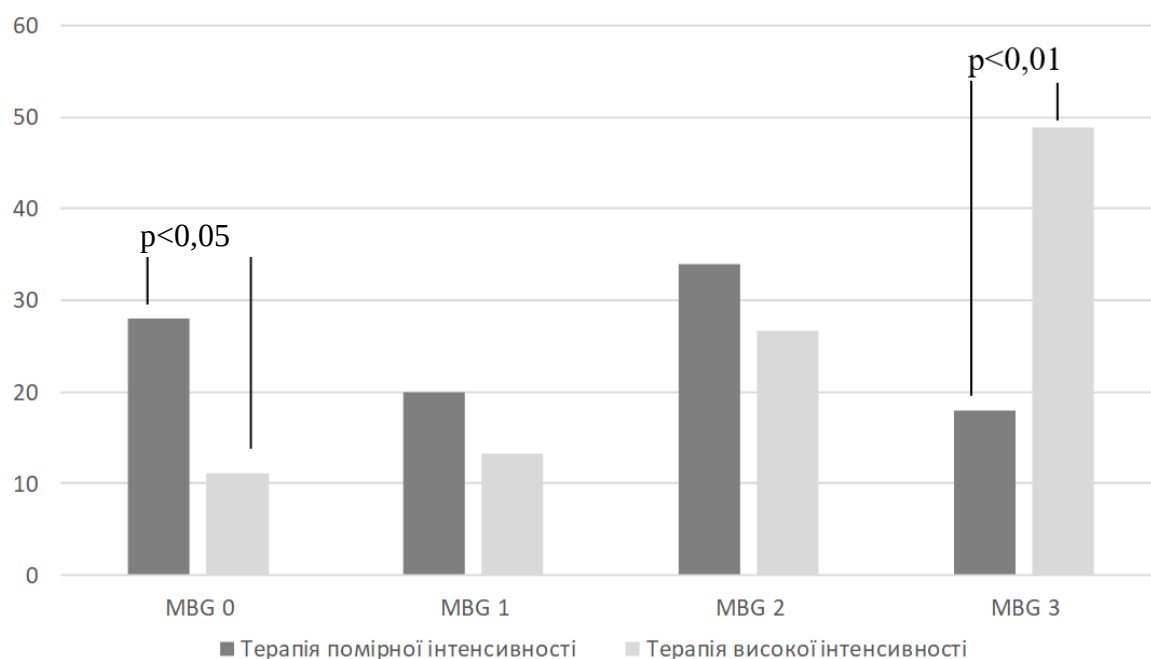


Рисунок 6.14 - Рівень міокардіальної перфузії після проведення первинного ЧКВ в залежності від інтенсивності призначеної ГЛТ.

Більш того повне відновлення міокардіальної перфузії (MBG3) також вірогідно частіше спостерігали на фоні терапії високої інтенсивності, тоді як у хворих, які приймали терапію помірної інтенсивності, частіше виявляли відсутність контрасту в капілярній зоні цільового міокарду (MBG 0) (рис. 6.14).

Краще відновлення міокардіальної перфузії (попередження синдрому no-reflow) на фоні високоінтенсивної ГЛТ очікувано асоціювалося із зменшенням ускладнень впродовж госпітального періоду ГІМ та після виписки із стаціонару (табл. 6.23) [30, 32, 43, 337, 338].

Таблиця 6.23

Ускладнення госпітального та раннього постгоспітального періодів у пацієнтів з ГІМпСТ

Показники		ГЛТ помірної інтенсивності (n = 50 ос.)		ГЛТ високої інтенсивності (n = 90 ос.)		Р
		Абс.	%	Абс.	%	
Ускладнення госпітального періоду ГІМ						
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	10	20,0	13	14,4	0,792
	2 доба	6	12,0	9	10,0	0,546
	3 доба	5	10,0	5	5,6	0,194
	5 доба	5	10,0	2	2,2	0,054
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	3	6,0	10	11,1	0,248
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	1	2,0	3	3,3	0,857
	ФП	2	4,0	3	3,3	0,675
Рання постінфарктна стенокардія		9	18,0	5	5,5	0,029
Рецидив ІМ		1	2,0	2	2,2	0,335
Смерть		0		1	1,1	0,742

Продовження табл. 6.23

Ускладнення раннього постгоспітального (3 місяці) періоду ГІМ					
Реваскуляризація	6	12,0	9	10,0	0,615
Повторний ІМ	3	6,0	0		0,097
Смерть	1	2,0	1	1,1	0,781
Смерть/ повторний ІМ	4	8,0	1	1,1	0,046
Розвиток ПІД ЛШ	28	56,0	32	35,6	0,021

Призначення високоінтенсивної ГЛТ попереджало розвиток ранньої післяінфарктної стенокардії та скорочувало тривалість реєстрації ГЛШН протягом госпітального періоду ГІМпST, а також асоціювалося зі зменшенням подій комбінованої кінцевої точки (смерть/ повторний ІМ) протягом 3 місяців спостереження (ВР 7,2; 95 % ДІ 1,1 – 70,3). Знов (як і при аналізі клінічних ускладнень у пацієнтів з різними результатами ППЗВ на першу добу) ми побачили зменшення не тільки ішемічних ускладнень, розвиток яких пов'язаний з дестабілізацією коронарного атеросклероза або функціональними порушеннями тону коронарних артерій, але й зменшення гемодинамічних ускладнень, що свідчить на користь меншого ушкодження міокарда в умовах ішемії / реперфузії на фоні застосування високоінтенсивної ГЛТ. Підтвердженням цьому був рідший розвиток ПІД ЛШ на фоні застосування високоінтенсивної ГЛТ. Збільшення КДІ ЛШ на $\geq 20\%$ спостерігали у 32 (35,6 %) хворих, які приймали терапію високої інтенсивності, та у 28 (56,0 %) хворих на фоні помірної ГЛТ.

Отримані дані свідчать, що незважаючи на те, що повної або часткової реперфузії ІЮКА вдалося досягти майже у однаковій кількості пацієнтів на фоні різних режимів ГЛТ (82% пацієнтів, які приймали терапію помірної інтенсивності, проти 83,3% пацієнтів на фоні висодозової терапії, $p > 0,1$), прийом інтенсивної ГЛТ асоціювався з суттєво кращим відновленням міокардіальної перфузії, кращим клінічним перебігом ГІМ та меншим розвитком ПІД ЛШ. Виникає закономірне питання чим обумовлені отримані

дані та як ГЛТ (навіть високої інтенсивності) змогла вплинути на стан міокардіальної перфузії у межах від 1 до 2 годин від її призначення (середній час від призначення ГЛТ до відкриття ІЮКА - $1,2 \pm 1,4$ години). Безумовно не можна виключити, що отримані дані обумовлені похибкою у розподілі хворих, яка можлива при аналізі відносно невеликої кількості пацієнтів. Втім, наша робота не перша, яка виявила попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку у пацієнтів з ГКС на фоні прийому статинів. Так, ще у 2006 році Iwakura K. та співавт. показали, що хронічний прийом статинів дозволяє попередити розвиток синдрому no-reflow після проведення первинного ЧКВ у разі розвитку ГІМ [203]. Автори провели контрастну ехокардіографію з оцінкою міокардіальної перфузії у 293 пацієнтів з ГІМ після первинного коронарного втручання на ІЮКА. 33 пацієнти, які до розвитку ГІМ приймали статини мали значно нижчу вірогідність розвитку синдрому невідновленого кровотоку (9,1% в групі статинів проти 34,6% серед пацієнтів, які не отримували статинів до реваскуляризації, $p=0,003$). В іншому дослідженні [256] у пацієнтів зі ГІМпСТ (138 хворих) призначення аторвастатину в дозі 40 мг до проведення первинного ЧКВ було значно більш ефективним щодо попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку, ніж відсутність статинотерапії до ЧКВ або атовастатин в дозі 20 мг. В цьому дослідженні синдром no-reflow визначали, як антеградний кровотік TIMI ≤ 2 та міокардіальна перфузія MBG ≤ 1 в ІЮКА за відсутності дисекції, тромбу спазму або дистальної макроемболізації після ЧКВ. В дослідженні Zhou S.S. та співавт. [462] з 621 хворого було відібрано 216 пацієнтів зі ГІМпСТ з високим ризиком розвитку синдрому no-reflow (≥ 10 балів за шкалою no-flow). У половини з цих пацієнтів для попередження синдрому невідновленого кровотоку використовували комбінований підхід, який включав призначення аторвастатину в дозі 80 мг до проведення ЧКВ, а також проведення тромбоспірації, призначення аденозину та блокатора IIb/IIIa глікопротеїнових рецепторів тромбоцитів під час втручання. 108 пацієнтів, які були рандомізовані в групу контролю, не отримували

профілактику. Використання комбінованої профілактики дозволи суттєво знизити вірогідність розвитку синдрому по-reflow з 35,2% (в групі контролю) до 2,8% (в групі комбінованої терапії), $p < 0,01$.

Постає питання як швидко починають діяти статини та які механізми лежать в основі попередження синдрому невідновленого кровотоку? Ще в 2003 році Bell R.M. та співавт. в експериментальному дослідженні на мишах показали, що аторвастатин, здатний послабити реперфузійне пошкодження міокарда при застосуванні на початку реперфузії [89]. Ефект аторвастатину був пов'язаний з активацією сигнального каскаду за участю фосфатидил-інозитол -3 кінази (PI3K) та серін/треонін кінази (Akt) та реалізувався тільки у тварин з нормальною роботою ендотеліальної eNOS. Було показано, що аторвастатин призводив до дуже швидкої (у межах 5 хвилин) активації PI3K/Akt сигнального каскаду, при цьому активність фосфорилування Akt та eNOS вже через 15 хвилин підвищувалася у 4.1-рази та 2.9-рази, відповідно ($p < 0,01$). Ефективність аторвастатину мала дозозалежний характер. Крім того, в експерименті на тваринах було показано, що одна доза аторвастатину призначена за 12 годин до реваскуляризації може попереджати розвиток синдрому по-reflow, регулюючи рівень ІЛ-6 в сироватці крові та γ -інтерферону у міокарді [459].

Таким чином, статини окрім гіполіпідемічного ефекту, мають ряд додаткових ефектів (сприятливий вплив на адгезію тромбоцитів, тромбоз, функцію ендотелію, стабільність бляшки та запалення), які можуть сприяти збереженню мікросудинної функції в умовах ішемії та реперфузії. Дані експериментальних досліджень свідчать, що деякі з цих плеiotропних ефектів можуть реалізуватися дуже швидко.

Клінічні дослідження також підтверджують, що прийом статинів до реваскуляризації міокарда може попереджати реперфузійне пошкодження та синдром по-reflow. У дослідженні ARMYDA-ACS [340] призначення 80 мг аторвастатину за 12 годин та додатково 40 мг за 2 години до реваскуляризації у порівнянні з плацебо пацієнтам з ГКС дозволило зменшити вірогідність

розвитку первинної кінцевої точки (смерть/ ІМ/ реваскуляризація) з 17 % до 5 % ($p = 0,01$) протягом 30 днів спостереження, при тому, що після втручання всі хворі (як з групи аторвастатину, так і з групи плацебо) щоденно приймали аторвастатин в дозі 40 мг. Дослідження SECURE PCI, результати якого були опубліковані в 2018 році [91], стало першим багатоцентровим сліпим плацебо-контрольованим дослідженням, метою якого була оцінка ефективності та безпечності призначення двох навантажувальних доз аторвастатину (80 мг) до та через 24 год після ЧКВ хворим на ГКС, яким планувалося проведення реваскуляризації міокарда. З 2-ї доби захворювання всі пацієнти обох груп отримували підтримуючу терапію аторвастатином в дозі 40 мг/добу. Хоча у всіх включених хворих перипроцедурне призначення аторвастатину не попереджало розвиток подій первинної кінцевої точки (смерть від усіх причин, ІМ, інсульт, незапланована коронарна реваскуляризація протягом 30 діб спостереження), в осіб, яким була проведена реваскуляризація, призначення аторвастатину до інтервенції мало суттєві переваги. Найбільшу ефективність перипроцедурне призначення аторвастатину продемонструвало у хворих з ГІМпST, яким було виконане первинне ЧКВ. У цій групі дві додаткові дози аторвастатину (80 мг до та через 24 години після реваскуляризації) призводили до зменшення подій первинної кінцевої точки протягом 30 діб спостереження майже вдвічі. У нереваскуляризованих пацієнтів з ГКС призначення 80 мг аторвастатину при поступленні та через 24 години з подальшим прийомом препарату у дозі 40 мг не мало додаткових переваг перед щоденним застосуванням 40 мг аторвастатину з 2-ї доби захворювання. Це наштовхує на думку, що всі позитивні ефекти ранньої інтенсивної статинотерапії реалізувалися саме за рахунок попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного пошкодження міокарда. У багатоцентровому рандомізованому дослідженні RESIST-ACS вивчали ефекти навантажувальної дози аторвастатину перед черезшкірним коронарним

втручанням у пацієнтів з ГКС без елевації сегмента ST [242]. Було показано, що призначення аторвастатину в дозах 80 мг за 12-24 години та 40 мг за 2 год у порівнянні з аторвастатином 10 мг за 12-24 години до виконання черезшкірного коронарного втручання попереджало розвиток мікроvasкулярної дисфункції (вимірювали індекс міокардіального опору) та запобігало розвиненню вторинного пошкодження міокарда. Результати дослідження підтверджують значення нормалізації ендотеліальної функції на фоні високоінтенсивної статинотерапії для попередження синдрому по-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда. Окрім клінічних досліджень дієвість обов'язкового призначення статинів на першу добу ГІМ в реальній клінічній практиці була також підтверджена в реєстрах NRMI-4 [157] та Euro Heart Survey ACS [244].

Висновки до розділу 6

За результатами нашого дослідження виявлено, що порушення ендотеліальної функції має суттєве значення для розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного пошкодження міокарда (в тому числі ІМГ) у пацієнтів з ГІМпST, яким проводили реваскуляризацію міокарда методом первинної ангіопластики [22, 270]. Так, у хворих з повним відновленням (MBG 3) мікроциркуляторної перфузії після первинного ЧКВ виявляли значно кращі показники ППЗВ на першу добу ГІМпST ($7,15 \pm 1,00$ % при MBG3 проти $3,36 \pm 0,96$ % при MBG 1 - 2, $p = 0,039$), а приріст діаметра плечової артерії $\leq 4,9$ % при проведенні ППЗВ навпаки свідчив про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5) [20, 48].

Призначення високоінтенсивної ГЛТ до проведення ургентної реваскуляризації мало позитивний вплив на функцію ендотелію, маркери системного запалення та дозволяло знизити вірогідність розвитку синдрому по-reflow у обстеженої категорії хворих [30, 32, 56, 337, 338]. Повна реперфузія ТІМІ-3 досягли у 22% пацієнтів на фоні терапії помірної інтенсивності та 57,8% хворих на фоні високоінтенсивної терапії ($p < 0,001$), міокардіальну перфузію на рівні MBG 2-3 після проведення первинного ЧКВ

спостерігали у 26 (52,0%) пацієнтів, яким призначали ГЛТ помірної інтенсивності, та у 68 (75,6%) пацієнтів, яким призначали високоінтенсивну терапію ($p < 0,01$). Отримані дані щодо ефективності раннього (до реваскуляризації) призначення високоінтенсивної ГЛТ не тільки відкривають нові підходи до попередження ускладнень реперфузійної терапії, але й опосередковано підтверджують роль ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку.

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

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>.
2. 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>.
3. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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>.
4. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

5. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин 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.

6. 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.

7. 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):115-116.

8. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

9. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир С.П., Степура А.А., Белый Д.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Крывчун 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.

10. Parkhomenko A.N., Lutay IA., Stepura A.A., Irkin O.I., Sokolov M.J.,

Kobylyak V.J., Kryvchun A.S., Belyy 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.

11. 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.

12. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay IA., Stepura A.A., Kushnir S.P., Bilyy D.A. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. *Eur J Heart Fail.* 2017; 19(Suppl 1): 507-8.

13. Lutay Ia., Parkhomenko A., Stepura A., Biliy D. Low dose ezetimibe / atorvastatin combination in acute ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care.* 2016; 5 (Suppl.1): 197..

14. 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.* 2020; (Додаток 2, Матеріали XXI Нац. конгр. кардіологів України 2020 Верес 22-25; Київ): 55.

15. 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.

16. Lutay Ya., Parkhomenko A., Stepura A., Biliy 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.

РОЗДІЛ 7

Оцінка впливу терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на показники судинної реактивності, системного запалення, прооксидантного стресу, реперфузійне пошкодження міокарда та клінічний перебіг ГІМпST

Ефективність інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину (препарат Корвітин, БХФЗ, Україна) у пацієнтів з ГІМ, у яких з метою реперфузії використовувалося введення тромболітичних препаратів, була доведена на початку 2000-х років. Застосування препарату дозволяло суттєво обмежити зону некротизованого міокарда та зменшити кількість клінічних ускладнень як протягом госпітального періоду так і за результатами тривалого спостереження [29]. Це дозволило зареєструвати препарат Корвітин для лікування хворих з ГІМ. Втім, остаточні механізми дії препарату до цього часу не відомі. За останні 10-15 років також зазнали істотних змін підходи до базисної терапії хворих з ГІМ та методи реперфузії.

Кверцетин, що входить до складу корвітину, проявляє властивості модулятора активності різних ферментів, які беруть участь у деградації фосфоліпідів (фосфоліпаз, фосфогеназ, циклооксигеназ), що впливають на вільнорадикальні процеси і відповідають за біосинтез в клітинах оксиду азоту, протеїназ та ін. Блокуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і насамперед на 5-ліпооксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотриєнів LTC₄ і LTB₄. Корвітин має також імуномодуючу та антиоксиданту активність [24, 29]. В лабораторних умовах кверцетин дозозалежно підвищував рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, збільшував експресію eNOS [26]. Втім, вплив препарату на функцію ендотелію у пацієнтів з ГІМпST у клінічних умовах не вивчався.

Кверцетин також відноситься до біофлавоноїдів і належить до Р-вітамінних засобів. Тому препарат має вазопротекторний ефект, який реалізується за рахунок захисту мікросудин і мембран ендотеліальних клітин

від вільних радикалів і неокислених продуктів метаболізму [14]. Цей механізм дії препарату є досить перспективним для захисту міокарда в умовах ішемії-реперфузії, для попередження розвитку синдрому по-reflow та ІМГ, що вже частково обговорювалося у попередніх розділах.

Метою цієї частини дослідження була оцінка впливу внутрішньовенного кверцетину на функцію ендотелію, рівень маркерів системного запалення, а також вивчення можливостей препарату щодо попередження розвитку реперфузійного пошкодження, синдрому невідновленого кровотоку та ІМГ.

Обстежено 94 пацієнти, які поступили у відділення реанімації та інтенсивної терапії у межах 12 годин від початку симптоматики ГІМ. Всім пацієнтам з метою реперфузії була проведена первинна ангіопластика. Пацієнти склали шосту групу хворих, більш детальна характеристика група представлена у розділі 2 «Матеріали та методи». Випадковим методом пацієнти були розподілені на дві підгрупи у співвідношенні 2:1. У 6А підгрупу увійшли 64 хворих, які додатково до базисної терапії ГКС отримували інгібітор 5-ліпоксигенази кверцетин у водорозчинній формі внутрішньовенно (препарат Корвітин, Борщагівський ХФЗ, Київ, Україна), в 6Б підгрупу - 30 пацієнтів, у яких проводили базисну терапію згідно стандартів лікування. Вихідні характеристики хворих представлені в табл. 7.1. Пацієнти виділених груп не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними показниками.

Таблиця 7.1

Характеристика хворих досліджуваних груп

Показники	6А підгрупа (n = 64 ос.)		6Б підгрупа (n = 30 ос.)	
	Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки
Вік, роки (M±m)	55,2±0,8		56,6±0,7	
Чоловіча стать	48	75,0	28	90,0

Продовження табл. 7.1

Показники	6А підгрупа (n = 64 ос.)		6Б підгрупа (n = 30 ос.)	
	Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки
Артеріальна гіпертензія	40	62,5	21	70,0
Цукровий діабет	8	12,5	4	13,3
Паління	35	54,7	15	50,0
Індекс маси тіла більше 30 кг/м ²	17	26,6	9	30,0
Стабільна стенокардія в анамнезі	13	20,3	6	20,0
Післяінфарктний кардіосклероз	6	9,4	2	6,7
Реваскуляризація в анамнезі	2	3,1	0	
ГПМК в анамнезі	1	1,6	1	3,3
ХСН в анамнезі	2	3,1	1	3,3

Кверцетин вводився протягом 15-20 хвилин внутрішньовенно у дозі 0,5 г після попереднього розведення у 100 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Перше введення препарату проводили відразу при госпіталізації пацієнта (до проведення реваскуляризації), друге – через 2 години (після проведення реваскуляризації), третє – через 12 годин після другого. Наступні введення проводили з інтервалом 12 годин протягом 2-ї та 3-ї доби та з інтервалом 24 години протягом 4-ї та 5-ї доби лікування (всього 9 призначень препарату) згідно інструкції [14].

Основні характеристики гострого інфаркту міокарда, а також часові показники на різних етапах медичної допомоги представлені в табл. 7.2.

Таблиця 7.2

Основні характеристики гострого інфаркту міокарда у групах

Показники	6А підгрупа (n = 64 ос.)		6Б підгрупа (n = 30 ос.)	
	Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки
Передня локалізація ГІМ	40	62,5	23	76,7
Розповсюдження на бокову стінку	30	46,9	14	46,7
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, години (M±m)	4,1±0,4		3,6±0,5	
Первинне ЧКВ	64	100,0	30	100,0
Тромболітична терапія (фармако-інвазивна стратегія)	1	1,6	2	6,7

Більшість хворих в обох групах мали інфаркт міокарда передньої локалізації, що відображає структуру пацієнтів, які госпіталізуються до відділення (реперфузійний центр), але не збігається зі звичайним розподілом хворих на ГІМ. У більше ніж третини хворих відмічали розповсюдження ГІМ на бокову стінку ЛШ. Всім хворим проведене ЧКВ, стентування коронарних артерій виконано у 59 (92,2 %) хворих 6А підгрупи та 27 (90,0%) хворих 6Б підгрупи. ТЛТ перед ЧКВ як компонент фармако-інвазивної терапії проведена одному хворому 6А та 2 хворим 6Б підгрупи. Суттєвих відмінностей між підгрупами не відмічалось.

У частоті використання основних груп базисної терапії ГІМ між підгрупами також не відмічалось (табл. 7.3). Всі обстежені пацієнти отримували подвійну антитромбоцитарну (ацетилсаліцилова кислота та блокатор P2Y₁₂ рецепторів тромбоцитів – клопідогрель або тикагрелор) та антикоагулянтну терапію (фондапаринукс або еноксапарин). Більшість хворих приймали бета-адреноблокатори, інгібітори АПФ/БРА та статини.

Антагоністи мінералокортикоїних рецепторів призначали більш ніж у двох третин хворих.

Таблиця 7.3

Терапія хворих на ГІМ у виділених підгрупах

Показники	6А підгрупа (n = 64 ос.)		6Б підгрупа (n = 30 ос.)	
	Абс.	Відсотки	Абс.	Відсотки
НМГ	33	51,6	18	60,0
Фондапаринукс	34	53,1	14	46,7
Аспірин	62	96,9	30	100,0
Блокатори P2Y ₁₂ рецепторів	64	100,0	30	100,0
Бета – адреноблокатори	62	96,9	29	96,7
Інгібітори АПФ/ БРА	60	93,8	29	96,7
Статини	64	100,0	29	96,7
Антагоністи альдостерону	42	65,6	22	73,3

Велике значення у розвитку та прогресуванні атеротромботичних ускладнень після ГІМ має порушення функції судинної стінки, і в першу чергу судинного ендотелію, що було показано на попередніх етапах роботи. Збільшення приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією в динаміці спостереження було відзначено в обох досліджуваних групах. 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, $p=0,654$), також не було виявлено різниці у початковому та кінцевому діаметрах плечової артерії на перший день ГІМ (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Результати ППЗВ у хворих з ГІМ зі стійкою елевацією ST в динаміці
протягом госпітального періоду, $M \pm m$

Показники		1 доба	10 доба	P
6А підгрупа	Початковий діаметр плечової артерії, мм	4,52±0,18	4,33±0,17	0,029
	Кінцевий діаметр плечової артерії, мм	4,79±0,17	4,70±0,16	0,316
	Приріст діаметра плечової артерії, %	6,45±1,02	9,96±0,94	0,004
6Б підгрупа	Початковий діаметр плечової артерії, мм	4,50±0,09	4,20±0,06	0,002
	Кінцевий діаметр плечової артерії, мм	4,83±0,11	4,56±0,08	0,015
	Приріст діаметра плечової артерії, %	7,29±1,48	8,71±0,90	0,324

Втім, в динаміці спостереження відмічалось суттєве збільшення приросту діаметра плечової артерії при ППЗВ в групі кверцетину та відсутність достовірних змін у контрольній групі (рис. 7.1) [21, 52, 268, 335].

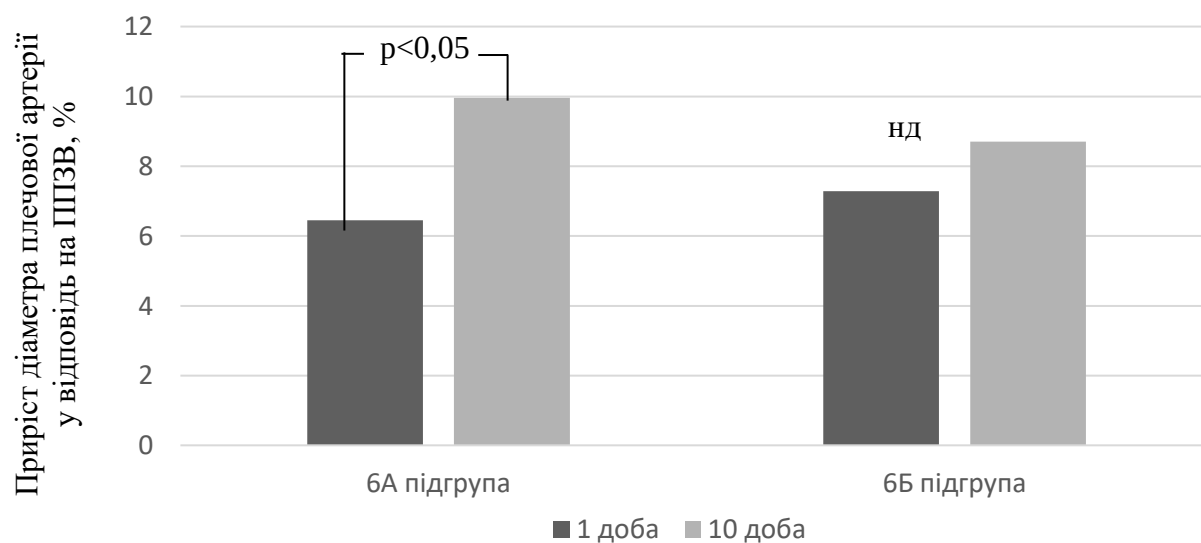


Рисунок 7.1 - Динаміка результатів ППЗВ у пацієнтів виділених підгруп.

Ми провели аналіз терапії кверцетином на рівень маркерів системного запалення, ендотеліальної функції та тромбоутворення. Вивчалася динаміка фактору Вілебранда (ФВБ), фактору росту ендотелію судин (VEGF), С-реактивного білку (СРБ), розчинного CD 40 ліганду (sCD40L), Е-селектину та мієлопероксидази (МПО) [21].

Фактор Вилебранда (ФВБ) - це глікопротеїн плазми крові, синтез та накопичення якого відбувається в основному в клітинах ендотелію (у меншій мірі тромбоцитах) [285, 373]. Порушення функції ендотеліальних клітин (але не їх загибель) супроводжується вивільненням вмісту внутрішньоклітинних гранул та підвищенням вмісту ФВБ у крові [146]. ФВБ також приймає активну участь в процесах тромбоутворення, особливо на початкових етапах утворення тромбоцитарного тромбу в артеріях [70, 115] та є неспецифічним маркером системного запалення. Фактор росту ендотелію судин (VEGF) або фактор проникності судин – це сигнальний білок, що стимулює васкулогенез та ангіогенез [80]. Роль VEGF у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда вважається неоднозначною. Раніше було показано, що рівень VEGF на першу добу у хворих з ГКС корелює з рівнем кардіоспецифічних маркерів та є незалежним предиктором розвитку повторної ішемії міокарда та несприятливих серцево-судинних подій [160, 185]. Втім, цей фактор є дуже важливим у забезпеченні неореваскуляризації перинфарктної та інфарктної зони та веде до покращення скоротливої функції ЛШ після інфаркту міокарда [253]. У багатьох експериментальних роботах була показана ефективність застосування VEGF в терапії ГІМ [445]. СРБ не тільки є типовим білком гострої фази запалення, але й має самостійне патогенетичне значення в процесах атерогенезу, дестабілізації коронарного атеросклерозу та тромбоутворення. У багатьох дослідженнях було показано, що СРБ є потужним маркером прогнозу у хворих з ІХС та ГКС зокрема, що стало причиною його широкого використання у клінічній практиці. CD 40 ліганд є глікопротеїдом з родини факторів некрозу пухлин. Основним джерелом розчинної форми CD40 ліганда у крові є активовані тромбоцити, тому цей

маркер є одночасно фактором запалення та тромбоутворення [328], також характеризує рівень ЕД [114] у хворих з ГІМ, що було продемонстровано на попередньому етапі нашої роботи (розділ 3) Е-селектин відноситься до молекул клітинної адгезії та виробляється ендотеліальними клітинами при запальному ушкодженні тканини, наприклад, при інфікуванні, що сприяє рекрутуванню нейтрофілів з циркулюючої крові до міста ураження та опосередковує їх прикріплення до ендотелію [82, 414]. В стані спокою він, як правило, знаходиться в незначній кількості на ендотеліальних клітинах судин. При стимуляції ендотелію цитокінами $\text{TNF}\alpha$, ІЛ-1 або деякими продуктами бактеріального розпаду, які активують фактор транскрипції $\text{NF-}\kappa\text{B}$, Е-селектин виробляється у великій кількості і експресується переважно на поверхні судинних клітин [107, 191].

В обох досліджуваних підгрупах відмічали тенденцію до зниження ФВБ у динаміці спостереження (табл. 7.5). Суттєвої різниці між показниками на 1-у чи 7-у добу ГІМ між підгрупами не спостерігали ($p > 0,05$). Рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF) на першу добу суттєво не відрізнявся у виділених 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 відмічено суттєве підвищення рівня VEGF на сьому добу у групі кверцетину за відсутності суттєвих змін цього фактору у контрольній групі. Рівень VEGF на сьому добу у хворих з 6А підгрупи був значно вищим ніж у хворих 6Б підгрупи ($396,0 \pm 64,7$ пг/мл у 6А підгрупі проти $196,4 \pm 49,9$ пг/мл у 6Б підгрупі, $p = 0,022$). Ми вважаємо, що підвищення рівня VEGF на фоні терапії корвітином може свідчити про покращення процесів неореваскуляризації у пацієнтів з ГІМ на фоні прийому препарату. По даним літератури є два піки підвищення VEGF після ГІМ, якщо перший - підсилює реперфузійне пошкодження серця [164, 330], другий (5-10 доба) – сприяє неореваскуляризації та репарації міокарда [247, 253]. Тому, підвищення VEGF на 7-му добу ГІМ на фоні терапії кверцетином розцінюється як позитивний наслідок терапії [445].

Таблиця 7.5

Динаміка маркерів системного запалення та ендотеліальної функції у хворих з ГІМпСТ в залежності від терапії

Показник	6А підгрупа (n = 64 ос.)					6Б підгрупа (n = 30 ос.)				
	1 доба		7 доба		p	1 доба		7 доба		p
	Абс.	Од. виміру	Абс.	Од. виміру		Абс.	Од. виміру	Абс.	Од. виміру	
ФВБ, МО/дл	18	139,6±11,6	18	124,9±10,0	0,084	23	146,7±11,6	23	135,1±10,0	0,058
VEGF, пг/мл	17	149,3±47,2	17	396,0±64,7#	0,002	18	134,1±50,6	18	196,4±49,9	0,373
СРБ, г/л	58	5,5±0,8	58	6,5±0,7	0,228	26	5,8±0,5	26	7,8±0,7	0,097
sCD40L, пг/мл	17	4,6±1,0	17	5,7±0,8	0,380	18	4,0±0,7	18	4,0±0,6	0,989
Е-селектин, нг/мл	17	55,2±6,8	17	42,0±5,9	0,049	18	52,6±6,0	18	42,4±5,1	0,043
МПО, нг/мл	41	611,7±83,3	41	382,4±65,4	0,013	14	525,9±122,3	14	437,6±104,8	0,210

Примітка: # - $p < 0,05$ при порівнянні між групами.

В обох досліджуваних підгрупах відмічали підвищення рівня СРБ в динаміці спостереження, що може відображати відповідь на процес формування зони некрозу міокарда. Відмінностей між групами у рівні СРБ як на першу добу, так і через 7 діб спостереження не відмічали (табл. 7.5). Терапія кверцетином не впливала також на динаміку розчинного CD40L та E-селектину. Спрямованість змін та рівень цих маркерів суттєво не відрізнявся у хворих двох виділених груп.

Мієлопероксидаза (МПО) — це фермент лізосом нейтрофілів, що відноситься до системи неспецифічного захисту. Фізіологічна функція МПО полягає у формуванні високо реактивних прооксидантів (в присутності перекису водню МПО призводить до утворення гіпохлорит-аніону) в межах фагосоми і знищенні мікроорганізмів в клітинах вродженого імунітету [82, 235]. Оксидативний стрес клітин вродженого імунітету у відповідь на інфекційні агенти або пошкодження клітин іншої етіології асоціюється зі змінами ліпідного метаболізму, направленого на нейтралізацію токсичного ефекту ендотоксинів. До певного моменту ці зміни корисні в захисті організму від інфекції. Проте зі збільшенням сили і тривалості патологічного процесу збільшується і ризик розвитку атеросклерозу за рахунок стимуляції окислення ліпопротеїнів [4, 58]. Ці зміни відбуваються в результаті порушення про- і антиоксидантної рівноваги, а також функціональної активності клітин вродженого імунітету [343, 413]. Як висококатионний білок МПО здатна зв'язуватися з електронегативними поверхнями - такими як ендотеліальна стінка, ліпопротеїни або протеоглікани [67]. У експериментальних роботах показано, що при гострому запаленні МПО виділяється фагоцитами в кровоносне русло, може визначатися на ендотеліальній поверхні, усередині ендотеліальних клітин і в субендотеліальному просторі. Оксидативні реакції, що каталізує субендотеліально-локалізована МПО, є причиною ЕД [135, 413]. Таким чином, МПО може моделювати запалення у судинній стінці також шляхом регуляції біодоступності NO [82, 343]. Крім цього, МПО взаємодіє з

тромбоцитами і активує їх набагато сильніше, ніж класичні активатори тромбоцитів [221]. Останнім часом з'ясовано, що нейтрофіли приймають активну участь у процесах тромбоутворення, в тому числі за рахунок утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (Neutrophil Extracellular Traps), а МПО, як один з білків гранулярного походження є в тому числі маркером активації нейтрофілів [122, 235].

У хворих зі стабільною стенокардією в середньому по групі вміст МПО був значно вищим ніж в групі контролю (відповідно $(218,4 \pm 30,9)$ нг/мл проти $(74,5 \pm 16,3)$ нг/мл, $p < 0,05$) [4, 58]. Підвищення даного показника у хворих зі стабільними формами ІХС відзначали і інші автори [67].

В нашому дослідженні рівень МПО на першу добу визначався у 60 хворих, повторне визначення МПО на сьому добу проведено у 55 хворих (41 хворий з підгрупи 6А та 24 хворих з підгрупи 6Б). Вміст МПО у венозній крові хворих з ГІМ на першу добу був значно вищий ніж у хворих зі стабільною стенокардією й у групі контролю та склав $(606,0 \pm 59,3)$ нг/мл $(31,9-1870,0)$ нг/мл [58].

Отримані результати співпадають з даними попередніх досліджень. Так, у дослідженні Graner M. та співавт. у пацієнтів з болем у грудній клітці саме початковий рівень МПО був найбільш чутливим маркером для ранньої діагностики ГКС [175]. Крім цього, високий рівень МПО в плазмі крові хворих з ГІМ був незалежним маркером розвитку серцево-судинних подій протягом тривалого спостереження [222, 387, 453].

Так як прооксидантний стрес та підвищення рівня МПО є причиною розвитку ЕД, ми провели оцінку результатів проби з реактивною гіперемією в залежності від рівня МПО [21, 28, 267]. Аналіз отриманих даних показав наявність міцного зворотнього кореляційного зв'язку ($r = -0,46$; $p = 0,006$) між вмістом МПО в плазмі крові та ступенем приросту діаметра плечової артерії на першу добу ГІМпСТ (рис. 7.2). Втім, на сьому добу від розвитку ГІМ кореляція між рівнем МПО та результатами проби з реактивною гіперемією була відсутня ($r = -0,20$; $p = 0,309$)

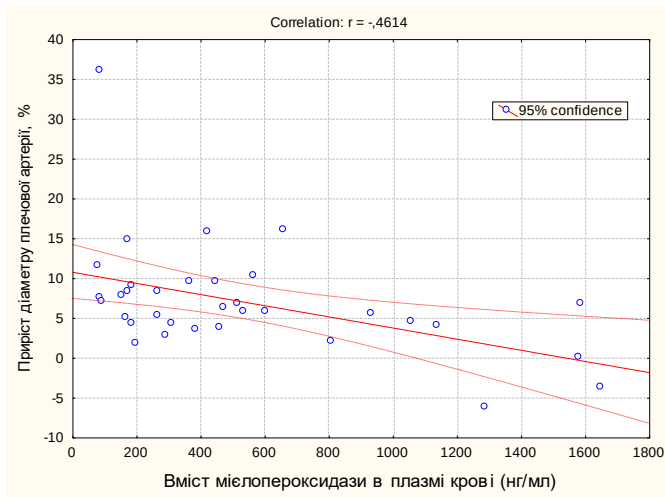
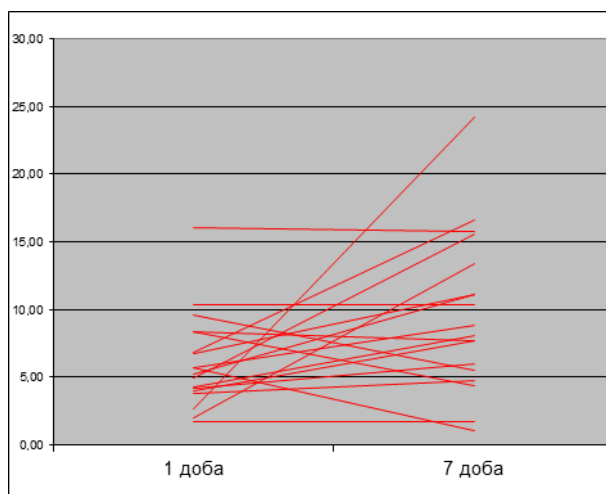


Рисунок 7.2 - Кореляція між вмістом МПО в плазмі крові та ступенем приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з реактивною гіперемією на першу добу ГІМпСТ.

Але незважаючи на відсутність такої кореляції, аналіз залежності змін результатів проби з реактивною гіперемією протягом госпітального періоду від динаміки рівня МПО в плазмі крові у хворих з ГКС виявив міцний та зворотній зв'язок ($r=-0,4$, $p<0,05$ Spearman test). Спрямованість змін у кожного окремого пацієнта показана на рис. 7.3.

А. Зменшення рівня МПО



Б. Збільшення або сталий рівень МПО

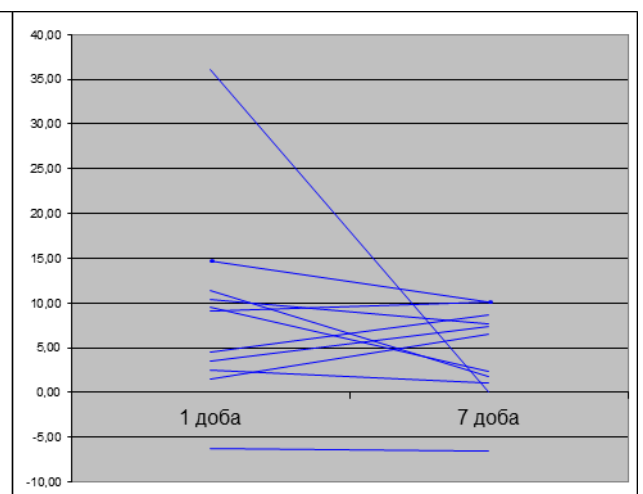


Рисунок 7.3 - Зміни результатів проби з реактивною гіперемією в динаміці госпітального періоду у хворих з ГКС в залежності від динаміки рівня МПО в плазмі крові.

У пацієнтів з ГІМ зі зниженням рівня МПО від 1-ї до 7-ї доби лікування відмічали достовірне збільшення приросту діаметра плечової артерії у відповідь на проведення проби з реактивною гіперемією ($(6,15 \pm 3,49\%)$ на першу добу проти $(9,67 \pm 5,86\%)$ на сьому добу, $p < 0,05$). У зв'язку з невеликою кількістю хворих зі сталим рівнем чи збільшенням рівня МПО протягом госпітального періоду в динаміці спостереження не було відмічено достовірних змін у результатах проби з реактивною гіперемією. Втім, приріст діаметра плечової артерії на сьому добу у пацієнтів цієї групи був значно нижчим ніж у пацієнтів зі зниженням МПО ($(4,48 \pm 5,19\%)$ проти $(9,67 \pm 5,86\%)$, $p = 0,022$) за відсутності суттєвих відмінностей приросту на першу добу (табл. 7.6). Таким чином, зниження рівня МПО в плазмі крові з 1-ої до 7-ої доби у нашому дослідженні асоціювалося з покращенням, а відсутність змін чи збільшення вмісту цього ферменту – з погіршенням функції ендотелію в динаміці спостереження.

Таблиця 7.6

Результати проби з реактивною гіперемією в динаміці госпітального періоду
ГІМпСТ в залежності від динаміки рівня МПО в плазмі крові, $M \pm m$

Показник	Приріст діаметра плечової артерії на 1-у добу, %	Приріст діаметра плечової артерії на 7-му добу, %	P
Зниження вмісту МПО	$6,15 \pm 3,49$	$9,67 \pm 5,86$	0,036
Сталий рівень МПО	$4,99 \pm 8,06$	$3,97 \pm 6,75$	0,513
Збільшення вмісту МПО	$12,03 \pm 12,34$	$4,91 \pm 4,14$	0,309
Сталий рівень чи збільшення вмісту МПО	$8,83 \pm 10,75$	$4,48 \pm 5,19^*$	0,239

Примітка:

* - $p < 0,05$ при порівнянні з пацієнтами зі зниженням вмісту МПО в динаміці спостереження.

Раніше було показано, що корвітин знижує рівень МПО в нейтрофілах периферичної крові хворих з ГКС, але динаміка МПО в плазмі хворих на фоні прийому корвітину не вивчалася. З відомих літературних джерел немає жодної роботи, у якій би проводили аналіз терапії на рівень МПО в плазмі крові.

У нашому дослідженні початковий рівень МПО у плазмі крові хворих з ГІМ у двох виділених групах суттєво не відрізнявся ((611,7±83,3) нг/мл у підгрупі 6А проти (525,9±122,3) нг/мл у підгрупі 6Б, $p=0,603$). Додавання кверцетину до базисної терапії ГІМ супроводжувалося значним зниженням середнього рівня МПО в плазмі крові на сьому добу (у підгрупі 6А - (611,7±83,3) нг/мл на першу добу проти (382,4±65,4) нг/мл на сьому добу, $p=0,013$) лікування, в той же час у хворих контрольної групи (підгрупа 6Б) значного зниження рівня МПО не спостерігалось ((525,9±122,3) нг/мл на першу добу проти (437,6±104,8) нг/мл на сьому добу, $p=0,210$). Детальний аналіз динаміки рівня МПО на фоні прийому корвітину виявив, що дія препарату відносно рівня МПО була не однозначною і залежала від початкового рівня ферменту. У пацієнтів ГКС з початково нормальним рівнем МПО в плазмі крові (<120 нг/мл) в динаміці лікування спостерігалася тенденція до збільшення даного показника ((90,6±6,5) нг/мл на першу добу проти (287,8±82,6) нг/мл на сьому добу, $p=0,061$); у пацієнтів з помірно підвищеним або високим початковим рівнем МПО, навпаки, реєстрували зниження рівня ферменту ((738,1±91,4) нг/мл на першу добу проти (405,3±78,8) нг/мл на сьому добу, $p=0,002$), але тільки у приблизно третини хворих показник знижувався до нормальних значень [21, 28, 267].

Отримані результати показали підвищення вмісту МПО в плазмі крові хворих з ІХС. Разом з тим, якщо у хворих зі стабільними формами ІХС рівень МПО був помірно підвищений, то у хворих з ГІМпСТ істотно варіював. Більшість пацієнтів з ГКС мали дуже високий рівень МПО у плазмі крові (>300 нг/мл), але незначна частина хворих (19,5%) характеризувалася

нормальними показниками рівня цього ферменту (<120 нг/мл).

Призначення кверцетину дозволяло істотно зменшити середній рівень МПО у плазмі крові з ГКС.

Аналіз клінічного перебігу ГІМ у виділених групах пацієнтів представлено в табл. 7.7. Досить мала вибірка хворих та нетривалий період спостереження (7-10 днів) не дозволили нам винайти суттєвих відмінностей за частотою ускладнень госпітального періоду захворювання у двох виділених групах. Хоча хворі, яким додатково до базисної терапії призначався кверцетин (6А підгрупа), характеризувалися зменшенням проявів ГЛШН протягом спостереження [45].

Таблиця 7.7

Перебіг госпітального періоду захворювання

Показники		6А підгрупа (n = 64 ос.)		6Б підгрупа (n = 30 ос.)		р
		Абс.	%	Абс.	%	
ГЛШН (Killip 2 - 3)	1 доба	9	14,1	7	23,3	0,270
	3 доба	5	7,8	6	20,0	0,049
	5 доба	5	7,8	2	6,7	0,846
Порушення ритму та провідності	ФШ/ШТ	4	6,3	2	6,7	0,939
	АВ - блокада 2 - 3 ст.	2	3,1	2	6,7	0,433
	ФП	2	3,1	1	4,17	0,335
Рання постінфарктна стенокардія		8	9,30	2	8,33	0,885
Рецидив ІМ		1	1,1	1	4,17	0,335

Таким чином, призначення інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину хворим на ГІМпST не має додаткового протизапального ефекту, але

позитивно впливає на функцію ендотелію та має антиоксидатні властивості (зниження рівня МПО).

У попередньому розділі був продемонстрований позитивний ефект внутрішньовенного кверцетину (препарат Корвітин®, БХФЗ) у попередженні розвитку ІМГ у реваскуляризованих пацієнтів з ГІМпСТ. Описані вище ефекти препарату стосовно нормалізації функцію ендотелію та антиоксидатної дії можуть частково пояснювати отримані дані. Далі представлений більш детальний аналіз впливу внутрішньовенного кверцетину на розвиток ІМГ (один з крайніх проявів реперфузійного пошкодження міокарда), кінцевий розмір зони ураження міокарда та післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка.

В подальше обстеження було включено 37 пацієнтів, включених у багатоцентрове відкрите, рандомізоване, порівняльне, контрольоване, паралельне дослідження ПРОТЕКТ [35] (Дослідження ефективності та безпечності Препарату кОрвіТин у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда) у відділенні реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д.Стражеска» (група 3, детальна характеристика хворих представлена в розділі 2 «Матеріали та методи»). Методом електронної централізованої рандомізації хворі були поділені на дві підгрупи: підгрупа 3В (18 пацієнтів), які додатково до стандартної терапії ГІМ отримували внутрішньовенний кверцетин (препарат Корвітин, БХФЗ) та підгрупа 3Г (19 пацієнтів), які отримували стандартну терапію. З 37 включених пацієнтів на 3-4 добу ГІМ МРТ дослідження провели у 24 пацієнтів (9 пацієнтів з основної групи та 15 пацієнтів з контрольної групи). Причинами не проведення дослідження були несправність томографа чи технічна неможливість проведення дослідження у 12 випадках, клаустрофобія у одного хворого та наявність металевого імплантату у одного пацієнта. На 90 добу кардіо-МРТ провели 27 пацієнтам. У 4 випадках дослідження не проводили у зв'язку з технічними проблемами з томографом, у 2-х – з неможливістю хворих відвідати центр, та по одному – у зв'язку з

клаустрофобією, відмовою пацієнта, погіршенням функції нирок чи наявністю металевого імплантату відповідно.

При проведенні МРТ дослідження в гострий період ІМ визначали розповсюдженість набряку міокарда, наявність МВО та ІМГ, а також розмір зони накопичення гадолінієвого контрасту у фазу пізнього контрастування.

Гостра ішемія в умовах розвитку ГІМ обумовлена раптовим дисбалансом між доставкою кисню до міокарда і потребою у його споживанні. Гостра оклюзія коронарної артерії ініціює хвилю ішемії, яка починається з ендокардіальних шарів та розповсюджується у напрямку епікарду. Через кілька хвилин після припинення кровопостачання, відсутність кисню викликає набряк міокарда у відповідному басейні коронарної артерії. Ще в 1979 році у дослідженні Reimer та співав. було продемонстровано, що на 2-4 день після реперфузії в зоні інфаркту спостерігається 25% збільшення вмісту рідини за рахунок запалення та геморагій [354]. Таким чином, зона набряку вказує на міокард, який страждає від ішемії після оклюзії коронарної артерії.

При МРТ дослідженні підвищення локального вмісту рідини призводить до збільшення часу T2 (поперечної) релаксації у цій ділянці міокарда. Сьогодні для визначення зони набряку міокарда найчастіше використовують режим чорна кров T2wSTIR (T2-зважені зображення з коротким часом інверсії-відновлення). Ця методика дозволяє забезпечити високий контраст між кров'ю (нульоване чорне зображення) і міокардом [103, 229], при цьому тканина зі збільшеним вмістом рідини (набряк) виглядає гіперінтенсивною. За допомогою цієї методики зону міокарда, яка зазнала вплив ішемії, можна точно оцінити протягом першого тижня після розвитку ГІМ [355]. Таким чином, зона набряку вказує на міокард, який страждає від ішемії після оклюзії коронарної артерії, та дозволяє оцінити розміри зони ризику розвитку ГІМ. Зазвичай методику пізнього гадолінієвого контрастування (ПГК) використовують для оцінки розміру інфаркту міокарда (міокардіального фіброзу). Методика заснована на тому, що пошкоджені клітини поглинають КР, тоді як у життєздатному міокарді

вона залишається поза кардіоміоцитів. Вимивання КР з пошкоджених клітин чи фіброзної тканини відбувається набагато повільніше, ніж вимивання з позаклітинного простору неушкодженого міокарда [100, 355]. Втім парамагнетична гадолінієва речовина не є специфічною до некрозу або фіброзу і тому її концентрація та швидкість вимивання залежать від будь-яких станів, що змінюють позаклітинний об'єм (наприклад, набряк міокарда) [290, 354]. Відповідно, у ранній період ГІМ при проведенні МРТ дослідження відбувається переоцінка розмірів інфарктної зони, що пов'язано з гіперемією, набряком та інфільтрацією клітинами запалення зони пошкодження міокарда. У більш пізні строки від розвитку ГІМ відмічається суттєве зменшення розмірів зони затримки гадолінієвого контрасту, що свідчить про переоцінку масштабу незворотного пошкодження при ранній візуалізації [355]. Таким чином, затримка контрасту в ранній період ГІМ скоріше (як і зона набряку) свідчить про величину зони ризику ГІМ, ніж визначає зону незворотного ушкодження. При цьому накопичення КР в ранні терміни після гострого ІМ значно сильніше, ніж величина зони набряку, пов'язане з ризиком подальшого ремоделювання ЛШ та розвитком інших клінічних ускладнень ГІМ [103, 179].

У нашому дослідженні середня кількість сегментів міокарда з явищами інтраміокардіального набряку у хворих двох груп суттєво не відрізнялася та склала $7,83 \pm 0,67$ у хворих 3В підгрупи проти $6,79 \pm 0,45$ у хворих 3Г підгрупи ($p=0,245$). Втім хворі 3В підгрупи мали тенденцію до більшої кількості сегментів з накопиченням контрастної речовини та більшої величини індексу трансмуральності у гострий період ГІМ за даними пізнього гадолінієвого контрастування (табл. 7.8).

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням
на 3-4 добу ГІМ у підгрупах, $M \pm m$

Показник	3В підгрупа (кверцетин) (n = 9 ос.)	3Г підгрупа (контроль) (n = 15 ос.)	p
Кількість сегментів з $IT \geq 1$, шт.	7,67 $\pm$ 0,45	6,20 $\pm$ 0,37	0,027
Середній IT, ум. од.	1,64 $\pm$ 0,11	1,36 $\pm$ 0,11	0,083
Кількість сегментів з $IT = 4$, шт.	5,22 $\pm$ 0,88	5,00 $\pm$ 0,54	0,838
Відношення к-сті сегментів з $IT = 4$ до к-сті сегментів з $IT \geq 1$, %	69,99 $\pm$ 10,55	77,47 $\pm$ 7,36	0,581

Таким чином, пацієнти 3В підгрупи характеризувалися більшою зоною ішемії міокарда, тобто більшою початковою зоною ризику розвитку ГІМ, ніж пацієнти 3Г підгрупи. Такі початкові відмінності між групами можуть бути обумовлені випадковим розподілом хворих у групи та невеликою кількістю хворих у підгрупах.

У нашому субдослідженні всім пацієнтам була проведена механічна реваскуляризація міокарда шляхом первинного ЧКВ у відносно ранні строки від початку захворювання (всі пацієнти включені у дослідження протягом перших 6 годин від розвитку ГІМ). Своєчасне проведення первинного ЧКВ, як правило, дозволяє повністю відновити епікардіальний кровоток, але мікросудинна перфузія у цих пацієнтів може бути недостатньою. Порушення мікроциркуляції за даними МРТ спостерігаються приблизно у половини (за даними деяких робіт до 85%) пацієнтів з ГІМпST [316, 355]. Лабораторні дослідження інфаркту міокарда у тварин показали, що у зоні невідновленого кровотоку спостерігається закупорка капілярів елементами крові (еритроцити, тромбоцити, нейтрофіли) та мікротромбами. Набряклі клітини ендотелію також виступають у просвіт мікросудин та погіршують плин крові. Це явище, яке отримало назву мікроваскулярної обструкції (МВО),

ангіографічно та клінічно визначається як синдром невідновленого кровотоку (no-reflow) [223].

MPT дозволяє оцінити наявність та розповсюдженість зони МВО трьома різними методами.

Метод першого пасажу контрастної речовини в основному дозволяє тільки якісно оцінити ступінь МВО [103]. Це обумовлено незначним відрізком часу протягом якого ця оцінка доступна, що унеможлиблює на сучасному етапі її якісне проведення у різних проекціях. Частіше МВО визначають як область запізнення або відсутності накопичення контрасту у межах інфарктної зони. В залежності від того, коли проводять оцінку (в фазу раннього чи пізнього контрастування) виділяють «ранню» або «пізню» МВО [100, 229, 355]. Рання МВО визначається через 1-3 хвилини після введення контрастної речовини. При значних порушеннях мікроциркуляції, контраст може не потрапляти у деякі ділянки міокарда навіть у фазу пізнього контрастування, що проявляється наявністю гіпоінтенсивного ядра у межах яскравої контрастної інфарктної зони. Пізнє МВО є максимальним через 48 годин від розвитку ГІМ і спостерігається принаймні протягом тижня та потім поступово зникає.

Зважаючи на ранню реперфузійну терапію у досліджуваних ми очікували отримати відносно невеликий відсоток хворих з наявністю МВО. Тому для оцінки було обрано визначення МВО у фазу раннього контрастування, яке є більш чутливим до визначення даного синдрому [355]. Втім, «рання» МВО виявлялася у 22 з 24 обстежених хворих, що склало 91,7% всіх хворих. Такий високий відсоток МВО можна пояснити включенням у дослідження лише хворих з елевацією сегмента ST та передньою локалізацією ГІМ. Суттєвої різниці між виділеними підгрупами, щодо визначення ранньої МВО не спостерігали (100,0% хворих у підгрупі 3В проти 86,7% хворих у підгрупі 3Г, $p=0,184$).

Одним з варіантів реперфузійного ушкодження серця ІМГ, коли відновлення кровотоку в ІЮКА призводить до проникнення еритроцитів у товщу міокарда через пошкоджені внаслідок тривалої ішемії капіляри

[188, 359]. Продукти розпаду гемоглобіну мають парамагнетичні властивості та скорочують T2-час релаксації [85, 261, 341]. Тому наявність ІМГ може діагностуватись по даним кардіо-MPT. Зона ІМГ виглядає як гіпоінтенсивне ядро оточене гіперінтенсивною зоною набряку міокарда.

У нашому дослідженні ознаки ІМГ на 3-4 добу від розвитку ГІМ виявлялися у 9 з 24 хворих, яким було проведено дослідження, що склало 37,5%. При цьому у хворих 3В підгрупи (кверцетин) ознаки ІМГ спостерігалися значно рідше, ніж серед пацієнтів контрольної групи (1 хворий в підгрупі 3В проти 8 хворих в підгрупі 3Г) [20]. Отримані дані представлені в табл. 7.9.

Таблиця 7.9

Виявлення ІМГ за даними МРТ (T2 зважені зображення)
на 3-4 добу ГІМ у підгрупах.

Показник	3В підгрупа (n = 9 ос.)	3Г підгрупа (n = 15 ос.)	p
Кількість пацієнтів, чол.	1	8	-
Кількість пацієнтів, %	11,1	53,3	0,024

Дані клінічних досліджень свідчать про те, що наявність ІМГ є незалежним предиктором розвитку дисфункції ЛШ та патологічного післяінфарктного ремоделювання [111, 290, 341, 358]. Втім у деяких з цих досліджень ІМГ при мультиваріантному аналізі не мала додаткового прогностичного значення перед МВО та розміром інфаркту за даними пізнього гадолінієвого контрастування. Amabile та співавт. виявили, що ІМГ (режим T2w-TSE) на 4 день ГІМ є найсильнішим незалежним фактором ризику великих СС подій протягом першого року (HR 2.8) у моделі, яка враховувала ФВ ЛШ, резолюцію сегмента ST та пізню МВО [73]. Подібні дані були отримані також у дослідженні Husser O. та співавт., в якому з цілого ряду МРТ показників (ЗР, ЗІ, пізня МВО, об'єми ЛШ) тільки ФВ та наявність ІМГ (режим T2w-TSE) незалежно передбачували розвиток СС

подій протягом 140 тижнів спостереження [197]. Втім у цьому дослідженні була відмічена значна кореляція зони МВО та ІМГ ($r=0.95$). У роботі Eitel I. та співав. єдиними маркерами розвитку несприятливих СС подій протягом 6 місяців спостереження при проведенні МРТ дослідження серця у ранні терміни від розвитку ГІМ були наявність ІМГ (режим T2w-TSE) та ФВ ЛШ < 53% [143]. Carrick D. та співав. продемонстрували, що ІМГ, виявлена в режимі T2* є найбільш значущим незалежним предиктором серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності протягом більш ніж 2-х річного спостереження [111]. В цьому дослідженні пізня МВО не була предиктором СС подій, підтверджуючи гіпотезу, що ІМГ є крайнім ступенем мікроvasкулярного ушкодження.

Таким чином, терапія внутрішньовенним кверцетином (препарат Корвітин) додатково до стандартної базисної терапії у цих пацієнтів асоціювалася зі значним зниженням ймовірності розвитку ІМГ. Кверцетин - поширена речовина рослинного походження, яка відноситься до біофлавоноїдів і належить до Р-вітамінних засобів. Тому одним з механізмів, які можуть лежати в основі попередження розвитку ІМГ, є вазопротекторний ефект препарату, який реалізується за рахунок захисту мікросудин і мембран ендотеліальних клітин від вільних радикалів і неокислених продуктів метаболізму. Інгібуюча дія кверцетину на мембранотропні ферменти і, насамперед, на 5-ліпоксигеназу позначається на гальмуванні синтезу лейкотрієнів LTC₄ і LTB₄ та обумовлює протизапальний ефект препарату. Поряд з цим кверцетин дозозалежно підвищує рівень оксиду азоту в ендотеліальних клітинах. Всі ці ефекти обумовлюють захист міокарда в умовах ішемії-реперфузії та можуть обумовлювати розвиток ІМГ [14]. В експериментальних дослідженнях кверцетин покращував ендотеліальну функцію за рахунок прямих антиоксидантних властивостей [264, 376], блокади експресії та активності МПО [262, 407] та сприяв захисту міокарда в умовах ішемії/реперфузії [458]. Позитивний вплив на функцію ендотелію був показаний також у ряді клінічних досліджень [141, 208].

На 90 добу кардіо-MPT провели 27 пацієнтам (13 пацієнтів з основної групи та 14 пацієнтів з контрольної групи). Головною метою дослідження була оцінка зони ГІМ. Для оцінки міокардіального фіброзу використовують методику пізнього контрастного посилення гадолінієм. Методика заснована на тому, що гадолінієві контрастні речовини (КР) краще накопичуються в зонах зі збільшенням позаклітинного простору (набряк, детрит), а при пошкодженні клітинної стінки можуть проникати до кардіоміоцитів. При ГІМ вимивання КР з пошкоджених клітин відбувається набагато повільніше, тому через 5–10 хв концентрація КР в життєздатному міокарді стає набагато нижчою, ніж у зоні пошкодження [156]. Після формування рубця (післяінфарктний кардіосклероз) пізнє гадолінієве контрастування обумовлено збільшенням позаклітинного простору через накопичення колагену та триваліше вимивання КР через зменшення щільності капілярів [103, 156].

Добра роздільна здатність MPT при контрастуванні міокарда та значна відмінність в інтенсивності сигналу між контрастованими ділянками та ділянками без контрасту ідентифікують навіть мінімальні зони фіброзної тканини [156]. Метод MPT дозволяє оцінити ступінь фіброзу міокарда (накопичення контрастної речовини) у відсотковому співвідношенні до товщини стінки лівого шлуночка (індекс трансмуральності). Згідно із стандартизованою схемою, рекомендованою Американською кардіологічною асоціацією, ЛШ поділяється на 17 сегментів [16, 238]. Поширення (ступінь) фіброзу в товщі стінки ЛШ для кожного сегменту оцінювали за шкалою: сегменти, у яких не виявлено відтермінованого контрастування — 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25% товщини стінки ЛШ — 1 бал, від 25 до 50% товщини стінки — 2 бали, від 50 до 75% товщини стінки — 3 бали, більше 75% товщини стінки — 4 бали.

Результати MPT з гадолінієвим контрастуванням на 90 добу ГІМ у підгрупах представлені у табл. 7.10.

Результати МРТ з гадолінієвим контрастуванням
на 90 добу ГІМ у підгрупах, $M \pm m$

Показник	3В підгрупа (n = 13 ос.)	3Г підгрупа (n = 14 ос.)	p
Кількість сегментів з $IT \geq 1$, шт.	6,7 $\pm$ 0,4	5,6 $\pm$ 0,4	0,102
Середній IT, ум. од.	1,3 $\pm$ 0,1	1,1 $\pm$ 0,1	0,393
Кількість сегментів з $IT=4$, шт.	2,8 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,6	0,770
Відношення к-сті сегментів з $IT=4$ до к-сті сегментів з $IT \geq 1$, %	41,3 $\pm$ 6,8	40,3 $\pm$ 8,6	0,928

Таким чином, за результатами МРТ-субдослідження було виявлено, що пацієнти з першим переднім своєчасно реваскуляризованим за допомогою первинного ЧКВ ГІМпST, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ (серйозного ускладнення реперфузійної терапії). Ми не виявили суттєвої різниці між групами щодо частоти розвитку МВО та кінцевого розміру зони ураження міокарда. Втім, початково більші розміри зони ризику ГІМ у хворих основної групи згодом не реалізувалися у більші розміри зони фіброзу, що може бути непрямим доказом кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату.

З 37 пацієнтів, включених у дослідження ЕхоКГ з аналізом деформації ЛШ (спекл-трекінг) проводилася у всіх пацієнтів (18 пацієнтів основної групи – підгрупа 3В та 19 пацієнтам контрольної групи – підгрупа 3Г) на першу добу ГІМ (в середньому через 19,5 $\pm$ 1,3 години від розвитку больового синдрому та через 16,6 $\pm$ 1,3 години від госпіталізації в стаціонар). На 10 добу (в середньому – 9,4 $\pm$ 0,3 дні від госпіталізації в стаціонар) ехокардіографічне дослідження з визначенням показників деформації міокарда проводили 35 хворим - 18 пацієнтам основної групи та 17 пацієнтам контрольної групи. Причинами не проведення дослідження була рання виписка пацієнта в одному випадку та технічна неможливість проведення дослідження у

іншому. На 90 добу (в середньому – $97,6 \pm 2,2$ дні від госпіталізації в стаціонар) дослідження проводили 35 хворим - 18 пацієнтам основної групи та 17 пацієнтам контрольної групи. Двоє хворих контрольної групи (підгрупа 3Г) не змогли відвідати центр для проведення візиту.

Основні початкові ехокардіографічні показники у хворих двох виділених підгруп представлені в табл. 7.11.

Таблиця 7.11

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки на першу добу
ГІМ у хворих виділених підгруп, $M \pm m$

Показник	3В підгрупа (n = 18 ос.) (кверцетин)	3Г підгрупа (n = 19 ос.) (контроль)	p
КДО, мл	$115,5 \pm 3,8$	$122,0 \pm 4,7$	0,308
КДІ, мл/м2	$57,8 \pm 1,6$	$59,9 \pm 2,1$	0,461
КСО, мл	$62,5 \pm 2,7$	$64,9 \pm 3,4$	0,592
КСІ, мл/м2	$31,2 \pm 1,1$	$31,8 \pm 1,5$	0,778
УО, мл	$53,0 \pm 1,5$	$57,0 \pm 1,6$	0,185
УІ, мл/м2	$26,6 \pm 1,0$	$28,1 \pm 1,2$	0,327
ФВ, %	$46,1 \pm 1,1$	$47,2 \pm 1,4$	0,569
ЛП, мм	$37,0 \pm 0,7$	$37,5 \pm 0,6$	0,571
МШП, мм	$11,1 \pm 0,3$	$10,9 \pm 0,3$	0,397
ЗстЛШ, мм	$10,4 \pm 0,4$	$10,3 \pm 0,3$	0,856
Е/А, ум Од.	$1,0 \pm 0,1$	$1,1 \pm 0,1$	0,602
Е/е', ум Од.	$6,7 \pm 0,4$	$6,9 \pm 0,4$	0,753
DT, мс	$184,9 \pm 10,2$	$184,1 \pm 9,1$	0,952
IVRT, мс	$102,4 \pm 4,8$	$103,8 \pm 3,7$	0,814
ЧСС, уд. за хв.	$75,6 \pm 3,1$	$74,4 \pm 3,0$	0,789
СІ, л/хв/м2	$2,0 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,1$	0,562

Хворі двох підгруп суттєво не відрізнялися за основними ехокардіографічними показниками (об'ємні характеристики, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ) на першу добу захворювання. Не було виявлено також суттєвих відмінностей між підгрупами щодо початкових показників деформації ЛШ, хоча простежувалася тенденція до кращої радіальної деформації ЛШ у хворих 3Г підгрупи (контрольна). Показник глобального радіального стрейну у підгрупі 3В склав $16,7 \pm 0,8\%$ проти $20,4 \pm 1,6\%$ в підгрупі 3Г, $p=0,051$, а показник швидкості глобального радіального стрейну у хворих 3В підгрупи $1,1 \pm 0,1$ с-1 проти $1,3 \pm 0,1$ с-1 у хворих 3Г підгрупи, $p=0,039$ (табл. 7.12).

Таблиця 7.12

Показники деформації ЛШ на першу добу ГІМ у підгрупах, $M \pm m$

Показник	3В підгрупа (n = 18 ос.)	3Г підгрупа (n = 19 ос.)	p
GLS, %	$-8,6 \pm 0,5$	$-9,0 \pm 0,5$	0,523
GLSR, с-1	$-0,5 \pm 0,1$	$-0,5 \pm 0,1$	0,871
GRS, %	$16,7 \pm 0,8$	$20,4 \pm 1,6$	0,051
GRSR, с-1	$1,1 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,1$	0,039
CS, %	$-11,9 \pm 1,3$	$-12,6 \pm 1,3$	0,721
CSR, с-1	$-0,7 \pm 0,1$	$-0,7 \pm 0,1$	0,943

Раніше було показано, що показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ корелюють з поширеністю та глибиною ураження серця при ГІМ [209]. У пацієнтів з ІХС субендокардіальні поздовжні м'язові волокна є найбільш чутливими до порушень перфузії і першими страждають в умовах ішемії [209, 357]. Скорочення серця по короткій осі здійснюється в основному за рахунок циркулярних м'язових волокон [300], які дозволяють підтримувати глобальну функцію міокарда як при початкових, так і при більш істотних порушеннях поздовжньої складової. У декількох

дослідженнях показники циркулярної та поздовжньої деформації були незалежними маркерами післяінфарктної дилатації ЛШ та асоціювалися з розвитком серцево-судинних подій – смерті та госпіталізації з приводу серцевої недостатності [95, 209, 357]. В той же час показники радіальної деформації (потовщення міокарда) в більшості досліджень у ранні строки після ГІМ не мали суттєвої прогностичної ролі як щодо подальшого ремоделювання ЛШ, так й щодо розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Вони характеризувалися також значною варіабельністю при вимірюванні різними операторами та при спостереженні у динаміці у одного й того пацієнта. Інтерпретацію показників радіального та (в меншій мірі) циркулярного стрейну ускладнює також значна трансмуральна нерівномірність лівого шлуночка - за рахунок геометричних особливостей ЛШ радіальний стрейн значно більший у внутрішніх шарах міокарда та менший – зовні [382]. Тому використання показників радіального стрейну у хворих з ГІМ має істотні обмеження обумовлені низькою прецизійністю отриманих результатів, обумовлених анатомічними особливостями ЛШ. Втім, відносно кращі початкові показники радіального стрейну у пацієнтів контрольної групи на нашу думку можуть відображати меншу зону ризику розвитку ГІМ (зону ішемії міокарда) у цих хворих, що було продемонстровано по результатам кардіо МРТ.

Динаміка основних показників деформації ЛШ у підгрупах за весь період спостереження представлена в табл. 7.13 та на рис. 7.4.

Таблиця 7.13

Динаміка показників деформації ЛШ у підгрупах в залежності від віку, $M \pm m$

Показник	ЗВ підгрупа (n = 18 ос.)					ЗГ підгрупа (n = 17 ос.)					Р між підгрупами	
	1 доба	10 доба	90 доба	р 1-10 доба	Р 1-90 доба	1 доба	10 доба	90 доба	Р 1-10 доба	Р 1-90 доба	10 доба	90 доба
GLS, %	-8,6±0,5	-9,8±0,5	-10,6±0,7	0,015	<0,001	-9,0±0,5	-10,4±0,6	-10,6±0,8	<0,001	0,003	0,482	0,995
GLSR, с-1	-0,5±0,1	-0,5±0,1	-0,5±0,1	0,096	0,055	-0,5±0,1	-0,5±0,1	-0,5±0,1	<0,001	0,010	0,384	0,755
GRS, %	16,7±0,8	17,0±1,3	17,5±1,0	0,413	0,160	20,4±1,6	21,0±1,2	17,3±1,3	0,144	0,019	0,034	0,867
GRSR, с-1	1,1±0,1	1,0±0,1	0,9±0,1	0,113	0,017	1,3±0,1	1,2±0,1	0,9±0,1	0,131	<0,001	0,045	0,990
CS, %	-11,9±1,3	-14,2±1,0	-14,1±1,2	0,020	0,027	-12,6±1,3	-14,5±1,5	-13,3±1,2	0,092	0,175	0,905	0,657
CSR, с-1	-0,7±0,1	-0,8±0,1	-0,8±0,1	0,037	0,428	-0,7±0,1	-0,9±0,1	-0,7±0,1	0,129	0,454	0,893	0,790

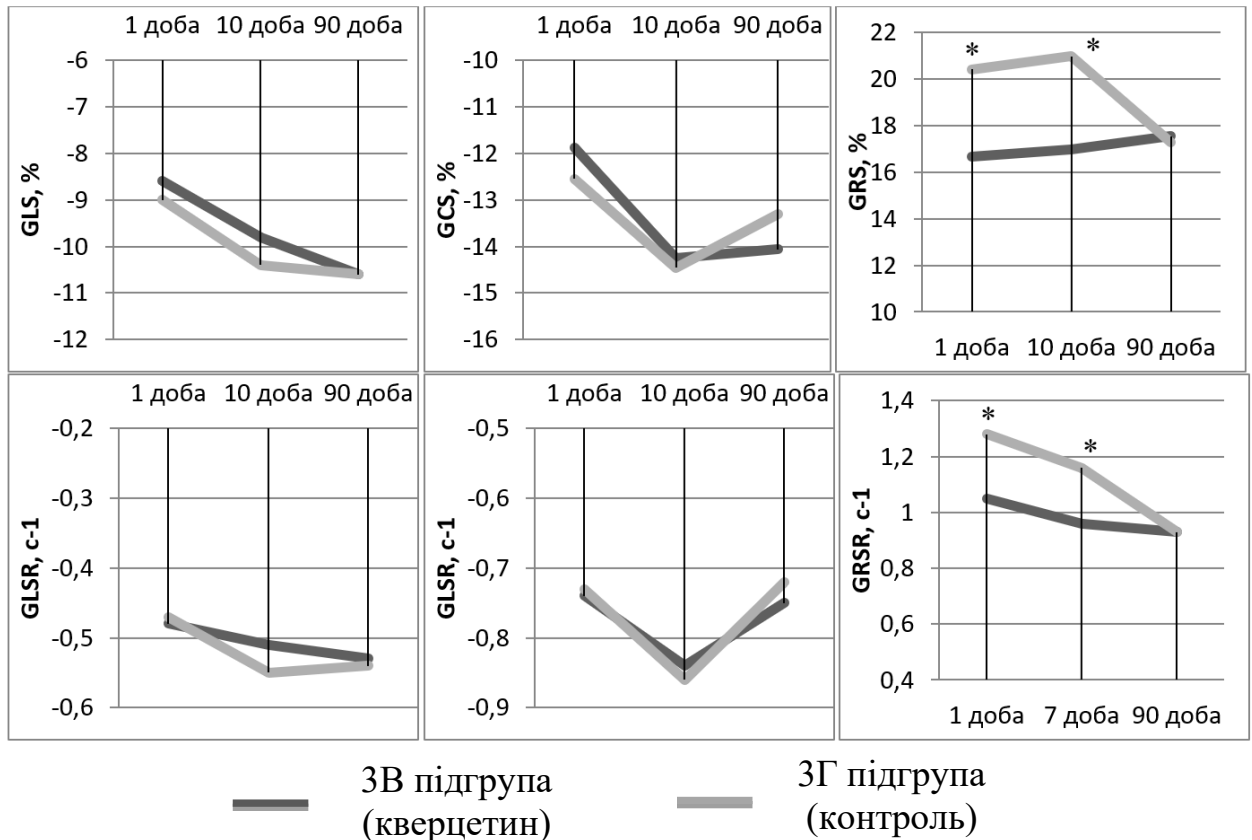


Рисунок 7.4 – Динаміка показників деформації ЛШ у підгрупах.

(* - $p < 0,05$ при порівнянні значень показника між підгрупами у відповідний термін).

Зміни показників поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ відбувалися майже паралельно у двох виділених підгрупах. Спочатку (10 доба ГІМ) відмічали суттєве покращення циркулярної складової, що свідчило про те, що на ранніх етапах після розвитку ГІМ компенсація скоротливої функції ЛШ забезпечується саме за рахунок більш глибоких циркулярних м'язових волокон, які менше страждають в умовах гострої ішемії міокарда. Згодом (90 доба ГІМ) спостерігали поступове відновлення поздовжньої складової скоротливості за рахунок покращення функції субендокардіального м'язового шару. При цьому спостерігали зменшення навантаження на більш глибокі шари міокарда, що проявлялося зменшенням величини циркулярного стрейну та його швидкості в обох підгрупах.

Показники радіального стрейну також мали тенденцію до зниження в обох підгрупах, єдиним виключенням була величина глобального радіального стрейну у пацієнтів 3В підгрупи, яка не зазнала істотних змін в процесі спостереження. Різниця між підгрупами у показниках радіального стрейну на першу добу та 10 добу поступово нівелювалася і була відсутня через 3 місяці спостереження.

Таким чином, пацієнти контрольної та основної групи суттєво не відрізнялися за основними показниками деформації міокарда ЛШ в динаміці гострого періоду інфаркту міокарда та протягом 90 днів спостереження. Відносно кращі початкові показники радіального стрейну у пацієнтів контрольної групи можуть відображати меншу зону ризику розвитку ГІМ (зону ішемії міокарда) у цих хворих, що було підтверджено за даними кардіо-MPT. Втім відсутність відмінностей у остаточних розмірах інфаркту міокарда між підгрупами призвело до нівелювання цих розбіжностей та на 90 добу будь-які значимі відмінності у показниках деформації ЛШ між групами не спостерігалися.

Висновки до розділу 7

У нашому дослідженні додаткове призначення внутрішньовенного інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину хворим на ГІМпST, яким було проведене первинне ЧКВ, позитивно впливало на функцію ендотелію та мало додаткові антиоксидантні властивості [52, 268, 335]. В групі кверцетину відмічали покращення результатів ППЗВ ($9,96 \pm 0,94$ % на 10 добу проти $6,45 \pm 1,02$ % на першу добу, $p=0,004$) за відсутності змін у контрольній групі ($8,71 \pm 0,90$ % на 10 добу проти $7,29 \pm 1,48$ % на першу добу, $p=0,324$) та зниженням середнього рівня МПО в плазмі крові ($611,7 \pm 83,3$ нг/мл на першу добу проти $382,4 \pm 65,4$ нг/мл на сьому добу, $p=0,013$) за відсутності змін у контрольній групі ($525,9 \pm 122,3$ нг/мл на першу добу проти $437,6 \pm 104,8$ нг/мл на сьому добу, $p=0,210$) [28, 267]. Додавання кверцетину до базисної терапії ГІМ не впливало на динаміку маркерів запалення. За результатами MPT-

субдослідження було виявлено, що пацієнти з першим переднім своєчасно реваскуляризованим за допомогою первинного ЧКВ ГІМпST, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10) [20].

Основні результати даного розділу висвітлено в наступних публікаціях:

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>.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Іркін 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 неотложных состояний. 2016; 1(72): 111-119.
3. Рижкова НА, Гавриленко ТИ, Пархоменко АН, Ломаковский АН, Пономарева ГВ, Лутай ЯМ, Кравченко ЛН. 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.
4. 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.
5. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обоснование и дизайн многоцентрового рандомизированного исследования ПРОТЕКТ* – изучение

ефективності і безпеки застосування кверцетину у пацієнтів з острим інфарктом міокарда. Укр. кардіол. журн. 2016; 3: 31-36.

6. Лутай Я.М., Рыжкова Н.А., Гавриленко Т.И. Уровень мієлопероксидази і ступінь порушень функції ендотелію в перші сутки острого інфаркту міокарда. Укр. кардіол. журн. 2016; (Додаток 3, Матеріали XVII Нац. конгр. кардіологів України; 2016 Верес 21-23; Київ):139-140.

7. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Рыжкова 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.

8. Parkhomenko A., Lutay Ia., Irkin O., Stepura A., Beliy 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.

9. 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.

10. Lutay Ia., Parkhomenko A., Gavrylenko T., Ryzhkova N., Stepura A., Beliy 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.

11. Гавриленко Т.І., Рыжкова 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.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дисертаційна робота присвячена оптимізації лікування хворих на ГІМ шляхом розробки нових підходів до медикаментозної терапії на базі вивчення особливостей ендотелійзалежної судинної реактивності та її ролі у розвитку ускладнень реперфузійної терапії.

Основними критеріями включення у дослідження були: гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі (ЕКГ) протягом перших 6 - 12 годин від розвитку симптомів захворювання або ГІМ без елевації сегмента ST у перші 24 години від дестабілізації стану, вік хворих від 18 років. В дослідження не включали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, набряком легень, клапанними вадами, які потребували хірургічного втручання, декомпенсованим цукровим діабетом, вираженою нирковою і печінковою недостатністю або важкою супутньою патологією. Не включали також хворих, яким було неможливо припинити внутрішньовенне введення нітратів мінімум за 4 години, або відмінити пероральний прийом нітропрепаратів мінімум за добу до проведення проби з реактивною гіперемією.

Обстежено 817 пацієнтів з ГІМ. Дослідження можна поділити на декілька етапів. На першому - обстежено 325 хворих на ГІМ (212 пацієнтів - з елевацією сегмента ST та 113 пацієнтів - без елевації сегмента ST), у яких проведена оцінка трьох поліморфізмів ($T^{-786} \rightarrow C$ поліморфізм промотору, $G^{894} \rightarrow T$ поліморфізм 7-го екзону та 4a/4b поліморфізм 4-го інтрону) гена eNOS з визначенням їх частоти, патогенетичного та прогностичного значення, а також впливу на ефективність терапії, що проводилася. На другому етапі обстежено 492 хворих на ГІМ (468 ГІМпST та 24 хворих на ГІМбпST), яким проводили оцінку ендотелійзалежної судинної реактивності для визначення її ролі у розвитку ГІМ та його ускладнень, включаючи синдром невідновленого кровотоку (no-reflow) та реперфузійне ушкодження міокарда, та розробки нових підходів до їх попередження та лікування.

Окрім проведення проби з потік - залежною вазодилатацією (ППЗВ) в динаміці спостереження, визначали лабораторні маркери ендотеліальної дисфункції (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)) та прооксидантного стресу (мієлопероксидаза (МПО)). Розвиток синдрому невідновленого кровотоку діагностували по даним додаткового аналізу коронароангіографії з оцінкою міокардіальної перфузії за шкалою MBG та по даним магнітно-резонансної томографії (МРТ). Наявність ІМГ підтверджували на 3-4 добу ГІМ по даним кардіо-МРТ (T2 зважені зображення). Остаточні розміри ураження міокарда оцінювали на підставі серійного визначення МВ-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. Об'ємні та лінійні характеристики серця, показники систолічної та діастолічної функції ЛШ у динаміці спостереження, а також розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ оцінювали на підставі проведення ЕхоКГ з доплерографією. Показники деформації ЛШ оцінювали на підставі проведення спекл-трекінг ЕхоКГ.

На першому етапі генотипування хворих на ГІМ за трьома сайтами гена eNOS та порівняння отриманих даних із результатами в контрольній групі дозволило встановити достовірні відмінності тільки по відношенню до поліморфізму промотору (співвідношення нормальних гомозигот, гетерозигот і рідких гомозигот при аналізі T⁻⁷⁸⁶→C поліморфізму промотору склало 42,5%, 41,2% і 16,3% проти 48,2%, 45,8% і 6,0% в контрольній групі; P=0.001 за χ^2 -критерієм. Гомозигот з патологічним C/C генотипом серед хворих на ГІМбпST виявляли в 3,5 рази частіше, ніж в групі контролю (22,2% проти 6,0% відповідно, p<0,01), і в 2 рази частіше ніж серед хворих на ГІМпST (22,2% проти 13,2% відповідно, p<0,05). Наявність мінорного С-алеля (генотипи T/C або C/C) значно частіше виявляли серед чоловіків з

ГІМбпСТ віком до 55 років (з передчасним розвитком ІХС), аніж у хворих більш похилого віку (77,8 % серед хворих до 55 років проти 51,9 % серед хворих 55 років і більше відповідно, $p<0,01$).

Пацієнти з наявністю мінорного С-алеля в генотипі (Т/С та С/С генотипи) мали значно гірший приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ як на першу ($5,1\pm0,8$ % у хворих з Т/С та С/С генотипами проти $6,9\pm0,6$ % у хворих з Т/Т генотипом, $p<0,05$), так і на десяту добу ГІМ ($7,2\pm0,6$ % у хворих з Т/С та С/С генотипами проти $8,9\pm0,5$ % у хворих з Т/Т генотипом, $p<0,05$). За відсутності суттєвої різниці у рівнях ФВБ в плазмі крові хворих в залежності від генотипу промотору гена eNOS на першу добу ГІМ, на 7-у добу рівень ФВБ у хворих з Т/Т генотипом становив $142,3\pm10,0$ МО/дл проти $196,3\pm10,2$ МО/дл у хворих з Т/С та С/С генотипами відповідно, $p<0,01$. Відмінностей у рівнях та направленостях змін ІЛ-6 та СРБ у хворих з різними варіантами генотипу промотору гена eNOS під час лікування не відмічалось. Рівень pCD40L був значно вищим у хворих з наявністю С-алеля в генотипі протягом всього госпітального періоду захворювання (на першу добу - $1,4\pm0,2$ в групі з Т/Т генотипом проти $2,4\pm0,5$ в групі з наявністю С-алеля в генотипі відповідно, $p<0,05$; на сьому добу - $1,9\pm0,4$ в групі з Т/Т генотипом проти $3,4\pm0,5$ в групі з наявністю С-алеля в генотипі відповідно, $p<0,05$).

Наявність патологічного С алеля в генотипі пацієнтів з ГІМбпСТ не впливала на частоту розвитку основних ускладнень госпітального періоду захворювання ($p>0,05$), але асоціювалася з більшою частотою несприятливих подій комбінованої кінцевої точки (смерть/нефатальний ІМ/госпіталізація з приводу НС/реваскуляризація) протягом 12 місяців спостереження, особливо серед курців ($P=0,042$). У пацієнтів з ГІМпСТ поліморфізм $T^{-786}\rightarrow C$ промотору гена eNOS асоціювався із достовірним збільшенням частоти реєстрації ранньої післяінфарктної стенокардії та ознак ГЛШН протягом госпітального періоду. Аналіз комбінованої кінцевої точки (смерть/нефатальний ІМ/інсульт/реваскуляризація) виявив, що у хворих з

C/C генотипом промотору частота виникнення несприятливих подій протягом 3 років спостереження була значно вищою, ніж у хворих двох інших груп.

Таким чином, у третьому розділі виявили, що мінорний генотип -786CC промотору гена eNOS зустрічається у 6,0 % здорових донорів в Україні, що достовірно більше, ніж у японській популяції, і менше, ніж у західних європейців (італійців, англійців, іспанців, французів), білих північно-американців, австралійців та канадців. Генотип -786CC промотору гена eNOS приблизно в 3 рази частіше зустрічається серед хворих на ГІМ, ніж у здорових осіб, що вказує на можливість патогенетичного значення даного поліморфізму у розвитку гострих форм ІХС, особливо у чоловіків до 55 років. Пацієнти з наявністю мінорного С-алеля в генотипі мали гірші показники ППЗВ, вищий рівень ФВБ та pCD40L протягом госпітального періоду ГІМ. Наявність поліморфізму T⁻⁷⁸⁶→C промотору гена eNOS асоціювалася з несприятливим перебігом госпітального та постгоспітального періодів захворювання, як у хворих з ГІМпST, так й серед пацієнтів без елевації ST.

При аналізі 97 пацієнтів з ГІМпST, яким проводили ТЛТ стрептокіназою, виявлено, що за неінвазійними критеріями (аналіз кривої вимивання МВ-КФК, ЕКГ та клінічні критерії) – 786ТТ генотип промотору гена eNOS асоціювався з більш частим відкриттям ІОКА. В перші 12 годин від початку больового синдрому пік МВ КФК був досягнутий у 30 (69,8%) хворих з -786ТТ генотипом, 18 (41,9%) хворих з -786ТС генотипом та у 4 (36,4%) хворих з -786СС генотипом ($p < 0,01$, при порівнянні хворих з ТТ генотипом проти хворих з поліморфізмом промотору гена eNOS). При цьому середній час досягнення піку МВ-КФК у хворих з -786ТТ генотипом становив $12,57 \pm 1,14$ год. проти $14,80 \pm 1,36$ год. у хворих з поліморфізмом ($p < 0,05$), а середній час нормалізації гіперферментемії - $44,43 \pm 4,73$ год. у хворих з -786ТТ генотипом проти $52,00 \pm 3,89$ год. у пацієнтів з -786ТС та -786СС генотипами відповідно, $p < 0,05$. Зниження сегменту ST на $\geq 50\%$ у

межах 3 годин від початку ТЛТ спостерігали у 65,1 % пацієнтів з Т/Т генотипом проти 42,6 % хворих з Т/С або С/С генотипами, $p < 0,05$. Пацієнти з -786ТТ генотипом також характеризувалися кращим перебігом госпітального періоду захворювання.

Для оцінки ефективності статинотерапії в залежності від поліморфізму Т⁻⁷⁸⁶→С промотору гена eNOS з 212 хворих на ГІМпСТ було відібрано 65 пацієнтів, які отримували помірну терапію статинами (сімвастатин 40 мг або аторвастатин 20 мг) з першої доби госпіталізації та 92 пацієнти, які не отримували статини протягом всього госпітального періоду захворювання. Вже на 10-у добу спостереження лікування статинами призвело до достовірного зниження рівня загального холестерину з $5,94 \pm 0,21$ до $4,89 \pm 0,18$ ммоль/л ($p < 0,01$) і ХС ЛПНЩ з $3,98 \pm 0,19$ до $2,90 \pm 0,17$ ммоль/л ($p < 0,01$), при відсутності динаміки в групі контролю. Динаміка показників ліпідного спектру крові на фоні прийому статинів не відрізнялася у хворих з різними варіантами генотипу eNOS ($p > 0,05$). Статини позитивно впливали на функцію ендотелію, як у пацієнтів з Т/Т генотипом, так і у пацієнтів з поліморфізмом промотору гена eNOS. Відносне покращення результатів ППЗВ в динаміці госпітального періоду ГІМ не залежно від генотипу та було майже вдвічі більшим у пацієнтів, які приймали помірні дози статинів, ніж в контрольній групі. У пацієнтів з поліморфізмом гена eNOS, що не отримували статини, покращення результатів ППЗВ протягом 10 днів не відмічали ($5,8 \pm 0,7\%$ на першу добу проти $7,1 \pm 0,6\%$ на десяту добу, $p > 0,1$). Пацієнти 786ТТ варіантом генотипу, яким призначали статини мали суттєво меншу частоту розвитку гострої серцевої недостатності та ішемічних ускладнень (постінфарктна стенокардія та розвиток ре-інфаркту міокарда) протягом госпітального періоду ГІМ. Ускладнення госпітального перебігу ГІМ (смерть/ нефатальний ІМ/ гостре порушення мозкового кровообігу) найчастіше виникали у хворих з поліморфізмом гена eNOS, які не отримували статини в стаціонарі.

У четвертому розділі нами вперше (за даними доступної літератури) було проведено фармако-генетичну оцінку ефективності ТЛТ та терапії статинами у хворих з ГІМ в залежності від генотипу промотору гена eNOS. У хворих з ГІМпST було виявлено, що -786TT генотип промотору гена eNOS асоціюється з більш частим відкриттям ІОКА при проведенні ТЛТ, що можна пояснити антитромботичними та профібринолітичними властивостями NO. Поліморфізм промотору не впливав на ефективність статинів щодо зниження рівня ліпідів крові та покращення функції ендотелію після ГІМ. Втім, помірна терапія статинами покращувала перебіг госпітального періоду захворювання тільки у пацієнтів з Т/Т генотипом та майже не впливала на розвиток ускладнень у пацієнтів з поліморфізмом. Відомо, що у пацієнтів з ГІМ важливо швидко реалізувати додаткові функції статинів, коли ще не відбулося пошкодження міокарда в умовах ішемії/реперфузії, а подальший перебіг захворювання суттєво залежить від розміру інфаркту міокарда. Отримані дані свідчать про наявність певної «клінічної статинорезистентності» у хворих з поліморфізмом eNOS. Зважаючи на те, що кількість хворих з -786TC та -786CC генотипами є досить великою (57,3% у нашому дослідженні) отримані дані можуть частково пояснювати неефективність помірних доз статинів при ГКС у ряді багатоцентрових клінічних дослідженнях у хворих з ГКС (дослідження AtoZ для симвастатину, PROVE IT для правастатину та ін.). Можливість подолання цієї резистентності на фоні високоінтенсивної ГЛТ потребує подальшого вивчення.

На наступному етапі роботи (п'ятий розділ) при обстеженні 151 хворого з ГІМпST (друга група) було виявлено, що ці пацієнти характеризувалися початково низьким приростом діаметра плечової артерії при проведенні ППЗВ з наступним покращенням результатів проби на фоні сучасного лікування ($6,41 \pm 0,53\%$ на першу добу ГІМ проти $8,25 \pm 0,49$ на десятую 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 коронароангіографії. Втім, пацієнти з ГІМ та ШКФ ≥ 90 мл/хв/м² при поступленні в стаціонар мали кращий приріст діаметра плечової артерії у відповідь на проведення ППЗВ, ніж пацієнти з дисфункцією нирок ($6,81 \pm 1,00$ % - у пацієнтів зі ШКФ ≥ 90 мл/хв/м² проти $4,18 \pm 1,02$ % - у пацієнтів зі ШКФ 60-89 мл/хв/м² ($p < 0,05$) та проти $5,09 \pm 1,19$ % у пацієнтів зі ШКФ < 60 мл/хв/м² ($p < 0,05$)). Персистуюча дисфункція ендотелію (збереження низького приросту при проведенні ППЗВ на 10-ту добу ГІМ) асоціювалася з погіршенням функції нирок (зниження ШКФ на $\geq 20\%$) у хворих на ГІМ незалежно від початкової ШКФ.

Виявлено також, що у хворих молодого віку ≤ 45 років початкові результати проби були значно гіршими, ніж у старших пацієнтів. Значення ЕД у розвитку ГІМ у молодих хворих було показано і раніше [117]. В нашому дослідженні ми не тільки підтвердили цей факт, але й показали швидке відновлення функції ендотелію у молодих пацієнтів на фоні сучасної терапії, що, по-перше, підтверджує оборотність цих змін, а, по друге, вказує на ефективність терапії у їх усуненні, що може бути використано для профілактики ГКС у молодих пацієнтів з категорії високого ризику.

Пацієнти другої групи (151 пацієнт з ГІМпST) були поділені в залежності від результатів ППЗВ на першу добу ГІМ. 2А підгрупу склали 86 хворих із приростом діаметра плечової артерії ≥ 5 %, 2Б підгрупу – 65 хворих з приростом < 5 %. Серед пацієнтів 2Б підгрупи була також виділена підгрупа 2В (24 пацієнти) з парадоксальною реакцією при проведенні проби (приріст ≤ 0). Пацієнти з ППЗВ < 5 % на першу добу мали більшу кількість госпітальних ускладнень, гірші показники поздовжньої та циркулярної деформації ЛШ та частіший розвиток ранньої ПІД ЛШ (46,4 % проти 22,5 %, $p = 0,038$). Найбільша кількість ускладнень спостерігалася серед пацієнтів 2В підгрупи, які мали парадоксальну реакцію при проведенні ППЗВ на першу добу ГІМ. Таким чином, пацієнти з ГІМ та кращою функцією ендотелію мали меншу кількість ускладнень, але в першу чергу не ускладнень ішемічного

характеру (що було б очікуваним), але за рахунок попередження ускладнень гемодинамічного характеру (розвиток гострої серцевої недостатності, показники систолічної функції ЛШ, ПД ЛШ). Пошук можливих причин таких розбіжностей виявив, що в 2А підгрупі було значно більше хворих з ознаками спонтанної реканалізації ІОКА за неінвазивними ознаками (18,60 % проти 7,69 %, $p=0,048$) та повним відновленням перфузії міокарда (MBG 3) після первинного ЧКВ (83,7 % проти 66,7 %, $p=0,047$). Таким чином, причиною попередження гемодинамічних ускладнень у пацієнтів з відносно збереженою функцією ендотелію може бути зменшення зони пошкодження міокарда на фоні частішої спонтанної реканалізації ІОКА та рідшої реєстрації розвитку синдрому no-reflow. Підтвердженням цієї гіпотези стало виявлення кращих показники ППЗВ на першу добу ГІМпСТ у пацієнтів зі спонтанною реканалізацією (TIMI 2-3 до ЧКВ) ІОКА за даними коронароангіографії ($8,76 \pm 1,73$ % проти $5,21 \pm 0,83$ % відповідно, $p = 0,045$), а також у пацієнтів з повним відновленням (MBG 3) мікроциркуляторної перфузії після первинного ЧКВ ($7,15 \pm 1,00$ % при MBG3 проти $3,36 \pm 0,96$ % при MBG 1 - 2, $p = 0,039$).

Отримані дані дозволили нам переглянути концепцію розвитку синдрому невідновленого кровотоку та значення порушення ендотеліальної функції у цьому процесі. Вважається, що припинення кровотоку в ІОКА призводить спочатку до ішемічного та потім, після відновлення її прохідності, і до реперфузійного ушкодження на рівні мікроциркуляції, що доповнюється емболізацією артеріол та капілярів уламками зруйнованого у магістральній артерії тромбу. Втім дисфункція мікроциркуляції спостерігається не тільки в ІОКА. Це було підтверджено у ряді клінічних досліджень, при цьому порушення мікроциркуляції виявляли як в уражених атеросклерозом артеріях (не ІОКА), так і в артеріях без стенотичного ураження [136, 316]. Більш того порушення на рівні мікроциркуляції іноді самі стають причиною ГКС за відсутності значимого атеросклеротичного ураження [240, 249]. Велике значення у розвитку мікроциркуляторних

порушень має ЕД. Була показана кореляція між показниками ППЗВ та станом мікроциркуляції, який визначався на підставі оцінки індексу реактивної гіперемії [391], особливо значимою ця кореляція була у пацієнтів з ППЗВ < 6 %. Ендотелій-залежна вазодилатація також суттєво не відрізнялася у пацієнтів з ГКС без елевачії сегмента ST, у яких виявляли або не виявляли гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій [240]. Наші дані також підтверджують те, що порушення міокардіальної мікроциркуляції, обумовлені в тому числі ЕД, можуть передувати дестабілізації АВ і розвитку атеротромбозу та мають суттєву роль як у патогенезі ГКС, так і у розвитку синдрому no-reflow [22, 270]. На користь важливості ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку свідчить також ефективність ДІК у його попередженні. При чому, прогностичне значення проби з реактивною гіперемією на плечовій артерії та ефективність ДІК вказують на системний характер ендотеліальних порушень у пацієнтів з ГІМ.

Цікаві дані були також отримані при більш детальному аналізі результатів спекл-трекінг ЕхоКГ, яка проводилася у пацієнтів другої групи (п'ятий розділ). Визначення показників циркулярної деформації ЛШ в перші години після госпіталізації з приводу ГІМпST може бути використано для виявлення пацієнтів з високим ризиком подальшого розвитку ПІД дилатації ЛШ ($CS > (-11\%)$ в 1-у добу ГІМ – передбачав розвиток ПІД зі специфічність 73,1% і чутливість 78,3%, $p < 0,001$). Показники поздовжньої деформації на першу добу ГІМ передбачали високу ймовірність розвитку гострої серцевої недостатності в госпітальному періоді захворювання при значеннях глобальної поздовжньої деформації $> (-8,4\%)$ (специфічність - 80,6%, чутливість - 75,0%, $p < 0,01$) та швидкості глобальної поздовжньої деформації $> (-0,43\text{с}^{-1})$ (специфічність - 80,6% та чутливість - 87,5% для GLSR, $p < 0,01$). Аналіз доступної літератури показав, що наше дослідження є першим, в якому оцінювався значення показників поздовжньої, циркулярної і радіальної деформації для розвитку ранньої постінфарктної дилатації ЛШ. На відміну від попередніх досліджень ми включали хворих тільки з першим ГІМ

(для попередження впливу раніше перенесеного ГІМ на результати дослідження), незалежно від переважної локалізації ураження, статі і віку хворого. Передбачається, що збільшення сферичності ЛШ в процесі його ремоделювання, є результатом нездатності міокарда долати підвищену напругу на стінку ЛШ по короткій осі [92]. Саме циркулярна складова відіграє ключову роль у підтримці правильної геометрії ЛШ і визначає його стійкість до навантажень на ранніх стадіях серцевої недостатності. Прогресуюче погіршення циркулярної функції сприяє подальшому збільшенню порожнини ЛШ і прогресуванню симптомів серцевої недостатності [194, 196]. У нашому дослідженні саме циркулярна деформація ЛШ з'явилася визначальною для розвитку раннього постінфарктного ремоделювання в умовах сучасного лікування ГІМ. Отримані результати мають суттєву практичну значимість так як допомагають вже на першу добу ГІМ визначити категорію хворих з ГІМпST, які будуть мати ускладнення протягом госпітального періоду захворювання та схильні до розвитку патологічного ремоделювання ЛШ.

На наступному етапі проведена оцінка ЕД у розвитку одного з крайніх проявів реперфузійного пошкодження міокарда – інтраміокардіальної геморагії. Для виявлення ІМГ була сформована 3 група хворих, яка складалася з невеликої кількості (37 пацієнтів), але дуже ретельно відібраних пацієнтів з гострим першим переднім ГІМпST, у яких була проведена реваскуляризація протягом перших 6 годин від розвитку ГІМ. Для остаточного аналізу з 37 було відібрано 24 пацієнти, яким двічі (на 3-4 добу та через 3 міс. від розвитку ГІМ) проводили кардіо-МРТ. Середній вік пацієнтів - $51,8 \pm 1,7$ років, більшість були чоловічої статі (87,5%). Супутня АГ виявлялася у 11 (45,0%), цукровий діабет – у 3 (12,5%), 16 (66,7%) пацієнтів активно палили на момент включення. Пацієнти госпіталізувалися в середньому через $2,8 \pm 0,4$ год. від розвитку симптомів захворювання, всім пацієнтам було проведене первинне ЧКВ та встановлений стент в ПМШГ ЛКА, яка була ІЮКА. Ознаки ІМГ при проведенні кардіо-МРТ виявили у 9 з

24 хворих, що склало 37,5%. Хворі з ІМГ суттєво не відрізнялися від загальної групи за основними клініко-анамнестичними характеристиками. 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 – 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 ГІМ у пацієнтів з ІМГ становив $(3,5 \pm 0,8) \%$ та $(6,4 \pm 1,2) \%$ – у хворих без ознак ІМГ ($p=0,112$). Приріст діаметра плечової артерії $\leq 4,9 \%$ при проведенні ППЗВ свідчив про схильність до розвитку ІМГ (ВР 3,5; 95 % ДІ 1,0–13,5). Середній приріст діаметра плечової артерії у відповідь на ППЗВ у пацієнтів з ознаками ІМГ на 10 добу становив $(5,7 \pm 1,5) \%$ та $(10,4 \pm 1,8) \%$ – у хворих без ІМГ ($p=0,033$). Розвиток ІМГ асоціювався зі значно більшою масою некротизованого міокарда за даними серійного визначення МВ-фракції КФК у сироватці крові ($15230,4 \pm 1705,1$ г/екв. проти $7099,3 \pm 1642,7$ г/екв., $p=0,003$) та за даними кардіо-MPT з гадолінієвим контрастуванням через 3 міс. після розвитку ГІМ (середній індекс трансмуральності $1,4 \pm 0,1$ у хворих з ІМГ проти $1,1 \pm 0,1$ без ІМГ відповідно, $p=0,043$). При цьому при однаковій кількості уражених сегментів, інфаркт міокарда у пацієнтів з ІМГ характеризувався значно більшою глибиною (кількість сегментів з трансмуральним накопиченням контрасту $4,4 \pm 0,7$ у хворих з ІМГ проти $2,0 \pm 0,5$ без ІМГ відповідно, $p=0,030$). За результатами ЕхоКГ через 3 міс спостереження ризик розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ (збільшення КДІ на $\geq 20\%$) у пацієнтів з ІМГ був в 5 разів вищий, ніж у хворих без ІМГ (ВР 5,0; 95% ДІ 1,3-19,7), при цьому глобальна поздовжня деформація ЛШ у пацієнтів з ознаками ІМГ була значно гірше, ніж у пацієнтів без ІМГ ($-8,7 \pm 0,7$) у хворих з ІМГ проти $(-11,0 \pm 1,0)$ у пацієнтів без ІМГ, $p=0,039$). Таким чином, ЕД була також суттєвим фактором ризику ІМГ, що підтверджує її значення для розвитку реперфузійних ускладнень. Отримані дані відкрили новий напрямок для пошуку методів профілактики

синдрому no-reflow та реперфузійного пошкодження міокарда серед засобів, які позитивно впливають на функцію ендотелію. Саме цьому були присвячені два останніх розділи дисертаційної роботи.

У шостому розділі дослідження тестували безпечність та ефективність різних режимів ГЛТ, їх вплив на функцію ендотелію та можливість попередження синдрому невідновленого кровотоку на фоні їх застосування перед реваскуляризацією міокарда. Для цього спочатку була проспективно обстежена четверта група хворих - 70 пацієнтів з ГІМ (24 пацієнти без елевації ST та 46 пацієнтів з елевацією ST). В результаті було продемонстровано, що низькодозова комбінована ліпідзнижуюча терапія (Аторвастатин 10 мг/ Езетиміб 10 мг) та Аторвастатин у дозі 40 мг були безпечними у ранні строки ГІМ, однак обидва тестованих режими дозволили досягти зниження ХСЛПНЩ $< 1,8$ ммоль/л - менш ніж у третини пацієнтів. При цьому комбінація А10/Ез10 мала порівняний з А40 протизапальний ефект та переваги перед монотерапією за впливом на функцію ендотелію. Підтвердивши безпечність раннього призначення ГЛТ та її ефективність для корекції ЕД, наступним кроком була обстежена п'ята група – 140 пацієнтів з ГІМпST, яким було проведене первинне ЧКВ. Основною метою формування цієї групи була оцінка впливу раннього призначення (до реваскуляризації міокарда) ГЛТ на розвиток синдрому no-reflow. 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 гіполіпідемічних препаратів при госпіталізації, в середньому за $38,4 \pm 20,2$ хв. до проведення коронароангіографії. Включені хворі були переважно чоловічої статі (84,2%), середній вік – $55,8 \pm 1,6$ років, більшість мали надмірну вагу (середній ІМТ -

28,4±0,6 кг/м²). Супутня АГ діагностувалася у 65,7% хворих, цукровий діабет – 10%, ГІМ в анамнезі мали 11 (7,8%), стабільну стенокардію – 34 (24,3%), хронічну серцеву недостатність – 10 (7,1%) хворих. Підгрупи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками.

Зважаючи на динаміку рівня ХС ЛПНЩ підгрупи 5А (А10/Е310) та 5Б (А40) були об'єднані в підгрупу гіполіпідемічної терапії помірної інтенсивності (зниження ХСЛПНЩ < 50%), в той же час зниження ХСЛПНЩ в підгрупах 5В (А80) та 5Г (А40/Е310) відповідало критеріям високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (зниження ХСЛПНЩ > 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 ХСЛПНЩ < 1,4 ммоль/л спостерігалось тільки у 43 (30,7%) пацієнтів, частіше при використанні високоінтенсивної комбінованої терапії А40/Е310 в 5Г підгрупі – 25 (57,1%) хворих. В інших підгрупах ХСЛПНЩ < 1,4 ммоль/л досягли у 4 (15,4%) хворих 5А підгрупи (А10/Е310), 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). Різниці у результатах ППЗВ між підгрупами на першу, 10-ту та 90 добу спостереження не відмічали. Швидкість відновлення ендотеліальної функції за результатами ППЗВ була пов'язана з досягненням цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу. Відносний приріст діаметра плечової артерії (відношення показника до початкового значення) був достовірно кращим у хворих з досягненням цільових рівнів ХСЛПНЩ на фоні ГЛТ.

По даним коронароангіографії у більшості пацієнтів п'ятої групи виявляли або повну оклюзію (ТІМІ-0) коронарної артерії (81 (57,9%) пацієнтів), або суттєве порушення (ТІМІ-1) протікання контрасту без ознак міокардіальної перфузії (42 (30,0%) хворих). Різниці між підгрупами щодо початкової оцінки стану епікардіального кровотоку не було. Після стентування у більшості пацієнтів вдалося досягти повної (ТІМІ-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 гіполіпідемічну терапію (TIMI-3 досягнуто у 22% пацієнтів на фоні терапії помірної інтенсивності та 57,8% хворих на фоні високоінтенсивної терапії, $p < 0,001$). Досягнення міокардіальної перфузії на рівні MBG 2-3 після проведення первинного ЧКВ спостерігали у 26 (52,0%) пацієнтів, яким призначали ГЛТ помірної інтенсивності, та у 68 (75,6%) пацієнтів, яким призначали високоінтенсивну терапію ($p < 0,01$). Навпаки, у хворих, які приймали терапію помірної інтенсивності, частіше виявляли відсутність контрасту в капілярній зоні цільового міокарду (MBG 0) – 14 (28,0 %) хворих на фоні терапії помірної інтенсивності проти 10 (11,1 %) хворих на фоні інтенсивної ГЛТ. Таким чином, прийом високоінтенсивної ГЛТ асоціювався з суттєво кращим відновленням міокардіальної перфузії при подібному відновленні епікардіального кровотоку (TIMI 2-3) у порівнянні з терапією помірної інтенсивності.

За результатами нашого дослідження виявлено, що порушення ендотеліальної функції має суттєве значення для розвитку синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного пошкодження міокарда у пацієнтів з ГІМпST, яким проводили реваскуляризацію міокарда методом первинної ангіопластики. Призначення високоінтенсивної ГЛТ до проведення ургентної реваскуляризації мало позитивний вплив на функцію ендотелію, маркери системного запалення та дозволяло знизити вірогідність розвитку синдрому no-reflow у обстеженої категорії хворих. Отримані дані не тільки відкривають нові підходи до попередження ускладнень реперфузійної терапії, але й опосередковано підтверджують роль ЕД у розвитку синдрому невідновленого кровотоку.

Метою сьомого розділу дослідження була оцінка впливу внутрішньовенного кверцетину на функцію ендотелію, рівень маркерів системного запалення, а також вивчення можливостей препарату щодо попередження розвитку реперфузійного пошкодження міокарда та ІМГ. Для

цього проспективно обстежена шоста група хворих - 94 пацієнти, які випадковим методом були розподілені у співвідношенні 2:1 на дві підгрупи: підгрупа 6А - 60 хворих, які додатково до базисної терапії ГІМ 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, $p=0,654$), однак на 10 добу відмічене суттєве збільшення приросту діаметра плечової артерії при ППЗВ в групі кверцетину ($9,96 \pm 0,94\%$ на 10 добу проти $6,45 \pm 1,02\%$ на першу добу відповідно, $p=0,004$) та відсутність 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. Суттєвої різниці між показниками на 1-у чи 7-у добу ГІМ між групами не спостерігали ($p>0,05$). Рівень фактору росту ендотелію судин (VEGF) на першу добу суттєво не відрізнявся у виділених групах ($149,3 \pm 47,2$ пг/мл у 6А підгрупі проти $134,1 \pm 50,6$ пг/мл у 6Б підгрупі, $p=0,832$). В динаміці спостереження відмічене суттєве підвищення рівня VEGF на сьому добу у групі кверцетину за відсутності суттєвих змін цього фактору у контрольній групі. 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, $p=0,022$). Підвищення VEGF на 7-му добу ГІМ на фоні терапії кверцетином розцінювали як позитивний наслідок терапії, що сприяло неореваскуляризації та покращенню репарації міокарда після перенесеного ГІМ. Терапія кверцетином не впливала на динаміку рівня СРБ, розчинного CD40L та Е-селектину. Вміст МПО у венозній крові хворих на ГІМ на першу добу був значно вищий ніж у хворих зі стабільною

стенокардією ((606,0±59,3) у хворих на ГІМ проти (218,4±30,9) нг/мл у хворих зі стабільною ІХС відповідно, $p<0,05$) або у групі контролю ((606,0±59,3) у хворих на ГІМ проти (74,5±16,3) нг/мл у умовно здорових донорів відповідно, $p<0,05$). 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 з першої до десятої доби асоціювалося з покращенням, а відсутність змін чи збільшення вмісту цього ферменту – з погіршенням функції ендотелію за результатами ППЗВ в динаміці спостереження. Додавання кверцетину до базисної терапії ГІМ супроводжувалося значним зниженням середнього рівня МПО в плазмі крові на десяту добу (у підгрупі 6А (611,7±83,3) нг/мл на першу добу проти (382,4±65,4) нг/мл на сьому добу, $p=0,013$) лікування, в той же час у хворих контрольної групи значного зниження рівня МПО не спостерігалось ((525,9±122,3) нг/мл на першу добу проти (437,6±104,8) нг/мл на сьому добу, $p=0,210$). Детальний аналіз динаміки рівня МПО на фоні прийому кверцетину виявив, що направленість його змін залежала від початкового рівня ферменту. У пацієнтів з початковим рівнем МПО в плазмі крові (<120 нг/мл – верхня межа норми) в динаміці лікування спостерігалася тенденція до збільшення даного показника ((90,6±6,5) нг/мл на першу добу проти (287,8±82,6) нг/мл на десяту добу, $p=0,061$); у пацієнтів з помірно-підвищеним або високим початковим рівнем, навпаки, реєстрували зниження рівня ферменту ((738,1±91,4) нг/мл на першу добу проти (405,3±78,8) нг/мл на десяту добу, $p=0,002$), але тільки у приблизно третини хворих показник знижувався до нормальних значень. 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 первинного ЧКВ ГІМпST, які додатково до стандартного лікування отримували терапію внутрішньовенним кверцетином мали значно меншу ймовірність розвитку ІМГ (ВР 0,21; 95 % ДІ 0,03-1,10). Ми не виявили суттєвої різниці між підгрупами щодо частоти розвитку МВО та кінцевого розміру зони ураження міокарда. Втім, початково більші розміри зони ризику ГІМ у хворих основної групи згодом не реалізувалися у більші розміри зони фіброзу, що може бути непрямим доказом кардіопротекторних властивостей досліджуваного препарату

Отримані результати свідчать, що порушення ендотелійзалежної судинної реактивності відіграють суттєву роль у розвитку ГІМ, а також є передумовою розвитку ускладнень реперфузійної терапії – синдрому невідновленого кровотоку та реперфузійного ушкодження міокарда. Запропоновані на патогенетичній основі (через вплив на функцію ендотелію) методи попередження та лікування реваскуляризаційних ускладнень дозволили суттєво знизити частоту їх розвитку та попередити післяінфарктну дилатацію та дисфункцію ЛШ, які лежать в основі розвитку хронічної серцевої недостатності після ГІМ.

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 міокардіальної 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 ГІМпST -786TT генотип промотору гена eNOS асоціюється з більш частим відкриттям ІОКА при проведенні тромболітичної терапії стрептокіназою (69,8 % - T/T генотип проти 40,7 % - T/C+C/C генотипи, $p<0,01$).

4. Призначення помірних доз статинів з першої доби ГІМпST впливає на динаміку ліпідного спектру крові та покращує результати ППЗВ (на 42,9 % - T/T генотип та 38,5 % - T/C+C/C генотипи на фоні статинотерапії проти 24,3 % - T/T генотип та 22,4 % - T/C+C/C генотипи в групі контролю, $p<0,05$) незалежно від генотипу промотору гена eNOS, але попереджає ускладнення госпітального періоду захворювання тільки у пацієнтів з -786TT 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 ГІМпST асоціюється з рідшою спонтанною реканалізацією ІЮКА (7,7 % проти 18,6 %, $p=0,048$) та частішими порушеннями міокардіальної перфузії після проведення пЧКВ (MBG 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 ПД ЛШ (46,4 % проти 22,5 % хворих, $p=0,038$).

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

8. За даними кардіо-MPT ознаки ІМГ мають 37,5 % пацієнтів з ГІМпST 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 ЛПНЦ $\geq 1,8$ 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 TIMI (TIMI 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 ($9,96\pm0,94$ % на 10 добу проти $6,45\pm1,02$ % на першу добу відповідно, $p=0,004$), підвищує рівень VEGF ($396,0\pm64,7$ пг/мл на 7-у добу проти $149,3\pm47,2$ пг/мл на 1-у добу, $p=0,002$), знижує рівень МПО ($611,7\pm83,3$ нг/мл на 1-у добу проти $382,4\pm65,4$ 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 ($-11,0\%$) на 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 2-3 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 ($- 0,43 \text{ c}^{-1}$) (специфічність 80,6 % і чутливість 87,5 %, $p < 0,01$) визначається високий ризик гострої серцевої недостатності після ГІМ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Амосова Е.Н. Статины — от эффективности к безопасности: фокус на розувастатин. Серце і судини. 2008; 1: 94-97.
2. Амосова К. М., Черняєва К.І., Руденко Ю.В., Натрус Л.В., Безродний А.Б., Коваленко А.А., Лисак З. В. Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3–786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка. Український кардіологічний журнал. 2019; 26 (1): 51-60.
3. Воронков Л.Г., Горовенко Н.Г., Мазур І.Д., Шкурят І.А., Мхітарян Л.С., Орлова Н.М. Поліморфні варіанти T(–786)C і G894T гена ендотеліальної NOсинтази та стан вазодилатаційної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Серце і судини. 2012; 4: 43—51.
4. 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.
5. Гватуа Н.А., Солоненко И.Н., Шкляр Л.В. Особенности формирования зоны некроза при крупноочаговом и мелкоочаговом инфаркте миокарда. Кардиология. 1988; 11: 112-114.
6. Державна служба статистики України. НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ за 2019 рік. Демографічний щорічник. Відповідальний за випуск Тімоніна М.Б. Київ; 2020: 1-181.
7. Досенко В. Є., Загорий В. Ю., Мойбенко О. О., Пархоменко О. М. Патологические аспекты генетического полиморфизма эндотелиальной NO-синтазы. Физиол. журн, 2002, 48.6: 86-102.
8. Досенко В.Е., Лутай Я.М., Загорий В.Ю., Пархоменко А.Н., Мойбенко А.А. Частота аллельного полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской

популяції. Цитология и генетика. 2005; 39(2): 49-54.

9. Досенко В.Є., Загорій В.Ю., Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Мойбенко О.О. Алельний поліморфізм промотору гена ендотеліальної NO – синтази ($T^{-786} \rightarrow C$) як фактор ризику гострого коронарного синдрому. Фізіологічний журнал. 2005; 51(1): 72-76.

10. Коваленко В.М. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії. Коваленко В.М., Сичов О.С., Долженко М.М. та ін. Аритмологія. 2013; 1(5): 7-41.

11. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. Посібник. 2017: 43.

12. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня: посібник. Київ; 2019. 95-6 с.

13. Коваль О.А., Романенко С.В., Каплан П.О., Пугач Т.В. Ефективність та переносимість ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів з гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією. Украин кардиол журнал. 2020; 27: 34-45.

14. КОРВІТИН. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу // <http://mozdocs.kiev.ua/likiview.php?id=43418>.

15. Курята А.В., Фролова Е.А. Липидный спектр и функция эндотелия сосудов у пациентов с хронической болезнью почек III стадии. Эффективность применения комбинированной терапии эзетимиб – аторвастатин. Укр.Мед.Часопис. 2011; 11-12: 71-73.

16. Лазоришинець В.В., Коваленко В.М., Поташев С.В., Федьків С.В., Руденко А.В., Вітовський Р.М., Сичов О.С., Іванів Ю.А. та ін. Ехокардіографічна кількісна оцінка камер серця у дорослих. Практичні рекомендації Асоціації серцево-судинних хірургів України та Українського

товариства кардіологів. Український журнал серцево-судинної хірургії. 2020; 4(41): 96-117.

17. 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.

18. 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.

19. 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 $T^{786} \rightarrow C$ промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136): 14-18.

20. 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.

21. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Іркін 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 неотложных состояний. 2016; 1(72): 111-119.

22. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.

23. 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.

24. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно - активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу та діяльності серця. Фізіол. журн. 1997; 43(1-2): 3-18.

25. Мойбенко О.О., Досенко В.С., 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.

26. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Ткаченко М.М. та ін. Механізми дії оксиду азоту у серцево-судинній системі як основа патогенетичної терапії відповідних захворювань. Фізіол. журнал. 2004; 50 (1): 11-30.

27. Нетяженко В.З. Рациональное використання тромболітичної і антикоагулянтної терапії при серцево-судинних захворюваннях. Внутрішня медицина. 2011; 2: 5-16.

28. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами. Медицина неотложных состояний. 2014; 3: 45-54.

29. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Кожухов С.Н. Возможности фармакологической защиты миокарда при синдроме ишемии-реперфузии в эксперименте и клинической практике. Ліки України. 2002; 7-8: 2-11.

30. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

31. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

32. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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.

33. Пархоменко А.Н., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир С.П., Степура А.А., Белый Д.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Крывчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоке 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.

34. 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.

35. 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.

36. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Даншан Н. Регистр острого инфаркта миокарда – характеристика пациентов, организация медицинской помощи в

первые сутки и внутригоспитальная терапия. Укр.Мед.Часопис. 2011; 1: 20-24.

37. 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.

38. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М. Новые аспекты патогенеза и лечения больных с нестабильной стенокардией и мелкоочаговым инфарктом миокарда. Укр. мед. часопис. 2000; 4(18): 5-9.

39. 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 Х Національного конгресу кардіологів України (Київ,23-25 вересня 2009р.): 32-33.

40. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами-распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения. Укр. кардіол. журн. 2009; Додаток 1: Матеріали Х Національного конгресу кардіологів України: 15-24.

41. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин 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.

42. 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.

43. 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):115-116.

44. 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.

45. 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.

46. Пархоменко О.М., Кожухов С.М., Лутай Я.М., Мойбенко О.О., Досенко В.Є. Поліморфізм T-786C промотору гена ендотеліальної NO-синтази: зв'язок з ефективністю тромболітичної терапії у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда. Укр. мед. часопис. 2008; 4(66): 20-23.

47. 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; 1: 31-9.

48. 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. 2020; (Додаток 2, Матеріали XXI Нац. конгр. кардіологів України 2020 Верес 22-25; Київ): 55.

49. 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 ендотеліозалежної вазодилатації у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2019;

26(3): 35-44.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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 ендотелійзалежної вазодилатації. Укр. кардіол. журн. 2016; 6: 32-38.

56. 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

57. Петюніна О. В., Копиця М. П., Петеньова Л. Л. Поліморфізм T786C гена ендотеліальної NOсинтази, васкулоендотеліальний фактор росту-а при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST. Eastern Ukrainian Medical Journal. 2019; 7(1): 48-59

58. Рыжкова НА, Гавриленко ТИ, Пархоменко АН, Ломаковский АН, Пономарева ГВ, Лутай ЯМ, Кравченко ЛН. 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.

59. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова, 4-те вид., переробл. і доповн. К.: МОРІОН, 2020: 240.

60. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Ярова О.Д. Клініко-анамнестична характеристика хворих з клінічними виявами атеросклеротичного ураження артерій нижніх кінцівок залежно від поліморфізму T(-786)C промотора гена ендотеліальної NO-синтази. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2016; 3: 30–36.

61. Шиллер Н., Осипов М.А. “Клиническая эхокардиография” - 2 - е изд., - М. : Практика, 2005. – с. 62 - 73.

62. Abtan J, Wiviott SD, Sorbets E, Popovic B, Elbez Y, Mehta SR, et al. Prevalence, clinical determinants and prognostic implications of coronary procedural complications of percutaneous coronary intervention in non-ST-segment elevation myocardial infarction: Insights from the contemporary multinational TAO trial. Arch Cardiovasc Dis. 2021; S1875-2136(21)00004-8.

63. Ahmad A, Dempsey SK, Daneva Z, Azam M, Li N, Li PL, Ritter JK. Role of Nitric Oxide in the Cardiovascular and Renal Systems. Int J Mol Sci. 2018; 19(9): 2605.

64. Aimo A, Botto N, Vittorini S, Emdin M. Polymorphisms in the eNOS gene and the risk of coronary artery disease: Making the case for genome-wide association studies. *Eur J Prev Cardiol.* 2019; 26(2): 157-159
65. Albertal M, Voskuil M, Piek JJ, de Bruyne B, Van Langenhove G, et al. Coronary flow velocity reserve after percutaneous interventions is predictive of periprocedural outcome. *Circulation.* 2002; 105: 1573–1578.
66. Alexander Y, Osto E, Schmidt-Trucksäss A, Shechter M, et al. Endothelial function in cardiovascular medicine: a consensus paper of the European Society of Cardiology Working Groups on Atherosclerosis and Vascular Biology, Aorta and Peripheral Vascular Diseases, Coronary Pathophysiology and Microcirculation, and Thrombosis. *Cardiovasc Res.* 2021; 117(1): 29-42.
67. Alipour A, Ribalta J, Njo T, Janssen H, Birnie E, van Miltenburg A, et al. Trans-vessel gradient of myeloperoxidase in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2013; 43(9): 920-5
68. Alkhouli M, Alqahtani F, Kalra A, Gafoor S, Alhajji M, Alreshidan M , et al Trends in Characteristics and Outcomes of Patients Undergoing Coronary Revascularization in the United States, 2003-2016. *JAMA Netw Open.* 2020; 3(2): e1921326
69. Allencherril J, Jneid H, Atar D, Alam M, Levine G, Kloner RA, et al. Pathophysiology, Diagnosis, and Management of the No-Reflow Phenomenon. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2019; 33(5): 589-597.
70. Al-Masri AA, Habib SS, Hersi A, Al Zamil H. Effect of Acute Myocardial Infarction on a Disintegrin and Metalloprotease with Thrombospondin Motif 13 and Von Willebrand Factor and Their Relationship with Markers of Inflammation. *Int J Vasc Med.* 2020; 2020: 4981092.
71. Álvarez Álvarez B, Abou Jokh Casas C, Cordero A, Martínez Gómez Á, et al. Early revascularization and long-term mortality in high-risk patients with non-ST-elevation myocardial infarction. The CARDIOCHUS-HUSJ registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2020; 73(1): 35-42.

72. Alvarez R., Gonzalez P., Batalla A. et al. Association between the NOS3 (-786 T/C) and the ACE (I/D) DNA genotypes and early coronary artery disease. *Nitric Oxide*. 2001; 5(4): 343-348.
73. Amabile N, Jacquier A, Shuhab A, Gaudart J, Bartoli JM, et al. Incidence, predictors, and prognostic value of intramyocardial hemorrhage lesions in ST elevation myocardial infarction. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2012; 79: 1101–1108.
74. Amier R.P., Tijssen R.Y.G., Teunissen P.F.A., et al. Predictors of Intramyocardial Hemorrhage After Reperfused ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J. Am. Heart Assoc*. 2017; 6(8): e005651.
75. Amir O, Jaffe R, Shiran A, et al. Brachial reactivity and extent of coronary artery disease in patients with first ST - elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2006; 98(6): 754 - 7.
76. Amiral J, Seghatchian J. Revisiting the activated protein C-protein S-thrombomodulin ternary pathway: Impact of new understanding on its laboratory investigation. *Transfus Apher Sci*. 2019; 58(4): 538-544.
77. Ampofo E, Berg JJ, Menger MD, Laschke MW. Maslinic acid alleviates ischemia/reperfusion-induced inflammation by downregulation of NFκB-mediated adhesion molecule expression. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 6119.
78. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation // *Journal of the American College of Cardiology*. 1995; 26: 1235–1241.
79. Andrade VL, Sertório JT, Eleuterio NM, Tanus-Santos JE, et al. Simvastatin treatment increases nitrite levels in obese women: modulation by T(-786)C polymorphism of eNOS. *Nitric Oxide*. 2013; 33: 83-87.
80. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in Signaling and Disease: Beyond Discovery and Development. *Cell*. 2019; 176(6): 1248-1264.
81. Babcock MC, DuBose LE, Witten TL, Brubaker A, Stauffer BL, Hildreth KL, Moreau KL. Assessment of macrovascular and microvascular function in aging males. *J Appl Physiol* (1985). 2021; 130(1): 96-103.

82. Badimon L, Romero JC, Cubedo J, Borrell-Pagès M. Circulating biomarkers. *Thromb Res.* 2012; 130(Suppl 1): S12-5.
83. Banerjee D, Mazumder S, Sinha AK. The role of inhibition of nitric oxide synthesis in the aggregation of platelets due to the stimulated production of thromboxane A₂. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014; 25(6): 585.
84. Barbosa AM, Silva KSF, Lagares MH, Rodrigues DA, da Costa IR, et al. Atherosclerosis: analysis of the eNOS (T786C) gene polymorphism. *Genet Mol Res.* 2017;16(3).
85. Basso C., Corbetti F., Silva C., et al. Morphologic validation of reperfused hemorrhagic myocardial infarction by cardiovascular magnetic resonance. *Am J Cardiol.* 2007; 100: 1322–1327.
86. Bates ER, Krell MJ, Dean EN, O'Neill WW, Vogel RA. Demonstration of the "no-reflow" phenomenon by digital coronary arteriography. *Am J Cardiol.* 1986; 57(1): 177-8.
87. Bavishi C, Panwar SR, Dangas GD, Barman N, Hasan CM, Baber U, et al. Meta-Analysis of Radial Versus Femoral Access for Percutaneous Coronary Interventions in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol.* 2016; 117(2): 172-8.
88. Balakumar P, Kathuria S, Taneja G, Kalra S, Mahadevan N. Is targeting eNOS a key mechanistic insight of cardiovascular defensive potentials of statins? *J Mol Cell Cardiol.* 2012; 52(1): 83-92.
89. Bell RM, Yellon DM. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(3): 508-15.
90. Bennett JA, Ture SK, Schmidt RA, Mastrangelo MA, Cameron SJ, et al. Acetylcholine Inhibits Platelet Activation. *J Pharmacol Exp Ther.* 2019; 369(2): 182-187.
91. Berwanger O, Santucci EV, de Barros e Silva PGM, et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on

Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome: The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 319(13) :1331–1340.

92. Bhatt AS, Ambrosy AP, Velazquez EJ. Adverse Remodeling and Reverse Remodeling After Myocardial Infarction. *Curr Cardiol Rep*. 2017; 19(8): 71.

93. Bissinger A, Grycewicz T, Grabowicz W, Lubiński A. Endothelial function and left ventricular remodeling in diabetic and non - diabetic patients after acute coronary syndrome. *Med Sci Monit*. 2011; 7(2): CR73 – 7.

94. Bohula EA, Giugliano RP, Cannon CP, Zhou J, Murphy SA, et al. Achievement of dual low-density lipoprotein cholesterol and high-sensitivity C-reactive protein targets more frequent with the addition of ezetimibe to simvastatin and associated with better outcomes in IMPROVE-IT. *Circulation*. 2015; 132(13): 1224-33.

95. Bonios MJ, Kaladaridou A, Tasoulis A, Papadopoulou E, Pamboukas C, et al. Value of apical circumferential strain in the early post-myocardial infarction period for prediction of left ventricular remodeling. *Hellenic J Cardiol*. 2014; 55(4): 305-12.

96. Bøtker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Böttcher M, Kaltoft AK, et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet*. 2010; 375(9716): 727-34.

97. Brener SJ, Dizon JM, Mehran R, Guerchicoff A, Lansky AJ, et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial. *Am Heart J*. 2013; 166(4): 676-83.

98. Britten MB, Zeiher AM, Schachinger V. Microvascular dysfunction in angiographically normal or mildly diseased coronary arteries predicts adverse cardiovascular long - term outcome. *Coron Artery Dis* 2004; 15: 259–264.

99. Brocq ML, Leslie SJ, Milliken P, Megson IL. Endothelial dysfunction: from molecular mechanisms to measurement, clinical implications, and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal*. 2008; 10(9): 1631-74.

100. Broncano J, Bhalla S, Caro P, Hidalgo A, Vargas D, et al. Cardiac MRI in Patients with Acute Chest Pain. *Radiographics*. 2021; 41(1): 8-31.
101. Broxterman RM, Witman MA, Trinity JD, Groot HJ, Rossman MJ, et al. Strong Relationship Between Vascular Function in the Coronary and Brachial Arteries. *Hypertension*. 2019; 74(1): 208-215.
102. Bruthans J, Mayer O, Jarkovsky J, Zvolsky M, Bruthans J. Long-term trends in the incidence, treatment, hospital fatality and subsequent mortality from acute myocardial infarction in the Czech Republic. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2020.
103. Bulluck H, Dharmakumar R, Arai AE, Berry C, Hausenloy DJ. Cardiovascular Magnetic Resonance in Acute ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Recent Advances, Controversies, and Future Directions. *Circulation*. 2018; 137(18): 1949-1964.
104. Bulut D, Hanefeld C, Bulut-Streich N, et al. Endothelial function in the forearm circulation of patients with the metabolic syndrome--effect of different lipid-lowering regimens. *Cardiology*. 2005; 104: 176-80.
105. Burke AP, Kolodgie FD, Farb A, Weber DK, Malcom GT et al. Healed plaque ruptures and sudden coronary death: evidence that subclinical rupture has a role in plaque progression. *Circulation* 2001; 103: 934–940.
106. Caiazzo G, Musci RL, Frediani L, Umińska J, Wanha W, et al. State of the Art: No-Reflow Phenomenon. *Cardiol Clin*. 2020; 38(4): 563-573.
107. Calder PC, Ahluwalia N, Albers R, Bosco N, Bourdet-Sicard R, Haller D et al. A Consideration of Biomarkers to be Used for Evaluation of Inflammation in Human Nutritional Studies. *British Journal of Nutrition*. 2013; 109(S1): S1–34.
108. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. for the Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy—Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Eng J Med*. 2004; 350: 1495-1504.

109. Cannon CP,. Blazing MA, M.D., Giugliano RP, et al. for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes .N Engl J Med. 2015; 372(25): 2387-97.
110. Carrick D, Haig C, Maznyczka AM, Carberry J, Mangion K, Ahmed N et al. Hypertension, Microvascular Pathology, and Prognosis After an Acute Myocardial Infarction. Hypertension. 2018; 72(3): 720-730.
111. Carrick D., Haig C., Ahmed N., et al. Myocardial Hemorrhage After Acute Reperfused ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: Relation to Microvascular Obstruction and Prognostic Significance. Circ. Cardiovasc. Imaging. 2016; 9: e004148.
112. Casas J.P., Bautista L.E., Humphries S.E., Hingorani A.D. Endothelial nitric oxide synthase genotype and ischemic disease. Meta-analysis of 26 studies involving 23028 subjects. Circulation. 2004; 109: 1359-1365.
113. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non - invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. Lancet. 1992; 340: 1111–1115.
114. Chakrabarti S, Varghese S, Vitseva O, Tanriverdi K, Freedman JE. CD40 ligand influences platelet release of reactive oxygen intermediates. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005; 25(11): 2428-34.
115. Chang PY, Wu TL, Hung CC, et al. Development of an ELISA for myeloperoxidase on microplate: normal reference values and effect of temperature on specimen preparation // Clin Chim Acta. – 2006. – Vol. 373(1-2). – P. 158-63
116. Charakida M, Masi S, Luscher TF, et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow - mediated dilatation. Eur. Heart J. 2010; 31: 2854–2861.
117. Chen SM, Tsai TH, Hang CL, et al. Endothelial dysfunction in young patients with acute ST-elevation myocardial infarction. Heart Vessels. 2011; 26(1): 2-9.
118. Chi GC, Kanter MH, Li BH, Qian L, Reading SR, Harrison TN, et al. Trends in Acute Myocardial Infarction by Race and Ethnicity. J Am Heart Assoc. 2020; 9(5): e013542.

119. Chorianopoulos E, Heger T, Lutz M, Frank D, Bea F, Katus HA and Frey N. FGF-inducible 14- kDa protein (Fn14) is regulated via the RhoA/ ROCK kinase pathway in cardiomyocytes and mediates nuclear factor-kappaB activation by TWEAK. *Basic Res Cardiol* 2010; 105: 301-13.
120. Ciofani JL, Allahwala UK, Scarsini R, Ekmejian A, Banning AP, et al. No - reflow phenomenon in ST-segment elevation myocardial infarction: still the Achilles' heel of the interventionalist. *Future Cardiol.* 2021; 17(2): 383-397.
121. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2020: ehaa575.
122. Collison J. Preventing NETosis to reduce thrombosis. *Nat Rev Rheumatol.* 2019; 15(6): 317.
123. Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clin Chem.* 2003; 49: 389-395.
124. Costa D, Benincasa G, Lucchese R, Infante T, Nicoletti GF, Napoli C. Effect of nitric oxide reduction on arterial thrombosis. *Scand Cardiovasc J.* 2019; 53(1): 1-8.
125. Cozma A, Fodor A, Orasan OH, Vulturar R, Samplelean D., et al. Pharmacogenetic Implications of eNOS Polymorphisms (Glu298Asp, T786C, 4b/4a) in Cardiovascular Drug Therapy. *In Vivo.* 2019; 33(4): 1051-1058.
126. Cramer P. Organization and regulation of gene transcription. *Nature.* 2019; 573(7772): 45-54.
127. Crimi G, Pica S, Raineri C, Bramucci E, De Ferrari GM, Klersy C, et al. Remote ischemic post-conditioning of the lower limb during primary percutaneous coronary intervention safely reduces enzymatic infarct size in anterior myocardial infarction: a randomized controlled trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013; 6(10): 1055-63.

128. Cyr AR, Huckaby LV, Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin.* 2020; 36(2): 307-321.
129. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, Münzel T, Li H. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(1): 187.
130. Dandel M., Lehmkühl H., Knosalla C., et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography: basic concepts and clinical applicability. *Curr Cardiol Rev.* 2009; 5: 133–148.
131. Davidson SM, Ferdinandy P, Andreadou I, Bøtker HE, Heusch G, et al. CARDIOPROTECTION COST Action (CA16225). Multitarget Strategies to Reduce Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019; 73(1): 89-99.
132. de Lemos JA, Blazing MA, Wiviott SD, et al. Early intensive vs a delayed conservative simvastatin strategy in patients with acute coronary syndromes: phase Z of the A to Z trial. *JAMA.* 2004; 15(11): 1307-16.
133. De Meyer SF, Savchenko AS, Haas MS, Schatzberg D, Carroll MC, et al. Protective anti-inflammatory effect of ADAMTS13 on myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood.* 2012; 120(26): 5217-23.
134. de Waha S, Patel MR, Granger CB, Ohman EM, Maehara A, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J.* 2017; 38: 3502–3510.
135. Deanfield JE, Halcox JP, Rabelink TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation.* 2007; 115(10): 1285-95.
136. Díez-Delhoyo F, Gutiérrez-Ibañes E, Sanz-Ruiz R, et al. Prevalence of Microvascular and Endothelial Dysfunction in the Nonculprit Territory in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2019; 12(2): e007257.
137. Dong J, Ping Y, Wang Y, Zhang Y. The roles of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms in diabetes mellitus and its associated vascular

complications: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2018; 62(2): 412-422.

138. Dong LY, Chen F, Xu M, Yao LP, Zhang YJ, Zhuang Y. Quercetin attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury via downregulation of the HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling pathway. *Am J Transl Res*. 2018; 10(5): 1273-1283.

139. Dosenko V.E., Zagoriy V.Y., Lutay Y.M., Parkhomenko A.N., Moibenko A.A. Allelic polymorphism in the promoter (T⁻⁷⁸⁶→C), but not in exon 7 (G⁸⁹⁴→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.

140. Doshi SN, Naka KK, Payne N, Jones CJ, Ashton M, Lewis MJ, Goodfellow J. Flow-mediated dilatation following wrist and upper arm occlusion in humans: the contribution of nitric oxide. *Clin Sci (Lond)*. 2001; 101: 629–635.

141. Dower JJ, Geleijnse JM, Gijsbers L, Schalkwijk C, Kromhout D, Hollman PC. Supplementation of the Pure Flavonoids Epicatechin and Quercetin Affects Some Biomarkers of Endothelial Dysfunction and Inflammation in (Pre)Hypertensive Adults: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Trial. *J Nutr*. 2015; 145(7): 1459-63.

142. Eerenberg ES, Teunissen PF, van den Born BJ, Meijers JC, et al. The role of ADAMTS13 in acute myocardial infarction: cause or consequence? *Cardiovasc Res*. 2016; 111(3): 194-203.

143. Eitel I, Kubusch K, Strohm O, Desch S, Mikami Y, de Waha S, et al. Prognostic value and determinants of a hypointense infarct core in T2-weighted cardiac magnetic resonance in acute reperfused ST-elevation-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2011; 4: 354–362.

144. Eitel I, Stiermaier T, Rommel KP, Fuernau G, Sandri M, Mangner N, et al. Cardioprotection by combined intrahospital remote ischaemic preconditioning and postconditioning in ST-elevation myocardial infarction: the randomized LIPSIA CONDITIONING trial. *Eur Heart J*. 2015 ; 36(44): 3049-57.

145. El - Osta A., Brasacchio D., Yao D. et al. Transient high glucose causes persistent epigenetic changes and altered gene expression during subsequent normoglycemia. *Journal of Experimental Medicine*. 2008; 205(10): 2409–2417.
146. El-Mansi S, Nightingale TD. Emerging mechanisms to modulate VWF release from endothelial cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2021; 131: 105900.
147. Engin A. Endothelial Dysfunction in Obesity. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 960: 345-379.
148. Erbs S., Baither Y., Linke A. et al. Promoter but not exon polymorphism of endothelial nitric oxide synthase affects training-induced correction of endothelial dysfunction. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2003; 23: 1814-1819.
149. Fatini C., Sofi F., Sticchi E. et al. Influence of endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms (G894T, 4a4b, T-786C) and hyperhomocysteinemia on the predisposition to acute coronary syndromes. *Amer. Heart J*. 2004; 147(3): 516-521.
150. Feher A, Chen SY, Bagi Z, Arora V. Prevention and treatment of no-reflow phenomenon by targeting the coronary microcirculation. *Rev Cardiovasc Med*. 2014; 15(1): 38-51.
151. Feld S, Kjellgren O, Smalling RW. Aggressive interventional treatment of acute myocardial infarction. Lessons from the animal laboratory applied to the catheterization suite. *Cardiology*. 1995; 86(5): 365-73.
152. Felmeden DC, Blann AD, Spencer CG, Beevers DG, Lip GY. A comparison of flow-mediated dilatation and von Willebrand factor as markers of endothelial cell function in health and in hypertension: relationship to cardiovascular risk and effects of treatment: a substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003; 14(5): 425-31.
153. Fichtlscherer S, Schmidt-Lucke C, Bojunga S, et al. Differential effects of short-term lipid lowering with ezetimibe and statins on endothelial function in patients with CAD: clinical evidence for 'pleiotropic' functions of statin therapy. *Eur Heart J*. 2006; 27: 1182-90.

154. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation*. 2012; 126(6): 753-67.
155. Flammer AJ, Luscher TF. Human endothelial dysfunction: EDRFs. // *Pflugers Arch*. 2010; 459: 1005–1013.
156. Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(2): 150-6.
157. Fonarow GC, Wright RS, Spencer FA, Fredrick PD, Dong W, et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality. *Am J Cardiol*. 2005; 96(5): 611-616.
158. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of Vascular Oxidative Stress and Nitric Oxide in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2017; 120(4): 713-735.
159. Fuster V., Badimon L., Badimon J.J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med*. 1992; 326: 310–318.
160. Galaup A, Gomez E, Souktani R, Durand M, Cazes A, Monnot C, et al. Protection against myocardial infarction and no-reflow through preservation of vascular integrity by angiopoietin-like 4. *Circulation*. 2012; 125(1): 140-9.
161. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, et al.; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee; 2016–2018 EACVI Scientific Documents Committee. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017; 18(12): 1301-1310.
162. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines*. 2020; 8(8): 277.

163. Gandhi C, Motto DG, Jensen M, Lentz SR, Chauhan AK. ADAMTS13 deficiency exacerbates VWF-dependent acute myocardial ischemia/reperfusion injury in mice. *Blood*. 2012; 120(26): 5224-30.
164. Garcia R, Bouleti C, Sirol M, Logeart D, Monnot C, et al. VEGF-A plasma levels are associated with microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019; 291: 19-24.
165. Garcia V, Sessa WC. Endothelial NOS: perspective and recent developments. *Br J Pharmacol*. 2019; 176(2): 189-196.
166. García-Méndez RC, Almeida-Gutierrez E, Serrano-Cuevas L, et al. Reduction of No Reflow with a Loading Dose of Atorvastatin before Primary Angioplasty in Patients with Acute ST Myocardial Infarction. *Arch Med Res*. 2018; 49(8): 620-629.
167. Geiseler SJ, Morland C. The Janus Face of VEGF in Stroke. *Int J Mol Sci*. 2018; 19(5): 1362.
168. Ghilardi G., Biondi M.L., DeMonti M. et al. Independent risk factor for moderate to severe internal carotid artery stenosis: T786C mutation of endothelial nitric oxide synthase gene. *Clin. Chem*. 2002; 48(7): 989-993.
169. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation*. 1996; 93(5): 879-88.
170. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Ryan KA, Mesley R, et al. Relationship of TIMI myocardial perfusion grade to mortality after administration of thrombolytic drugs. *Circulation* 2000; 101: 125–130.
171. Glueck CJ, Haque M, Winarska M, Dharashivkar S, Fontaine RN, et al. Stromelysin-1 5A/6A and eNOS T-786C polymorphisms, MTHFR C677T and A1298C mutations, and cigarette-cannabis smoking: a pilot, hypothesis-generating study of gene-environment pathophysiological associations with Buerger's disease. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2006; 12(4): 427-39.

172. Golser R., Gorren A.C.F., Mayer B., Schmidt K. Functional characterization of Glu298Asp mutant human endothelial nitric oxide synthase purified from a yeast expression system. *Nitric Oxide*. 2003; 8: 7-14.
173. Gori A.M., Fedi S., Pepe G., et al. Tissue factor and tissue factor pathway inhibitor levels in unstable angina patients during short-term low-molecular-weight heparin administration. *Br. J. Haematol*. 2002; 117(3): 693-698.
174. Gounari P, Tousoulis D, Antoniades C, et al. Rosuvastatin but not ezetimibe improves endothelial function in patients with heart failure, by mechanisms independent of lipid lowering. *Int J Cardiol*. 2009; 142: 87-91.
175. Graner M, Tikkanen E, Rimpila O, Tikkanen H, Ripatti S, Lokki M, et al. Diagnostic efficacy of myeloperoxidase to identify acute coronary syndrome in subjects with chest pain. *Ann Med* 2013;45(4): 322-7.
176. Green DJ, Dawson EA, Groenewoud HM, Jones H, Thijssen DH. Is flow-mediated dilation nitric oxide mediated? : A meta-analysis. *Hypertension*. 2014; 63(2): 376-82.
177. Gremmel T, Perkmann T, Kopp CW, Seidinger D, et al. Interleukin-6 and asymmetric dimethylarginine are associated with platelet activation after percutaneous angioplasty with stent implantation. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0122586.
178. Gresele P, Momi S, Guglielmini G. Nitric oxide-enhancing or -releasing agents as antithrombotic drugs. *Biochem Pharmacol*. 2019; 166: 300-312.
179. Gupta A., Lee V.S., Chung Y.C., et al. Myocardial infarction: optimization of inversion times at delayed contrast-enhanced MR imaging // *Radiology*. 2004; 233: 921–926.
180. Haig C, Carrick D, Carberry J, Mangion K, Maznyczka A, et al. Current Smoking and Prognosis After Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: New Pathophysiological Insights. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2019; 12(6): 993-1003.
181. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow - mediated dilation. *Hypertension*. 2010; 55: 1075–1085.

182. Hassan A., Gormley K., O'Sullivan M. et al. Endothelial nitric oxide gene haplotypes and risk of cerebral small-vessel disease. *Stroke*. 2004; 35: 654-659.
183. Hausenloy DJ, Chilian W, Crea F, Davidson SM, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, van Royen N, Schulz R, Heusch G. The coronary circulation in acute myocardial ischaemia/reperfusion injury: a target for cardioprotection. *Cardiovasc Res*. 2019;115(7):1143-1155.
184. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
185. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW. et al. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 524–530.
186. Herrmann J, Haude M, Lerman A, Schulz R, Volbracht L, et al. Abnormal coronary flow velocity reserve after coronary intervention is associated with cardiac marker elevation. *Circulation* 2001; 103: 2339–2345.
187. Heusch G, Bøtker HE, Przyklenk K, Redington A, Yellon D. Remote ischemic conditioning. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 65(2): 177-95.
188. Heusch G. Myocardial stunning and hibernation revisited. *Nat Rev Cardiol*. 2021.
189. Heusch G. Treatment of Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury by Ischemic and Pharmacological Postconditioning. *Compr Physiol*. 2015; 5(3): 1123-45.
190. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension*. 1998; 32(3): 521-526.
191. Hidalgo A, Peired AJ, Wild MK, Vestweber D, Frenette PS. Complete identification of E-selectin ligands on neutrophils reveals distinct functions of PSGL-1, ESL-1, and CD44. *Immunity*. 2007; 26(4): 477-89.
192. Hingorani A.D., Liang C.F., Fatibene J. et al. A common variant of the endothelial nitric oxide synthase (Glu298-->Asp) is a major risk factor for coronary artery disease in the UK. *Circulation*. 1999; 100(14): 1515-1520.

193. Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase polymorphisms and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2003; 5(1): 19-25.
194. Holmes AA, Romero J, Levsky JM, Haramati LB, Phuong N, et al. Circumferential strain acquired by CMR early after acute myocardial infarction adds incremental predictive value to late gadolinium enhancement imaging to predict late myocardial remodeling and subsequent risk of sudden cardiac death. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017; 50(3): 211-218.
195. Horikoshi T, Obata JE, Nakamura T, Fujioka D, Watanabe Y et al. Persistent Dysfunction of Coronary Endothelial Vasomotor Responses is Related to Atheroma Plaque Progression in the Infarct-Related Coronary Artery of AMI Survivors. *J Atheroscler Thromb.* 2019; 26(12): 1062-1074.
196. Hung C.L., Verma A., Uno H., et al. Longitudinal and Circumferential Strain Rate, Left Ventricular Remodeling, and Prognosis After Myocardial Infarction. *JACC.* 2010; 56(22): 1812–22.
197. Husser O, Monmeneu JV, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, et al. Cardiovascular magnetic resonance-derived intramyocardial hemorrhage after STEMI: Influence on long-term prognosis, adverse left ventricular remodeling and relationship with microvascular obstruction. *Int J Cardiol.* 2013;167:2047–2054.
198. Hyndman M.E., Parsons H.G., Verma S. et al. The T-786C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension. *Hypertension.* 2002; 39: 919-925.
199. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, et al; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177.
200. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018; 100: 1-19.

201. Ito D, Ito O, Mori N, Muroya Y, Cao PY, Takashima K, et al. Atorvastatin upregulates nitric oxide synthases with Rho-kinase inhibition and Akt activation in the kidney of spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2010; 28: 2278–88.
202. Iwai N., Katsuya T., Ishikawa K. et al. Human prostacyclin synthase gene and hypertension: the Suita Study. *Circulation*. 1999; 100: 2231-2236.
203. Iwakura K, Ito H, Kawano S, Okamura A, Kurotobi T, Date M, et al. Chronic pre-treatment of statins is associated with the reduction of the no-reflow phenomenon in the patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006; 27(5): 534-9.
204. Jeerooburkhan N., Jones L.C., Bujac S. et al. Genetic and environmental determinants of plasma nitrogen oxides and risk of ischemic heart disease. *Hypertension*. 2001; 38: 1054-1061.
205. Jensen C.J., Eberle H.C., Nassenstein K. et al. Impact of hyperglycemia at admission in patients with acute ST - segment elevation myocardial infarction as assessed by contrast - enhanced MRI. *Clin. Res. Cardiol*. 2011; 100(8): 649–659.
206. Jernberg T, Hasvold P, Henriksson M, Hjelm H, Thuresson M, Janzon M. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real world data demonstrate the importance of a long-term perspective. *Eur Heart J*. 2015; 36(19): 1163-70.
207. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow - dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995; 91: 1314–1319.
208. Jones HS, Gordon A, Magwenzi SG, Naseem K, Atkin SL, Courts FL. The dietary flavonol quercetin ameliorates angiotensin II-induced redox signaling imbalance in a human umbilical vein endothelial cell model of endothelial dysfunction via ablation of p47phox expression. *Mol Nutr Food Res*. 2016 ;60(4):787-97.
209. Joseph G, Zaremba T, Johansen MB, Ekeloef S, Heiberg E, et al Echocardiographic global longitudinal strain is associated with infarct size

assessed by cardiac magnetic resonance in acute myocardial infarction. *Echo Res Pract.* 2019; 6(4): 81-89.

210. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 ;141(2 Suppl):e195S-e226S.

211. Kandhai-Ragunath JJ, Doggen CJM, van der Heijden LC, Kok MM, et al. Serial assessment of endothelial function 1, 6, and 12 months after ST-elevation myocardial infarction. *Heart Vessels.* 2018; 33(9): 978-985.

212. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Cardiol.* 2006 ;98(11):1424-8.

213. Karuppagounder V, Arumugam S, Thandavarayan RA, et al. Modulation of HMGB1 translocation and RAGE/NFκB cascade by quercetin treatment mitigates atopic dermatitis in NC/Nga transgenic mice. *Exp Dermatol* 2015; 24: 418-23.

214. Khan H, Kashyap A, Kaur A, Singh TG. Pharmacological postconditioning: a molecular aspect in ischemic injury. *J Pharm Pharmacol.* 2020; 72(11): 1513-1527.

215. Kilickap M, Erol MK, Kayikcioglu M, Kocayigit I, Gitmez M, Can V, et al. Short and Midterm Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction: Results of the Nationwide TURKMI Registry. *Angiology.* 2021;72(4): 339-347.

216. Killip T., Kimbal J.T. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit a two year experience with 250 patients. *Am. J. Cardiol.* 1967; 20: 457 - 464.

217. Kim Y, Ahn Y, Cho MC, Kim CJ, Kim YJ, Jeong MH. Current status of acute myocardial infarction in Korea. *Korean J Intern Med.* 2019; 34(1): 1-10.

218. Kleinbongard P, Skyschally A, Heusch G. Cardioprotection by remote ischemic conditioning and its signal transduction. *Pflugers Arch.* 2017; 469(2): 159-181.

219. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest.* 1974; 54(6): 1496-508.

220. Klop J, Brostjan C, Eilenberg W, Neumayer C. Neutrophil Extracellular Traps and Their Implications in Cardiovascular and Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(2): 559.
221. Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, Adam M, Pekarova M, et al. Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radic Biol Med.* 2013; 61: 357-69.
222. Kolodziej AR, Abo-Aly M, Elsawalhy E, Campbell C, Ziada KM, Abdel-Latif A. Prognostic Role of Elevated Myeloperoxidase in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Mediators Inflamm.* 2019; 2019: 2872607.
223. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, Kloner RA, Nijveldt R, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 2020; 116(4): 787-805.
224. Konukoglu D, Uzun H. Endothelial Dysfunction and Hypertension. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 956: 511-540.
225. Kosenko E, Tikhonova L, Suslikov A: Impacts of lisinopril and lisinopril plus simvastatin on erythrocyte and plasma arginase, nitrite, and nitrate in hypertensive patients, *J Clin Pharmacol.* 2012; 52: 102-109.
226. Kowalska K, Habrowska-Górczyńska DE, Neumayer C, et al. Lower levels of Caveolin-1 and higher levels of endothelial nitric oxide synthase are observed in abdominal aortic aneurysm patients treated with simvastatin. *Acta Biochim Pol.* 2018; 65(1): 111-118.
227. 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.
228. 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.

229. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2008; 10(1): 35.
230. Krishnan U, Brejt JA, Schulman-Marcus J, Swaminathan RV, et al. Temporal Trends in the Clinical Acuity of Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Am J Med*. 2018; 131(1): 100.e9-100.e20.
231. Krug A, Du Mesnil de Rochemont, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circ Res*. 1966; 19(1): 57-62.
232. Kubo T, Imanishi T, Kashiwagi M, Ikejima H, Tsujioka H, et al. Multiple coronary lesion instability in patients with acute myocardial infarction as determined by optical coherence tomography. *Am J Cardiol*. 2010; 105(3): 318-22.
233. Kuhlencordt PJ, Padmapriya P, Rutzel S, et al. Ezetimibe potently reduces vascular inflammation and arteriosclerosis in eNOS-deficient ApoE ko mice. *Atherosclerosis*. 2009; 202: 48-57.
234. Kumar J, O'Connor CT, Kumar R, Arnous SK, Kiernan TJ. Coronary no-reflow in the modern era: a review of advances in diagnostic techniques and contemporary management. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019; 17(8): 605-623.
235. Kumar S, Gupta E, Kaushik S, Jyoti A. Neutrophil Extracellular Traps: Formation and Involvement in Disease Progression. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2018; 17(3): 208-220.
236. Lacchini R, Silva PS, Tanus-Santos JE: A pharmacogenetics-based approach to reduce cardiovascular mortality with the prophylactic use of statins. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010; 106: 357-361.
237. Lamas S., Marsden P.A., Li G.K. et al. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1992; 89: 6348-6352.
238. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in

adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2015; 28(1): 1-39.e14.

239. Lange C, Storkebaum E, de Almodóvar CR, Dewerchin M, Carmeliet, P. Vascular endothelial growth factor: a neurovascular target in neurological diseases. *Nat Rev Neurol.* 2016; 12(8): 439-54.

240. Lanza GA, Ruscio E, Ingrassiotta G, Felici T, Filice M, et al. Relation of vascular dilator function and cardiac autonomic function with coronary angiography findings in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care.* 2020: 2048872620918714.

241. Laufs U, Liao JK. Post-transcriptional regulation of endothelial nitric oxide synthase mRNA stability by Rho GTPase. *J Biol Chem.* 1998; 273: 24266–24271.

242. Lee BK, Koo BK, Nam CW, Doh JH, Chung WY, Cho BR, Fearon WF. Does Pre-Treatment with High Dose Atorvastatin Prevent Microvascular Dysfunction after Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Acute Coronary Syndrome? *Korean Circ J.* 2016; 46(4): 472-80.

243. Lee K.W., Felmeden D.C., Lip G.Y.H. Lipid lowering and assessment of endothelial function. *Cardiovasc Res.* 2002; 54: 191-192.

244. Lenderink T1, Boersma E, Gitt AK, Zeymer U, et al. Patients using statin treatment within 24 h after admission for ST-elevation acute coronary syndromes had lower mortality than non-users: a report from the first Euro Heart Survey on acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2006; 27(15): 1799-804.

245. Levey AS, Eckardt KU, Dorman NM, Christiansen SL, et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. *Kidney Int.* 2020; 97(6): 1117-1129.

246. Levi Y, Sultan A, Alemayehu M, Wall S, Lavi S. Association of endothelial dysfunction and no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Revasc Med.* 2016;17(8):552-555.

247. Li Q, Zhao YG, Wang Z, Jiang HP, Liu WB, Cao BF. Effects of First High-Dose Atorvastatin Loading in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial

Infarction Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Ther.* 2018; 25(3): e291-e298.

248. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, Tokgözoğlu L, Lewis EF. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 56.

249. Libby P, Pasterkamp G, Crea F, Jang IK. Reassessing the Mechanisms of Acute Coronary Syndromes. *Circ Res.* 2019; 124(1): 150-160.

250. Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A, et al. Flow - induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease. *The American journal of cardiology.* 1996; 78: 1210–1214.

251. Lin CF, Gau CS, Wu FL, et al. Impact of ezetimibe coadministered with statins on cardiovascular events following acute coronary syndrome: a 3-year population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Clin Ther.* 2011; 33(9): 1120-31.

252. Lind M, Hayes A, Caprnda M, Petrovic D, Rodrigo L, Kruzliak P, Zulli A. Inducible nitric oxide synthase: Good or bad? *Biomed Pharmacother.* 2017; 93: 370-375.

253. Liu C, Liu Y, He J, Mu R, Di Y, Shen N, Liu X, Gao X, Wang J, et al. Liraglutide Increases VEGF Expression via CNPY2-PERK Pathway Induced by Hypoxia/Reoxygenation Injury. *Front Pharmacol.* 2019; 10: 789.

254. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C, Han Y. Association between the -786T>C 1polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene.* 2014; 545(1): 175-83.

255. Liu M, Wang Y, Zhu Q, Zhao J, Wang Y, Shang M, Liu M, Wu Y, et al. Protective effects of circulating microvesicles derived from ischemic preconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury in rats by inhibiting endoplasmic reticulum stress. *Apoptosis.* 2018; 23: 436–448.

256. Liu W, Zou Z, Jiang H, Li Q, Guo F, Wang Z, et al. Clinical effect of preoperative high-dose atorvastatin against no-reflow after PCI. *Exp Ther Med.* 2017; 13(1): 97-102.

257. Liu Y, Xu J, Wu M, Kang L, Xu B. The effector cells and cellular mediators of immune system involved in cardiac inflammation and fibrosis after myocardial infarction. *J Cell Physiol.* 2020; 235(12): 8996-9004.
258. Liu Y., Yang Y.M., Zhu J. et al. Haemoglobin A(1c), acute hyperglycaemia and short - term prognosis in patients without diabetes following acute ST - segment elevation myocardial infarction. *Diabet. Med.* 2012; 29(12): 1493–1500.
259. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 948-54.
260. Lopes RD, Lokhnygina Y, Hasselblad V, Newby KL, Yow E, et al. Methods of creatine kinase-MB analysis to predict mortality in patients with myocardial infarction treated with reperfusion therapy. *Trials.* 2013; 14: 123.
261. Lotan C.S., Bouchard A., Cranney G.B., et al. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation.* 1992; 86: 1018–1025.
262. Lu N, Sui Y, Tian R, Peng YY. Inhibitive Effects of Quercetin on Myeloperoxidase-Dependent Hypochlorous Acid Formation and Vascular Endothelial Injury. *J Agric Food Chem.* 2018; 66(19): 4933-4940.
263. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986; 315(17): 1046-51.
264. Luo JQ, Wen JG, Zhou HH, Chen XP, Zhang W. Endothelial nitric oxide synthase gene G894T polymorphism and myocardial infarction: a meta-analysis of 34 studies involving 21,068 subjects. *PLoS One.* 2014 ;9(1): e87196.
265. Luo M, Tian R, Lu N. Quercetin Inhibited Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Deficient Mice: Critical Roles for NADPH Oxidase and Heme Oxygenase-1. *J Agric Food Chem.* 2020; 68(39): 10875-10883.
266. Luscher T.F., Noll.G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator. *Atherosclerosis.* 1995; 118 Suppl: S81–90.
267. Lutay Ia., Parkhomenko A., Gavrylenko T., Ryzhkova N., Stepura A.,

Beliy 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.

268. 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.

269. Lutay Ia., Parkhomenko A., Stepura A., Beliy D. Low dose ezetimibe / atorvastatin combination in acute ST elevation myocardial infarction. *European Heart Journal Acute Cardiovascular Care*. 2016; 5 (Suppl.1): 197.

270. Lutay Ya., Parkhomenko A., Stepura A., Beliy 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.

271. 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.

272. 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.

273. 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(Abtract Suppl.): 877.

274. 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.

275. 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.

276. 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.

277. Ma M, Bu L, Shi L, Guo R, Yang B, Cao H, Luo L, Lu L. Effect of loading dose of atorvastatin therapy prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a meta-analysis of six randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2019; 13: 1233-1240.

278. Ma YB, Chan P, Zhang Y, Tomlinson B, Liu Z. Evaluating the efficacy and safety of atorvastatin + ezetimibe in a fixed-dose combination for the treatment of hypercholesterolemia. *Expert Opin Pharmacother*. 2019; 20(8): 917-928.

279. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020; 41(1): 111-188.

280. Maehara A, Mintz GS, Bui AB, Walter OR, Castagna MT, Canos D, et al. Morphologic and angiographic features of coronary plaque rupture detected by intravascular ultrasound. *J Am Coll Cardiol* 2002;40: 904–910.

281. Mahmoodi K, Soltanpour MS, Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T-786C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 34.

282. Mahnken A.H. Contrast-enhanced MR and MSCT for the assessment of myocardial viability / A.H. Mahnken, R.W. Gunther, G. Krombach // *Rofo*. 2006; 178: 771–780.

283. Majzunova M, Kvandova M, Berenyiova A, Balis P, et al. Chronic NOS inhibition affects oxidative state and antioxidant response differently in the kidneys

of young normotensive and hypertensive rats. *Oxid Med Cell Longev* 2019;2019:5349398.

284. Manchurov VN, Lebedeva AM, Ryazankina NB, Vasilieva EY, Shpektor AV. [Impact of endothelial dysfunction on the course of acute ST-elevation myocardial infarction and its correction by remote ischemic preconditioning]. *Ter Arkh.* 2020; 92(1): 10-14.

285. Mannucci P.M. von Willebrand factor: a marker of endothelial damage? *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1998; 18: 1359-1362.

286. Marsden P.A., Heng H.H.Q., Scherer S.W. et al. Structure and chromosomal localization of the human constitutive endothelial nitric oxide synthase gene. *J. Biol. Chem.* 1993; 268(23): 17478-17488.

287. Martínez-González J, Raposo B, Rodriguez C, et al. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibition prevents endothelial NO synthase downregulation by atherogenic levels of native LDLs: balance between transcriptional and posttranscriptional regulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21: 804–809.

288. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Hashimoto H, Takaeko Y, et al. Diagnostic Criteria of Flow-Mediated Vasodilation for Normal Endothelial Function and Nitroglycerin-Induced Vasodilation for Normal Vascular Smooth Muscle Function of the Brachial Artery. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9(2): e013915.

289. Mascarenhas JV, Albayati MA, Shearman CP, Jude EB. Peripheral arterial disease. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2014;43(1):149-66.

290. Mather A.N., Fairbairn T.A., Artis N.J., et al. Timing of cardiovascular MR imaging after acute myocardial infarction: effect on estimates of infarct characteristics and prediction of late ventricular remodeling. *Radiology.* 2011;261: 116–126.

291. Matsuzawa Y, Kwon TG, Lennon RJ, Lerman LO, Lerman A. Prognostic Value of Flow-Mediated Vasodilation in Brachial Artery and Fingertip Artery for Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2015; 4(11): e002270.

292. Matsuzawa Y, Lerman A. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2014; 25(8): 713-24.
293. Mechanic OJ, Grossman SA. Acute Myocardial Infarction. [Updated 2021 Feb 12]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
294. Mehta SR, Granger CB, Eikelboom JW, Bassand JP, Wallentin L, et al. Efficacy and safety of fondaparinux versus enoxaparin in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: results from the OASIS-5 trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50(18): 1742-51.
295. Mentias A, Mahmoud AN, Elgendy IY, Elgendy AY, Barakat AF, et al. Ischemic postconditioning during primary percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2017; 90(7): 1059-1067.
296. Merx MW, Gorressen S, van de Sandt AM, Cortese-Krott MM, Ohlig J, et al. Depletion of circulating blood NOS3 increases severity of myocardial infarction and left ventricular dysfunction. *Basic Res Cardiol*. 2014; 109: 398.
297. Messner B, Bernhard D. Smoking and cardiovascular disease: mechanisms of endothelial dysfunction and early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(3): 509-15.
298. Mitchell GF, Vita JA, Larson MG, et al. Cross - sectional relations of peripheral microvascular function, cardiovascular disease risk factors, and aortic stiffness: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005; 112: 3722–3728.
299. Miyamoto Y, Saito Y, Nakayama M, Shimasaki Y, et al. Replication protein A1 reduces transcription of the endothelial nitric oxide synthase gene containing a -786T–NC mutation associated with coronary spastic angina. *Hum Mol Genet*. 2000; 9: 2629–2637.
300. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H., et al. The functional role of longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with

cardiovascular risk factors: a study with two - dimensional strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008; 21: 1138–1144.

301. Montalescot G, Zeymer U, Silvain J, Boulanger B, Cohen M, et al.; ATOLL Investigators. Intravenous enoxaparin or unfractionated heparin in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction: the international randomised open-label ATOLL trial. *Lancet.* 2011; 378(9792): 693-703.

302. Montalescot G., Collet J.P., Lison L. et al. Effects of various anticoagulant treatments on von Willebrand factor release in unstable angina. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 110-114.

303. Monteuuis G, Wong JJL, Bailey CG, Schmitz U, Rasko JEJ. The changing paradigm of intron retention: regulation, ramifications and recipes. *Nucleic Acids Res.* 2019; 47(22): 11497-11513.

304. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2015; 131(4): e29-322.

305. Munk K, Andersen NH, Schmidt MR, Nielsen SS, Terkelsen CJ, et al. Remote Ischemic Conditioning in Patients With Myocardial Infarction Treated With Primary Angioplasty: Impact on Left Ventricular Function Assessed by Comprehensive Echocardiography and Gated Single-Photon Emission CT. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010; 3(6): 656-62.

306. Münzel T, Hahad O, Kuntic M, Keaney JF, Deanfield JE, Daiber A. Effects of tobacco cigarettes, e-cigarettes, and waterpipe smoking on endothelial function and clinical outcomes. *Eur Heart J.* 2020; 41(41): 4057-4070.

307. Nagasaki S, Sertorio JT, Metzger IF, Bem AF, Rocha JB, Tanus-Santos JE. ENOS gene T-786C polymorphism modulates atorvastatin-induced increase in blood nitrite. *Free Radic Biol Med.* 2006; 41: 1044–1049.

308. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation*. 2003; 108(14): 1664-72.
309. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res*. 2009; 60: 525-8.
310. Nakamura T, Uematsu M, Horikoshi T, Yoshizaki T, Kobayashi T, et al. Improvement in Brachial Endothelial Vasomotor Function and Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Reduces the Residual Risk for Cardiovascular Events after Optimal Medical Treatment in Patients with Coronary Artery Disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020.
311. Nakamura T, Uematsu M, Yoshizaki T, Kobayashi T, et al. Improvement of endothelial dysfunction is mediated through reduction of remnant lipoprotein after statin therapy in patients with coronary artery disease. *J Cardiol*. 2020; 75(3): 270.
312. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *Amer J Cardiol*. 2000; 86(6): 628-634.
313. Nasef NA, Keshk WA, Elmelegy S, Abdallah A, Ibrahim W. Modulatory effect of simvastatin on redox status, caspase-3 expression, p-protein kinase B (p-Akt) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in ethanol-induced neurodegeneration. *Can J Physiol Pharmacol*. 2020.
314. Nasreen S., Nabika T., Shibata H. et al. T-786C polymorphism in endothelial NO synthase gene affects cerebral circulation in smokers: possible gene-environmental interaction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002; 22(4): 605.
315. Nemcovsky Amar D, Epshtein M, Korin N. Endothelial Cell Activation in an Embolic Ischemia-Reperfusion Injury Microfluidic Model. *Micromachines (Basel)*. 2019; 10(12): 857.

316. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016; 37(13): 1024.
317. Nochioka K, Tanaka S, Miura M, Zhulanqige do E, Fukumoto Y, et al. Ezetimibe improves endothelial function and inhibits Rho-kinase activity associated with inhibition of cholesterol absorption in humans. *Circ J*. 2012; 76(8): 2023-30.
318. Nurkalem Z, Tangurek B, Zencirci E, Alper AT, Aksu H, Erer B, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (T-786C) polymorphism in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis*. 2008; 19(2): 85-8.
319. Oesterle A, Laufs U, Liao JK. Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ Res*. 2017; 120(1): 229-243.
320. Oikonomou E, Siasos G, Tsigkou V, Bletsas E, Panoilia ME, et al. Coronary Artery Disease and Endothelial Dysfunction: Novel Diagnostic and Therapeutic Approaches. *Curr Med Chem*. 2020;27(7):1052-1080.
321. Olafiranye O, Ladejobi A, Wayne M, Martin-Gill C, et al. Renal Protection Using Remote Ischemic Peri-Conditioning During Inter-Facility Helicopter Transport of Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: A Retrospective Study. *J Interv Cardiol*. 2016; 29(6): 603-611.
322. Olijhoek JK, Hajer GR, van der Graaf Y, et al. The effects of low-dose simvastatin and ezetimibe compared to high-dose simvastatin alone on post-fat load endothelial function in patients with metabolic syndrome: a randomized double-blind crossover trial. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2008; 52: 145-50.
323. Oliveira-Paula GH, Lacchini R, Tanus-Santos JE. Endothelial nitric oxide synthase: From biochemistry and gene structure to clinical implications of NOS3 polymorphisms. *Gene*. 2016; 575: 584-99.
324. Ong SB, Hernández-Reséndiz S, Crespo-Avilan GE, et al. Inflammation following acute myocardial infarction: Multiple players, dynamic roles, and novel therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther*. 2018;186:73-87.
325. Oszejca K, Szemraj J, Bartkowiak J. Wpływ tlenku azotu na regulację ekspresji inhibitora aktywatorów plazminogenu typu 1 oraz tkankowego

aktywatora plazminogenu [The influence of nitric oxide on the regulation of plasminogen activator inhibitor type 1 and tissue-type plasminogen activator expression]. *Postepy Biochem.* 2005;51(4):407-13. Polish.

326. Ota S, Tanimoto T, Orii M, Hirata K, Shiono Y, Shimamura K, et al. Association between hyperglycemia at admission and microvascular obstruction in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Cardiol.* 2015; 65(4): 272-7.

327. Ozawa K, Packwood W, Varlamov O, Qi Y, Xie A, Wu MD, et al. Molecular Imaging of VWF (von Willebrand Factor) and Platelet Adhesion in Postischemic Impaired Microvascular Reflow. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(11): e007913.

328. Pamukcu B, Lip GY, Snezhitskiy V, Shantsila E. The CD40-CD40L system in cardiovascular disease. *Ann Med.* 2011; 43(5): 331-40.

329. Pan W, Chen X, He Y, Wang K, Liu T, Fan H, He P, Gao Z, et al. Predictive value of GRACE score and vascular endothelial function at admission for mid- and long-term prognosis after operation of patients with acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. 2018; 43(12): 1031.

330. Pannitteri G, Petrucci E, Testa U. Coordinate release of angiogenic growth factors after acute myocardial infarction: evidence of a two-wave production. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2006; 7(12): 872-9.

331. Pantea-Roşan LR, Pantea VA, Bungau S, Tit DM, Behl T, Vesa CM, et al. No-Reflow after PPCI-A Predictor of Short-Term Outcomes in STEMI Patients. *J Clin Med.* 2020; 9(9): 2956.

332. Papapostolou S, Andrianopoulos N, Duffy SJ, Brennan AL, Ajani AE, et al. Long-term clinical outcomes of transient and persistent no-reflow following percutaneous coronary intervention (PCI): a multicentre Australian registry. *EuroIntervention.* 2018; 14(2): 185-193.

333. Park K.W., You K.H., Oh S. et al. Association of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene polymorphism with acute coronary syndrome in Koreans. *Heart.* 2004; 90: 282-285.

334. Parker BA, Tschakovsky ME, Augeri AL, et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow - mediated dilation in men and women. *American journal of physiology*. 2011; 301: 1118–1126.
335. Parkhomenko A., Lutay Ia., Irkin O., Stepura A., Beliy 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.
336. 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.
337. Parkhomenko A.N., Irkin O.I., Lutay IA., Stepura A.A., Kushnir S.P., Bilyy D.A. High-intensity lipid-lowering therapy prevents pathological left ventricle remodeling after STEMI. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19(Suppl 1): 507-8.
338. Parkhomenko A.N., Lutay IA., Stepura A.A., Irkin O.I., Sokolov M.J., Kobyljak V.J., Kryvchun A.S., Belyy 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.
339. Parkhomenko A.N., Lutay Ya.M., Dosenko V.E., et al. 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.
340. Patti G., Pasceri V., Colonna G., et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 49: 1272-1278.
341. Pavon AG, Georgiopoulos G, Vincenti G, Muller O, Monney P, et al. Head-to-head comparison of multiple cardiovascular magnetic resonance techniques for

the detection and quantification of intramyocardial haemorrhage in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Eur Radiol.* 2021; 31(3): 1245-1256.

342. Pektas MB, Turan O, Ozturk Bingol G, Sumlu E, et al. High glucose causes vascular dysfunction through Akt/eNOS pathway: reciprocal modulation by juglone and resveratrol. *Can J Physiol Pharmacol.* 2018; 96(8): 757-764.

343. Pennathur S, Heinecke JW. Oxidative stress and endothelial dysfunction in vascular disease. *Curr Diab Rep.* 2007; 7(4): 257-64.

344. Piackova E, Jäger B, Farhan S, Christ G, Schreiber W, et al; Vienna STEMI Registry Group. Gender differences in short- and long-term mortality in the Vienna STEMI registry. *Int J Cardiol.* 2017; 244: 303-308.

345. Piga R., Naito Y., Kokura S., et al. Short - term high glucose exposure induces monocyte - endothelial cells adhesion and transmigration by increasing VCAM - 1 and MCP - 1 expression in human aortic endothelial cells. *Atherosclerosis.* 2007; 193(2): 328–334.

346. Pisarenko O, Studneva I. Modulating the Bioactivity of Nitric Oxide as a Therapeutic Strategy in Cardiac Surgery. *J Surg Res.* 2021; 257: 178-188.

347. Pletsch-Borba L, Grafetstätter M, Hüsing A, González Maldonado S, et al Biomarkers of vascular injury in relation to myocardial infarction risk: A population-based study. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 3004.

348. Poirier O., Mao C., Mallet C. et al. Polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase gene – no consistent association with myocardial infarction in the ECTIM study. *Eur. J. Clin. Invest.* 1999; 29: 284-290.

349. Porto I, Biasucci LM, Maria GL, De Leone AM, Niccoli G, et al. Intracoronary microparticles and microvascular obstruction in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous intervention. *Eur Heart J* 2012; 33: 2928–2938.

350. Pöss J, Köster J, Fuernau G, Eitel I, de Waha S, Ouarrak T, Lassus J, et al. Risk Stratification for Patients in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69(15): 1913-1920.

351. Pusuroglu H, Akgul O, Erturk M, Uyarel H, Bulut U, Akkaya E, et al. Predictive value of elevated soluble CD40 ligand in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2014; 25(7): 558-64.
352. Puymirat E, Simon T, Cayla G, Cottin Y, Elbaz M, Coste P, et al. Acute Myocardial Infarction: Changes in Patient Characteristics, Management, and 6-Month Outcomes Over a Period of 20 Years in the FAST-MI Program (French Registry of Acute ST-Elevation or Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) 1995 to 2015. *Circulation.* 2017; 136(20): 1908-1919.
353. Qin YH, Dai SM, Tang GS, Zhang J, Ren D, Wang ZW and Shen Q. HMGB1 enhances the proinflammatory activity of lipopolysaccharide by promoting the phosphorylation of MAPK p38 through receptor for advanced glycation end products. *J Immunol* 2009; 183: 6244-50.
354. Reimer KA, Jennings RB. The changing anatomic reference base of evolving myocardial infarction. *Circulation.* 1979; 60: 866-76.
355. Reindl M, Eitel I, Reinstadler SJ. Role of Cardiac Magnetic Resonance to Improve Risk Prediction Following Acute ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med.* 2020; 9(4): 1041.
356. Reindl M, Reinstadler SJ, Feistritz HJ, Theurl M, Basic D, et al. Relation of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Microvascular Injury and Clinical Outcome in Revascularized ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2017; 6(10): e006957.
357. Reindl M, Tiller C, Holzknrecht M, Lechner I, Eisner D, Riepl L, et al. Global longitudinal strain by feature tracking for optimized prediction of adverse remodeling after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* 2021;110(1): 61-71.
358. Reinstadler S.J., Stiermaier T., Reindl M., et al. Intramyocardial hemorrhage and prognosis after ST-elevation myocardial infarction. *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* 2019; 20(2): 138-146.

359. Reinstadler SJ, Stiermaier T, Fuernau G, de Waha S, Desch S, et al. The challenges and impact of microvascular injury in ST-elevation myocardial infarction. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14(4): 431-43.
360. Rezkalla SH, Stankowski RV, Hanna J, Kloner RA. Management of No-Reflow Phenomenon in the Catheterization Laboratory. *JACC Cardiovasc Interv.* 2017; 10(3): 215-223.
361. Ridker PM. From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream To Identify Novel Targets for Atheroprotection. *Circ Res.* 2016; 118(1): 145-56.
362. Rodeghiero F., Castaman G. The von Willebrand factor. *Res. Clin. Lab.* 1990; 20: 143-153.
363. Rogers WJ, Frederick PD, Stoehr E, et al. Trends in presenting characteristics and hospital mortality among patients with ST elevation and non-ST elevation myocardial infarction in the National Registry of Myocardial Infarction from 1990 to 2006. *Am Heart J* 2008; 156: 1026-34.
364. Ronco C, Bellasi A, Di Lullo L. Cardiorenal Syndrome: An Overview. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25(5): 382-390.
365. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med.* 1986; 314(8): 488-500.
366. Rossington JA, Sol E, Masoura K, Aznaouridis K, Chelliah R, et al. No-reflow phenomenon and comparison to the normal-flow population postprimary percutaneous coronary intervention for ST elevation myocardial infarction: case-control study (NORM PPCI). *Open Heart.* 2020; 7(2): e001215.
367. Sattur S, Sarwar B, Sacchi TJ, Brener SJ. Correlation between markers of reperfusion and mortality in ST-elevation myocardial infarction: a systematic review. *J Invasive Cardiol.* 2014; 26(11): 587-95.
368. Scarpone M, Cenko E, Manfrini O. Coronary No-Reflow Phenomenon in Clinical Practice. *Curr Pharm Des.* 2018; 24(25): 2927-2933.
369. Schmidt MR, Rasmussen ME, Bøtker HE. Remote Ischemic Conditioning for Patients With STEMI. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2017; 22(4): 302-309.

370. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. for the Myocardial Ischaemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early recurrent ischaemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc.* 2001; 285: 1711-1718.
371. Scicchitano P, Cortese F, Gesualdo M, De Palo M, Massari F, et al. The role of endothelial dysfunction and oxidative stress in cerebrovascular diseases. *Free Radic Res.* 2019; 53(6): 579-595.
372. Senthil D, Raveendran M, Shen YH, Utama B, Dudley D, et al. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells. *DNA Cell Biol.* 2005; 24(4): 218.
373. Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. Mechanisms of endothelial dysfunction during aging: Predisposition to thrombosis. *Mech Ageing Dev.* 2017; 164: 91-99.
374. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial—Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
375. Shaul O. How introns enhance gene expression. *Int J Biochem Cell Biol.* 2017; 91(b): 145-155.
376. Shen Y, Ward NC, Hodgson JM, Puddey IB, Wang Y, Zhang D, et al. Dietary quercetin attenuates oxidant-induced endothelial dysfunction and atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice fed a high-fat diet: a critical role for heme oxygenase-1. *Free Radic Biol Med.* 2013; 65:908-915.
377. Shi Y, Vanhoutte PM. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes. *J Diabetes.* 2017; 9(5): 434-449.
378. 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.

379. Silva PS, Lacchini R, Gomes VA, Tanus-Santos JE: Pharmacogenetic implications of the enos polymorphisms for cardiovascular action drugs. *Arq Bras Cardiol.* 2011; 96(2): e27-e34.
380. Simoons M, Krzemińska-Pakula M, Alonso A, Goodman S, Kali A, et al. Improved reperfusion and clinical outcome with enoxaparin as an adjunct to streptokinase thrombolysis in acute myocardial infarction. The AMI-SK study. *Eur Heart J.* 2002; 23(16): 1282-90.
381. Sloth AD, Schmidt MR, Munk K, Kharbanda RK, Redington AN, et al. Improved long-term clinical outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing remote ischaemic conditioning as an adjunct to primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2014; 35(3): 168-75.
382. Smiseth OA, Torp H, Opdahl A, Haugaa KH, Urheim S. Myocardial strain imaging: how useful is it in clinical decision making? *Eur Heart J.* 2016; 37(15): 1196–1207.
383. Song J., Yoon Y., Park K.U. et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentration, and enzyme activity in cultured human endothelial cells. *Clin. Chem.* 2003; 49 (6): 847-852.
384. Sonneveld MA, Cheng JM, Oemrawsingh RM, de Maat MP, et al. Von Willebrand factor in relation to coronary plaque characteristics and cardiovascular outcome. Results of the ATHEROREMO-IVUS study. *Thromb Haemost.* 2015; 113(3): 577-84.
385. Sørensen AL, Hasselbalch HC, Nielsen CH, Poulsen HE, Ellervik C. Statin treatment, oxidative stress and inflammation in a Danish population. *Redox Biol.* 2019; 21: 101088.
386. Souza-Costa DC, Sandrim VC, Lopes LF, Gerlach RF, et al. Antiinflammatory effects of atorvastatin: modulation by the T-786C polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene. *Atherosclerosis* 2007; 193: 438–44.
387. Stamboul K, Zeller M, Rochette L, Cottin Y, Cochet A, Leclercq T, et al. Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and

microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction. *PLoS One*. 2017; 12(7):e0179929.

388. Stanojevic NB, Ivanovic ZJ, Djurovic S, Kalimanovska VS, Spasic S, et al. Lack of Association Between Low HDL-cholesterol and Elevated Circulating Cellular Adhesion Molecules in Normolipidemic CAD Patients and Healthy Subjects. *International Heart Journal*. 2005;46(4):593–600.

389. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, et al. Long – term follow - up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000; 101:948–954.

390. Swirski FK, Nahrendorf M. Leukocyte behavior in atherosclerosis, myocardial infarction, and heart failure. *Science*. 2013; 339(6116):161-6.

391. Tajima E, Sakuma M, Tokoi S, Matsumoto H, Saito F, Watanabe R, et al. The comparison of endothelial function between conduit artery and microvasculature in patients with coronary artery disease. *Cardiol J*. 2020; 27(1): 38-46.

392. Takagi S., Goto Y., Nonogi H. et al. Genetic Polymorphisms of angiotensin converting enzyme (I/D) and endothelial nitric oxide synthase (T(-788)C) genes in Japanese patients with myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2001; 86: 1339-1340.

393. Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium - dependent flow - mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 1998; 82: 1535–1539.

394. Takase S, Matoba T, Nakashiro S, Mukai Y, Inoue S, Oi K, Higo T, et al. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting: The CuVIC Trial (Effect of Cholesterol Absorption Inhibitor Usage on Target Vessel Dysfunction After Coronary Stenting), a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017; 37(2): 350-358.

395. Takeda Y, Matoba K, Sekiguchi K, Nagai Y, Yokota T, et al. Endothelial Dysfunction in Diabetes. *Biomedicines*. 2020; 8(7):182.

396. Tan Y, Yang S, Chen R, Sheng Z, Zhou P, Liu C, Zhao H, Song L, et al. High Plasma Myeloperoxidase Is Associated with Plaque Erosion in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020; 13(6): 908-915.
397. Tascanov MB, Tanriverdi Z, Gungoren F, Besli F, Erkus ME, et al. Association between the No-Reflow Phenomenon and Soluble CD40 Ligand Level in Patients with Acute ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55(7): 376.
398. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007; 28(13): 1598-660.
399. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012; 33(20): 2569-619.
400. Tenopoulou M, Doulias PT. Endothelial nitric oxide synthase-derived nitric oxide in the regulation of metabolism. *F1000Res*. 2020; 9:F1000 Faculty Rev-1190.
401. Teragawa H, Ueda K, Matsuda K, Kimura M, Higashi Y, et al. Relationship between endothelial function in the coronary and brachial arteries. *Clin. Cardiol* 2005; 28: 460–466.
402. Thijssen DHJ, Green DJ. A Future for Flow-Mediated Dilation-Just Follow the Guidelines. *JAMA Cardiol*. 2020; 5(3): 360-361.
403. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: A methodological and physiological guideline. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol* 2011; 300: H2–12.
404. Thijssen DHJ, Bruno RM, van Mil ACCM, Holder SM, Fatta F, et al. Expert consensus and evidence-based recommendations for the assessment of flow-mediated dilation in humans. *Eur Heart J*. 2019; 40(30): 2534-2547.

405. Thomas BN, Thakur TJ, Yi L, Guindo A, Diallo DA, Ott J. Extensive ethnogenomic diversity of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) polymorphisms. *Gene Regul Syst Bio*. 2013; 7: 1-10.
406. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(18): 2231-2264.
407. Tian R, Jin Z, Zhou L, Zeng XP. Quercetin Attenuated Myeloperoxidase-Dependent HOCl Generation and Endothelial Dysfunction in Diabetic Vasculature. *J Agric Food Chem*. 2021; 69(1): 404-413.
408. Tischer E1, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem*. 1991; 266(18): 11947-54.
409. Totzeck M, Mincu RI, Mrotzek S, Schadendorf D, Rassaf T. Cardiovascular diseases in patients receiving small molecules with anti-vascular endothelial growth factor activity: A meta-analysis of approximately 29,000 cancer patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25(5): 482-494.
410. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37(42): 3232–3245.
411. Tsao KC, Chang PY, Li CC, et al. Development of a microplate ELISA for circulating E-selectin: assay characterization, comparison with a commercial kit, and establishment of normal reference values. *J Clin Lab Anal*. 2003; 17(3): 97-101.
412. Tscharré M, Tentzeris I, Vogel B, Freynhofer MK, Egger F, Rohla M, et al. Von Willebrand Factor and ADAMTS13 and long-term outcomes in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Thromb Res*. 2020; 196:31-37.

413. Tsimikas S. Oxidative biomarkers in the diagnosis and prognosis of cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 2006; 98(11A): 9P-17P.
414. Tsoref O, Tyomkin D, Amit U, Landa N, Cohen-Rosenboim O, Kain D, Golan M, Naftali-Shani N, David A, Leor J. E-selectin-targeted copolymer reduces atherosclerotic lesions, adverse cardiac remodeling, and dysfunction. *J Control Release.* 2018; 288:136-147.
415. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, et al. PRECISE-IVUS Investigators. Impact of Dual Lipid-Lowering Strategy With Ezetimibe and Atorvastatin on Coronary Plaque Regression in Patients With Percutaneous Coronary Intervention: The Multicenter Randomized Controlled PRECISE-IVUS Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2015; 66(5): 495-507.
416. Undas A, Machnik A, Potaczek DP, et al. Ezetimibe combined with simvastatin compared with simvastatin alone results in a greater suppression of oxidative stress and enhanced fibrinolysis in patients after acute coronary events. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2011; 58(2): 167-72.
417. Urano T, Suzuki Y, Iwaki T, Sano H, Honkura N, Castellino FJ. Recognition of Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 as the Primary Regulator of Fibrinolysis. *Curr Drug Targets.* 2019; 20(16): 1695-1701.
418. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, et al., ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29(23): 2909-45.
419. van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. et al. Angiographic Assesment of Myocardial Reperfusion in Patients Treated With Prymary Angioplasty for Acute Myacardial infarction Myocardial Blush Grade. *Circulation.* 1998; 97:2302 - 2306.
420. Varo N., de Lemos J.A., Libby P., et al. Soluble CD40L: Risk Prediction After Acute Coronary Syndromes. *Circulation.* 2003; 108: 1049-1052.
421. Vasilieva E, Urazovskaya I, Skrypnik D, Shpektor A. Total occlusion of the infarct - related coronary artery correlates with brachial artery flow - mediated

dilation in patients with ST - elevation myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2009; 11(3): 155 – 9.

422. Veerasamy M, Bagnall A, Neely D, Allen J, Sinclair H, Kunadian V. Endothelial dysfunction and coronary artery disease: a state of the art review. *Cardiol Rev*. 2015; 23(3): 119-29.

423. Vidal-Perez R, Abou Jokh Casas C, Agra-Bermejo RM, et al. Myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: A comprehensive review and future research directions. *World J Cardiol*. 2019; 11(12): 305-315.

424. Violi F, Carnevale R, Pastori D, Pignatelli P. Antioxidant and antiplatelet effects of atorvastatin by Nox2 inhibition. *Trends Cardiovasc Med*. 2014; 24(4): 142-8.

425. Vogel B, Claessen BE, Arnold SV, Chan D, Cohen DJ, Giannitsis E, et al. ST-segment elevation myocardial infarction. *Nat Rev Dis Primers*. 2019; 5(1): 39.

426. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, Marwick TH, Houle H, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015; 28(2): 183-93.

427. Volz HC, Laohachewin D, Schellberg D, Wienbrandt AR, Nelles M, et al. HMGB1 is an independent predictor of death and heart transplantation in heart failure. *Clin Res Cardiol* 2012; 101: 427-35.

428. Wang J., Dudley D., Wang X.L. Haplotype-specific effects on endothelial NO synthase promoter efficiency: modifiable by cigarette smoking. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2002; 22(5): 1-4.

429. Wang X, Guo F, Li G, Cao Y, Fu H. Prognostic role of brachial reactivity in patients with ST myocardial infarction after percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis*. 2009; 20(7): 467-72.

430. Wang X.L. Cigarette smoking, DNA variants in endothelial nitric oxide synthase gene and vascular disease. *Contrib Nephrol*. 2000; 130: 53-67.

431. Wang X.L., Sim A.S., Wang M.X. et al. Genotype dependent and cigarette specific effects on endothelial nitric oxide synthase gene expression and enzyme activity. *FEBS Lett.* 2000; 471(1): 45-50.
432. Wang Y, Zhang ZZ, Wu Y, Ke JJ, He XH, Wang YL. Quercetin postconditioning attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in rats through the PI3K/Akt pathway. *Braz J Med Biol Res.* 2013; 46(10): 861-7.
433. Watson T.J., Ong P.J.L., Tchong J.E. *Primary Angioplasty: A Practical Guide* // Singapore: Springer; 2018.
434. Wei LK, Au A, Menon S, Griffiths LR, Kooi CW, Irene L, Zhao J, et al. Polymorphisms of MTHFR, eNOS, ACE, AGT, ApoE, PON1, PDE4D, and Ischemic Stroke: Meta-Analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017; 26(11): 2482.
435. Westerweel PE, Visseren FL, Hajer GR, et al. Endothelial progenitor cell levels in obese men with the metabolic syndrome and the effect of simvastatin monotherapy vs simvastatin/ezetimibe combination therapy. *Eur Heart J.* 2008; 29: 2808-17.
436. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31(8): 943–957.
437. Writing Group Members, Mozaffarian D, Benjamin EJ, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics--2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 133: 447-54.
438. Wu NQ, Guo YL, Zhu CG, Gao Y, Zhao X, Sun D, Sun J, Xu RX, et al. Comparison of statin plus ezetimibe with double-dose statin on lipid profiles and inflammation markers. *Lipids Health Dis.* 2018; 17(1): 265.
439. Wu Y, Liu H, Wang X. Cardioprotection of pharmacological postconditioning on myocardial ischemia/reperfusion injury. *Life Sci.* 2021; 264: 118628.
440. Xia JG, Xu FF, Qu Y, Song DG, Shen H, Liu XH. Atorvastatin post-conditioning attenuates myocardial ischemia reperfusion injury via inhibiting endoplasmic reticulum stress-related apoptosis. *Shock.* 2014; 42(4): 365-71.

441. Xie X, Shi X, Xun X, Rao L. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects. *Clin Exp Hypertens*. 2017; 39(2):175-182.
442. Xu X, Liu Y, Li K, Wang P, Xu L, Yang Z, Yang X. Intensive atorvastatin improves endothelial function and decreases ADP-induced platelet aggregation in patients with STEMI undergoing primary PCI: A single-center randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2016; 222: 467-472.
443. Yang C, Qi ZY, Shao C, Xing WK, Wang Z. Association between three eNOS polymorphisms and intracranial aneurysms risk: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(4): e452.
444. Yang Y, Du K, Liu Z, Lu X. Endothelial nitric oxide synthase (eNOS) 4b/a gene polymorphisms and coronary artery disease: evidence from a meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2014; 15(5): 7987-8003.
445. Yang Y, Shi C, Hou X, et al. Modified VEGF targets the ischemic myocardium and promotes functional recovery after myocardial infarction. *J Control Release*. 2015; 213: 27-35.
446. Yasue H, Mizuno Y, Harada E. Coronary artery spasm - Clinical features, pathogenesis and treatment. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2019; 95(2): 53.
447. Yeboah J, Folsom AR, Burke GL, Johnson C, Polak JF, Post W, et al. Predictive value of brachial flow-mediated dilation for incident cardiovascular events in a population-based study the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circulation*. 2009; 120(6): 502-9.
448. Yoshimura M., Nakayama M., Shimasaki Y. et al. A T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene and coronary arterial vasomotility. *Amer. J. Cardiol*. 2000; 85(6): 710-714.
449. Yoshioka T, Funayama H, Hoshino H, Nakamura T, Sugawara Y, et al. Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2010; 213(1):268-72.
450. Yu H, Kalogeris T, Korthuis RJ. Reactive species-induced microvascular dysfunction in ischemia/reperfusion. *Free Radic Biol Med*. 2019; 135:182-197.

451. Yu J, Wu X, Ni J, Zhang J. Relationship between common eNOS gene polymorphisms and predisposition to coronary artery disease: Evidence from a meta-analysis of 155 published association studies. *Genomics*. 2020; 112(3): 2452-2458.
452. Yu M, Liang C, Kong Q, Wang Y, Li M. Efficacy of combination therapy with ezetimibe and statins versus a double dose of statin monotherapy in participants with hypercholesterolemia: a meta-analysis of literature. *Lipids Health Dis*. 2020 ; 19(1): 1.
453. Yunoki K, Naruko T, Komatsu R, Shirai N, Nakagawa M, Sugioka K, et al. Relation of elevated levels of plasma myeloperoxidase to impaired myocardial microcirculation after reperfusion in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2010;105(7): 922-9.
454. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al; OASIS-6 Trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006; 295(13): 1519-30.
455. Zaric B, Obradovic M, Trpkovic A, Banach M, Mikhailidis DP, et al. Endothelial Dysfunction in Dyslipidaemia: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Curr Med Chem*. 2020; 27(7): 1021-1040.
456. Zeng WP, Zhang R, Li R, Luo JF, Hu XF. Association of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene T786C Polymorphism with In-Stent Restenosis in Chinese Han Patients with Coronary Artery Disease Treated with Drug-Eluting Stent. *PLoS One*. 2017; 12(1): e0170964.
457. Zhang C, Kelkar A, Neelamegham S. von Willebrand factor self-association is regulated by the shear-dependent unfolding of the A2 domain. *Blood Adv*. 2019; 3(7): 957-968.
458. Zhang YM, Zhang ZY, Wang RX. Protective Mechanisms of Quercetin Against Myocardial Ischemia Reperfusion Injury. *Front Physiol*. 2020; 11:956.
459. Zhao XJ, Liu XL, He GX, Xu HP. Effects of single-dose atorvastatin on interleukin-6, interferon gamma, and myocardial no-reflow in a rabbit model of

acute myocardial infarction and reperfusion. *Braz J Med Biol Res.* 2014; 47(3): 245-51.

460. Zhao Y, Vanhoutte PM, Leung SW. Vascular nitric oxide: Beyond eNOS. *J Pharmacol Sci.* 2015; 129(2): 83-94.

461. Zhito AV, Iusupova AO, Kozhevnikova MV, Shchendrygina AA, et al. [E-Selectin as a Marker of Endothelial Dysfunction in Patients with Coronary Artery Disease Including Those with Type 2 Diabetes Mellitus]. *Kardiologiia.* 2020; 60(4): 24-30.

462. Zhou SS, Tian F, Chen YD, Wang J, Sun ZJ, Guo J, et al. Combination therapy reduces the incidence of no-reflow after primary per-cutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. *J Geriatr Cardiol.* 2015; 12(2): 135-42.

463. Zou J, Fei Q, Xiao H, Wang H, Liu K, Liu M, Zhang H, Xiao X, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy. *J Cell Physiol.* 2019; 234(10): 17690-17703.

ДОДАТОК А

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 T⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136): 14-18. DOI: 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 ендотеліязалежної 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., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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., Іркін О.І., Білий Д.О., Шумаков О.В., Сопко О.О., Соколов Ю.М. Ендотеліязалежна 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., Іркін 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., Иркин О.И., Лутай Я.М., Кушнир 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., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы 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., Іркін 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.Е. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда. 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-трекінг 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 ($T^{-786} \rightarrow C$) 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 ($T^{-786} \rightarrow C$), but not in exon 7 ($G^{894} \rightarrow T$) 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 полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом в украинской

популяції. 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., Иркин О.И., Кожухов С.Н., Скаржевский А.А., Шумаков А.В., Довгань Н.В., Досенко В.Е., Мойбенко А.А. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных 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 проведене 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., Кушнир 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., Кушнир С.П., Степура А.А., Белый Д.А., Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Кобыляк В.Ю., Крывчун А.С. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на тканевой кровотоке 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 I.A., Stepura A.A., Irkin O.I., Sokolov M.J., Kobulyak V.J., Kryvchun A.S., Belyy 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 I.A., Stepura A.A., Kushnir S.P., Bilyy 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., Beliy 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., Beliy 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.* 2020; (Додаток 2, Матеріали XXI Нац. конгр. кардіологів України 2020 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., Bely 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., Bely 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).

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертаційної роботи були представлені на:

- в рамках конгресів Європейського товариства кардіологів 2014 (1 вересня 2014, м. Барселона, Іспанія), 2016 (28 серпня 2016, м. Рим, Італія) та 2017 (28 серпня 2017, м. Барселона, Іспанія) років;
- в рамках XIII (м. Київ, 26-28 вересня 2012 р.), XIV (м. Київ, 18-20 вересня 2013 р.), XV (м. Київ, 23-25 вересня 2014 р.), XVI (м. Київ, 23-25 вересня 2015 р.), XVII (м. Київ, 21-23 вересня 2016 р.), XVIII (м. Київ, 20-22 вересня 2017 р.), XIX (м. Київ, 26-28 вересня 2018 р.) та XXI (м. Київ, 22-25 вересня 2020 р.) Національних конгресів кардіологів України;
- в рамках конгресів Європейської асоціації з невідкладної кардіології у 2012 (м. Стамбул, Турція – 22 жовтня 2012), 2014 (м. Женева, Швейцарія – 19 жовтня 2014), 2016 (м. Лісабон, Португалія – 16 жовтня 2016) та 2020 (м. Афіни, Греція – 07 березня 2020) роках;
- в рамках Науково-практичної конференції «Ендотеліальна дисфункція при вік-залежній патології: діагностика, профілактика, лікування» (м.Київ, 12-13 листопада 2015 р.);
- в рамках конгресу Європейської асоціації з серцево-судинної візуалізації (м. Афіни, Греція, 07 березня 2012).

ДОДАТОК В

ПОІНФОРМОВАНА ДОБРОВІЛЬНА ЗГОДА ПАЦІЄНТА НА
ОБСТЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ

Я _____

(П.І.Б. пацієнта)

отримав(ла) інформацію про дослідження, в якому мені запропоновано взяти участь, і даю добровільну згоду на участь. Дослідження проводиться згідно з планом науково-дослідних робіт відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Я проінформований (на) в повному обсязі лікарем Лутаєм Я.М. про:

1. План обстеження:

- Лабораторні аналізи крові: загальноклінічні (загальний та біохімічний аналіз крові з визначенням рівня кардіоспецифічних біомаркерів КФК, МВ-КФК, тропонін), імунологічні дослідження (фактор фон Віллебранда, фактор росту ендотелію судин, інтерлейкін-6, С-реактивний білок, Е-селектин, розчинний CD40 ліганд, мієлопероксидаза) та генетичні дослідження із застосуванням полімеразної ланцюгової реакції для виявлення поліморфізмів гена ендотеліальної NO синтетази (eNOS);
- Ехокардіографічне дослідження з визначення параметрів лівого шлуночка серця. Ехокардіографічні петлі будуть збережені та повторно оцінені за допомогою набору комп'ютерних програм із розрахунком параметрів деформації ЛШ – спекл–трекінг ехокардіографія;
- УЗД дослідження плечової артерії з проведенням проби з потокозалежною вазодилатацією;
- Коронаровентриклографія - оцінка даних коронаровентрикулографії з визначенням ступеня відновлення коронарного кровотоку за шкалою TIMI та відновлення міокардіальної перфузії за шкалою MBG.

2. План лікування: лікування відбуватиметься відповідно до протоколів та рекомендацій щодо лікування хворих з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST та без підйому сегмента ST.

Усі призначені під час дослідження та по його закінченню препарати є зареєстрованими Українським фармакологічним центром та рекомендовані до використання відповідними українськими рекомендаціями, не містять підвищеного ризику для здоров'я та життя.

Для мене є повністю зрозумілою мета, характер, методи та обсяг запланованого обстеження та лікування.

Я також ознайомлений(на) з планом запропонованого мені медикаментозного лікування і дією лікарських засобів, їх можливими побічними ефектами.

Я знаю, що на будь-якій стадії можу відмовитися від участі у даному дослідженні.

Я згоден (згодна) на можливу зміну медикаментозної терапії, тактики та методів лікування за умов обов'язкового інформування мене та роз'яснення причин такої зміни та побічних дій препаратів, що будуть призначені внаслідок такої заміни.

Я інформований (на) лікарем про відсутність ризику запропонованого мені обстеження та лікування як зважаючи на заплановані щодо мене заходи, є загалом загальноприйнятими та не носять експериментального характеру.

Я ознайомлений (на) з обсягом обстежень та планом візитів до лікаря, зобов'язуюсь дотримуватись цього плану, а за умови відмови від своєї подальшої участі у дослідженні – своєчасно повідомити про це лікаря.

Я дозволяю відповідно до плану лікування та обстеження, або у випадку необхідності залучати до обстеження лікарів інших спеціальностей, середнього персоналу та інших співробітників лікувального закладу.

Я підтверджую, що обговорив(ла) і отримав(ла) повні відповіді на всі питання, що мені цікавили, мав(ла) достатньо часу на обміркування рішення про згоду на запропоноване обстеження та лікування.

Я інформований(на), що всі діагностичні заходи, відповідають плану обстежень даного дослідження, яке проводиться безкоштовно.

Я можу звернутися до лікаря Лутая Я.М. З приводу будь-яких змін свого самопочуття впродовж проведення дослідження та отримати вичерпну консультацію.

Тим самим, я доброю волею, без будь-якого тиску даю дозвіл лікарю-кардіологу Лутаю Я.М. провести мені заплановане обстеження та на його основі підібрати оптимальне лікування.

Я підтверджую, що все вищеперераховане мною прочитане і повністю мені зрозуміло.

Я підписую цю згоду на основі мого волевиявлення.

Підпис пацієнта _____

Підпис лікаря _____

ДОДАТОК Г

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП ХОР
«Обласна клінічна лікарня»
Ярош В.А.

« 03 » 02 20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: врахування антитромботичної терапії, проведеної на догоспітальному етапі, для виявлення пацієнтів з ГІМ з високим ризиком розвитку інтраміокардіальної геморагії після первинного ЧКВ, з метою корекції госпітального лікування та попередження реперфузійного пошкодження.

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

3. Джерело інформації: Стаття – 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>.

4. Де впроваджено: відділення кардіології КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»

5. Строки провадження: березень 2020 р. – січень 2021 р

6. Загальна кількість спостережень: 34 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: корекція госпітальної антитромботичної терапії із врахуванням терапії на догоспітальному етапі дозволило покращити результати лікування та попередити розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним
відділенням КНП ХОР
«Обласна клінічна лікарня»

« 03 » 02 20 21 р.

к.м.н. Кузнецов І.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Київська міська
клінічна лікарня №5»
к.м.н. Казека В.І.



«30» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: призначення внутрішньовенного інгібітору 5-ліпоксигенази кверцетину хворим на ГІМ з елевацією ST, яким планується проведення первинної ПТКА, для попередження геморагічної трансформації ГІМ

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

3. Джерело інформації: Стаття – 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>.

4. Де впроваджено: кардіологічне відділення хворих на гострий інфаркт міокарда з палатою інтенсивної терапії, КНП «Київська міська клінічна лікарня №5»

5. Строки провадження: грудень 2019 р. – листопад 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 70 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: призначення інекційної форми кверцетину перед проведенням первинної ПТКА дозволяє попередити ускладнення госпітального періоду, зменшити розміри ГІМ та профілакувати розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ

Відповідальний за впровадження:

Зав. кардіологічного відділення
хворих на гострий інфаркт міокарда
з палатою інтенсивної терапії

«30» 11 2020 р.

 д.м.н., проф. Батушкін В.В.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор КНП «Київська міська
клінічна лікарня швидкої медичної
допомоги»
Ткаченко О.А.

«28» XII 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: проведення проби з потокозалежною вазодилатацією для визначення серед реваскуляризованих хворих на ГІМ з елевацією ST пацієнтів високого ризику розвитку ускладнень та післяінфарктної дилатації ЛШ.

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

3. Джерело інформації: Стаття – Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.

4. Де впроваджено: відділення кардіології КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги».

5. Строки провадження: березень 2018 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 54 випадки.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: корекція підходів до лікування в залежності від визначеного ризику дозволило покращити результати госпітального лікування та попередити розвиток післяінфарктної дисфункції та дилатації лівого шлуночка.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кардіологічним
відділенням КНП «Київська міська клінічна
лікарня швидкої медичної допомоги»

«28» XII 2020 р.

Руденко Л.В.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
по науково-клінічній роботі
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»
НАМН України
д. мед. н., проф. Корнацький В.М.

« 08 » 12 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: Використання високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії (аторвастатином 80 мг) перед первинним ПТКА у пацієнтів з ГІМ з елевацією ST для попередження розвитку синдрому невідновленого кровотоку.

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

3. Джерело інформації: Стаття – Пархоменко АН, Иркин ОИ, Лутай ЯМ, Кушнир СП, Бедый ДА, Степура АА, Соколов ЮН, Соколов МЮ, Кобыляк ВЮ, Крывчун АС. Влияние различных режимов липидоснижающей терапии на эффективность urgentной реваскуляризации миокарда и развитие ремоделирования левого желудочка у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Укр. кардіол. журн. 2018;(1):21-28.

4. Де впроваджено: Відділення інтервенційної кардіології та реперфузійної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України

5. Строки провадження: лютий 2020 р. – листопад 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 48 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: застосування терапії аторвастатином до проведення первинної ПТКА у пацієнтів з ГІМ з елевацією ST дозволило знизити розвиток синдрому невідновленого кровотоку у цих пацієнтів.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням інтервенційної кардіології
та реперфузійної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д. Стражеска»

« 08 » 12 2020 р.
Н.П.

Левчук

Зав. від., к.м.н. Левчук

ЗАТВЕРДЖУЮ

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

«10» лютого 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: виділення серед пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST хворих з високим ризиком розвитку інтраміокардіальної геморагії після первинної ПТКА.

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

3. Джерело інформації: Стаття – 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 лівшого шлуночка. Укр. кардіол. журн. 2020; 27(1):13-26. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.1.1326>.

4. Де впроваджено: терапевтичний стаціонар з інфарктними ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

5. Строки провадження: березень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 14 випадків

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: виділення категорії хворих з ГІМ з високим ризиком розвитку інтраміокардіальної геморагії дозволили змінити підходи до антитромботичної терапії та попередити розвиток ускладнень ГІМ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач терапевтичного
стаціонару з інфарктними
ліжками ЦСД ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС

«10» лютого 2021 р.

к.м.н. Сопко О.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Головний лікар
Черкаського обласного
кардіологічного центру
Журба С.В.

підпис

« 02 » 20 21 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: оцінка циркулярної деформації лівого шлуночка за даними спекл-трекінг ехокардіографії на першу добу гострого інфаркту міокарда для визначення категорії хворих з високим ризиком післяінфарктної дилатації лівого шлуночка

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

3. Джерело інформації: Патент на корисну модель – 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.

4. Де впроваджено: відділення гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського обласного кардіологічного центру.

5. Строки провадження: вересень 2019 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 62 випадки.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: впровадження методу дозволило вже на першу добу ГІМ виявляти пацієнтів високого ризику розвитку післяінфарктної дилатації ЛШ та проводити відповідну корекцію терапії.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням гострої коронарної недостатності та порушень ритму Черкаського ОКЦ

« 02 » 20 21 р.

Прошак О.В.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Київська міська
клінічна лікарня №1»
Іванько С.В.



20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:** призначення ін'єкційної форми водорозчинного кверцетину хворим з гострим інфарктом міокарда з елевацією ST для покращення пербігу захворювання шляхом позитивного впливу на функцію ендотелію, вираженість системного запалення та прооксидантного стресу
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** відділення реанімації та інтенсивної терапії, ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, м. Київ, вул. Народного ополчення 5, Пархоменко О.М., Лутай Я.М.
3. **Джерело інформації:** Стаття – Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О., Гавриленко Т.І., Іркін 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 неотложных состояний. 2016; 1(72): 111-119.
4. **Де впроваджено:** відділення інтенсивної терапії загального профілю КНП «Київська міська клінічна лікарня №1»
5. **Строки провадження:** грудень 2019 р. – листопад 2020 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 70 випадків
7. **Ефективність впровадження відповідно критеріям:** застосування запропонованої схеми терапії дозволяє попередити ускладнення після ургентної реваскуляризації міокарда (розвиток синдрому невідновленого кровотоку) та покращити результати лікування хворих

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням інтенсивної терапії
загального профілю КНП «Київська
міська клінічна лікарня №1»

Яременко М.О.
« 8 » 12 2020 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

ТОВ «Клінічний лікувально-діагностичний
центр «Сімедруп»»

Остапак І.З.

підпис

« 9 » 02 2021 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: призначення інтенсивної статинотерапії з першого дня гострого інфаркту міокарда для подолання «клінічної статинорезистентності», пов'язаної з поліморфізмом гена ендотеліальної NO синтетази

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

3. Джерело інформації: 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-⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136):14-18. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.174368.

4. Де впроваджено: ТОВ «Клінічний лікувально-діагностичний центр «Сімедруп»», кардіологічний підрозділ

5. Строки провадження: травень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 35 пацієнтів з гострим інфарктом

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: застосування високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії з першої доби ГІМ дозволило зменшити кількість ускладнень госпітального періоду захворювання

Відповідальний за впровадження:

Лікар-кардіолог

« 9 » 02 20 21 р.

Петровський Т.Р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора КНП
«Олександрівська клінічна
лікарня м. Києва» Виконавчого
органу Київської міської ради
(КМДА)
Атаманенко О.А.
«03» 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

призначення інтенсивної статинотерапії з першого дня гострого інфаркту міокарда для подолання «клінічної статинорезистентності», пов'язаної з поліморфізмом гена ендотеліальної NO синтетази

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

3. Джерело інформації: Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Досенко В.Є., Шумаков О.В. Оцінка ефективності статинів у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда зі стійкою елевациєю сегмента ST залежно від поліморфізму T-⁷⁸⁶→C промотору гена ендотеліальної NO синтетази. Укр. мед. часопис. 2020; 2(136):14-18. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.136.174368.

4. Де впроваджено: КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва» Виконавчого органу Київської міської ради (КМДА), відділення рентгеноваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками.

5. Строки провадження: травень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 65 пацієнтів з гострим інфарктом

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: застосування високоінтенсивної гіполіпідемічної терапії з першої доби ГІМ дозволило зменшити кількість ускладнень госпітального періоду захворювання

Відповідальний за впровадження:

Зав.відділенням рентгеноваскулярної хірургії з кардіологічними ліжками.

«03» 02 2021 р.

Говоров А.О.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор
КНП "ІВАНО-ФРАНКІВСЬКИЙ ОБЛАСНИЙ
КЛІНІЧНИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЦЕНТР
ІВАНО-ФРАНКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ"

Якимчук В.М.

підпис

« 9 » 02 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: оцінка догоспітальної та перипроцедурної антитромботичної терапії, результатів проби з реактивною гіперемією та кількості уражених коронарних артерій за даними КВГ для виділення пацієнтів високого ризику розвитку геморагічної трансформації інфаркту міокарда після первинної ПТКА.

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

3. Джерело інформації: Стаття – 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>.

4. Де впроваджено: КНП "Івано-Франківський обласний клінічний кардіологічний центр Івано-Франківської обласної ради", відділення інфаркту міокарда з блоком інтенсивної терапії (ВІМЗБІТ)

5. Строки провадження: березень 2020 р. – січень 2021 р.

6. Загальна кількість спостережень: 55 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: проведення оцінки дозволили переглянути терапію хворих задля попередження реперфузійного пошкодження міокарда, розвитку післяінфарктної дилатації та дисфункції ЛШЛ.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач відділенням ВІМЗБІТ

КНП «ІФОККЦ ІФОР»

« 9 » 02 2021 р.

Петровський Р.В.

ЗАТВЕРДЖУЮГенеральний директор «ООКЛ
ООР»

к.м.н. Гульченко Ю.І.



20 21 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу:**

проведення проби з реактивною гіперемією для визначення хворих на ГІМ з елевацією ST з високим ризиком розвитку синдрому невідновленого кровотоку після проведення первинного коронарного втручання

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

3. Джерело інформації: Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О., Іркін 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.

4. Де впроваджено: відділення інтенсивної терапії.

5. Строки провадження: грудень 2018 р. – грудень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 56 випадків.

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку синдрому невідновленого кровотоку після первинної коронарного втручання дозволяло передбачити ускладнення госпітального періоду у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією ST та скоригувати терапію відповідно до ризику.

Відповідальний за впровадження:

Зав. від. інтервенційної
серцево-судинної радіології

« 17 » 02 2021 р.

к.м.н. Колісник В.О.

„ЗАТВЕРДЖУЮ”

Заступник директора
по науково-клінічній роботі
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»
НАМН України
д.мед.н., проф. Корнацький В.М.



«03» 11 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування запропонованого для впровадження матеріалу: Проведення проби з потокозалежною вазодилатацією для виявлення хворих з групи високого ризику розвитку інтраміокардіальної геморагії після проведення реваскуляризації міокарда.

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

Лутай Я.М., Пархоменко О.М.

3. Джерело інформації: Стаття – 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>.

4. Де впроваджено: Відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

5. Строки провадження: лютий 2020 р. – жовтень 2020 р.

6. Загальна кількість спостережень: 56 випадки

7. Ефективність впровадження відповідно критеріям: виявлення групи хворих з підвищеним ризиком інтраміокардіальної геморагії та корекція їх лікування дозволило зменшити кількість механічних ускладнень ГІМ та попередити розвиток післяінфарктної дилатації ЛШ.

Відповідальний за впровадження:

Зав. відділенням реанімації та інтенсивної терапії
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології
ім. акад. М.Д.Стражеска»

«03» 11 2020 р.

к.м.н. Кушнір С.П.