

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДУ «НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л.Т. МАЛОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Кутя Інна Миколаївна

УДК 616.127-005.8-036.11-092:611.018.74

ДИСЕРТАЦІЯ
ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ТА ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ
ВАСКУЛОЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТУ–А ПРИ ГОСТРОМУ
ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТУ ST

14.01.11 – кардіологія

222- медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD)

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

_____ І.М. Кутя

Науковий керівник: Копиця Микола Павлович, доктор медичних наук, професор

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

Кутя І.М. Патогенетичне та прогностичне значення васкулоендотеліального фактора росту–А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегменту ST.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 14.01.11 – «Кардіологія» (222 - Медицина). - ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України».

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є одним з основних і грізних проявів серцево-судинних захворювань і вносить вагомий внесок в смертність населення в усьому світі. Основним фактором, що визначає несприятливий результат інфаркту міокарда, є ступінь незворотного пошкодження кардіоміоцитів. Сучасні стратегії лікування ГІМ спрямовані на відновлення кровотоку в інфарктзалежній коронарній артерії. Але перебіг захворювання та його прогноз в великій мірі залежать від стану мікроциркуляторних порушень в зоні ішемії та розвитку колатерального артеріального кровотоку.

Існують чіткі алгоритми лікування даної категорії хворих, проте, вони недостатньо персоніфіковані, не враховують багатьох особливостей індивідуума, зокрема генетичних.

Реперфузія міокарда при гострій оклюзії інфаркт-залежної коронарної артерії та залучення факторів, які сприяють розвитку колатералей після відновлення субепікардіального кровотоку, можуть сприяти зменшенню розмірів некротичного ураження, ремоделювання лівого шлуночку, прогресування серцевої недостатності (СН) та покращанню виживаності хворих.

Одним з важливих аспектів напрямку є вивчення ролі ангіогенезу при ішемічній травмі, пошук шляхів стабілізації мікросудинних порушень в міокарді.

Специфічним чинником, що регулює процеси ангіо- і артеріогенезу, є васкулоендотеліальний фактор росту-А (ВЕФР-А). ВЕФР-А є потужним мітогеном, що сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність судин, прискорює і регулює розвиток колатерального кровопостачання в

ішемізованому міокарді, збільшує щільність капілярної мережі. Рівень та швидкість секреції досліджуваного біомаркера залежить від генетичних факторів, які є недостатньо вивченими при ГІМ.

Патогенетично обумовленою терапією при ГІМ є подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ). Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634GС гена ВЕФР-А не вивчалась.

В роботі обстежено 135 пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST (ГІМеST), 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, середній вік яких становив $(59,21 \pm 8,92)$ років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Отримані в ході дослідження результати продемонстрували важливість оцінки ролі ВЕФР-А та поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А в патогенетичних механізмах ГІМ та ризику виникнення несприятливого перебігу протягом 12 місяців спостереження. На основі вивчення ВЕФР-А була побудована прогностична модель ризику виникнення несприятливого перебігу післяінфарктного періоду у хворих протягом 12 місяців спостереження.

Визначена розповсюдженість поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А: генотип GG зустрічався у 51,9%, GC – у 47,4%, CC - у 0,7%, в контрольній групі, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4 % випадків.

Рівень ВЕФР-А в основній групі склав 247,94 [107,22-486,50] пг/мл, в контрольній - 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, ($p=0,011$). Встановлено, що групи не відрізнялися за частотою зустрічальності алелів, та відповідали закону Харді-Вайнберга.

При аналізі двох груп пацієнтів: з GG -генотипом ($n=70$) та носіїв GC+CC-генотипів ($n=65$) у гострому періоду хвороби нами не виявлено достовірних відмінностей розвитку госпітальних ускладнень. Через 12 місяців спостереження рівень ВЕФР-А був достовірно вищий у носіїв генотипу GG, 314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з GC+CC генотипами 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, ($p=0,045$). Низький рівень ВЕФР-А при генотипі GC+CC супроводжувався

достовірно вищою частотою виникнення комбінованої кінцевої точки ($p=0,020$). Виявлено, що в групі GC+CC спостерігались достовірні збільшення показників КДО ЛШ ($P=0,044$), КСО ЛШ ($P=0,039$) порівняно з носіями GG алелей.

Для ідентифікації незалежних факторів, що впливають на 12-місячну комбіновану кінцеву точку, проведено уні- та мультиваріативний логістичний аналіз, котрий показав, що рівень ВЕФР-А ($\beta=-0,0015896$, $p=0,02$), генотип GC+CC ($\beta=1,72$, $p=0,011$), рівень тропоніну I ($\beta=-0,013$, $p=0,023$) та ускладнений перебіг гострого періоду ІМ ($\beta=2,23$, $p=0,001$) - предиктори несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ($p<0,0001$).

В ході дослідження встановлено пороговий рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл, (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534- 0,719; $p=0,0472$). Концентрація біомаркера нижче зазначеного рівня з чутливістю 72% та специфічністю 58% прогнозує несприятливий перебіг протягом 12 місяців після перенесеного ГІМеСТ.

Проведено мультиваріативний логістичний аналіз впливу факторів виникнення кінцевих точок протягом 12 місяців після ГІМеСТ. Виявлено, що несприятливий перебіг хвороби залежить від рівня ВЕФР-А ($\beta = -0,0016$; $p=0,035$), ХсЛПНЩ ($\beta = -1,62064$; $p=0,034$) та наявності ускладнень в гострий період хвороби ($\beta = 1,89998$; $p=0,023$).

На основі отриманих результатів розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ впродовж 12 місяців. За основу взято рівняння логістичної регресії. Про достатню ефективність даної моделі свідчить форма ROC-кривої і площа під нею 0,75 ($p=0,0001$), чутливість якої - 80% і специфічність - 67,8%.

Другим фрагментом дослідження була оцінка ефективності антиагрегантного лікування залежно від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Аналіз проводився у виділених групах хворих. Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти подвійної антитромбоцитарної терапії: ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день та клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі на добу на тлі базисного лікування упродовж 12 місяців. У носіїв алелю С

(GC+CC), що приймали клопідогрель, була виявлена достовірно нижча концентрація ВЕФР-А 115,02 [63,84-422,72] нг/мл, ніж у пацієнтів, що приймали тикагрелор 241,36 [156,84-440,82] нг/мл ($p=0,044$). Водночас, у пацієнтів GG-групи різниці в концентрації біомаркера виявлено не було ($p=0,588$). У пацієнтів з GG-генотипом, які приймали тикагрелор, відбулося достовірне зниження НТ-проМНУП через 12 місяців спостереження та краща толерантність до фізичного навантаження під час проведення Т6ХХ ($p=0,059$). Також було досліджено частоту виникнення кінцевих точок, так у пацієнтів з GG-генотипом, які отримували тикагрелор, кількість несприятливих подій склала 4 (10,8%), а у тих, що приймали клопідогрель – 5 (15,2%), що не мало достовірних відмінностей ($p=0,588$). У носіїв алелю С (GC+CC), які отримували тикагрелор, за 12 місяців було зафіксовано 6 (15,4%) кінцевих точок, з яких 4 випадки (10,5%) повторних госпіталізацій та 2 смертельні випадки (5,26%). В той час, у підгрупі хворих, які отримували клопідогрель, кількість несприятливих подій протягом періоду спостереження виявилась вірогідно вищою, та склала 14 (51,8%) ($p=0,005$), серед яких було 9 (33,3%) госпіталізацій з приводу СН, 1 (3,7 %) повторний ІМ та 4 (14,7%) випадки смертей з усіх причин. Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що наявність генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($p=0,0465$), знижена фракція викиду ЛШ ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) та призначення клопідогрелю в таких пацієнтів ($p=0,044$) є предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження. Таким чином на основі генетичних особливостей виділена група високого ризику несприятливого перебігу хвороби, що потребує більш інтенсивного антиагрегантного лікування.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що вивчена розповсюдженість поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ, встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Показано, що хворі з генотипом GG мають достовірно вищу концентрацію біомаркера в гострий період хвороби порівняно з GC+CC.

Досліджено, що носії алелю С (GC+CC) є групою високого ризику та мають достовірно більше накопичення кінцевих точок протягом року спостереження.

Розширено наукові дані щодо прогностичної ролі ВЕФР-А на перебіг післяінфарктного періоду. Концентрація ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл є предиктором несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження. Носії генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А в поєднанні зі зниженою концентрацією є групою ризику в післяінфарктному періоді відносно досягнення кінцевих точок.

Отримано нові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію у хворих ГІМеСТ. Встановлено, що хворим, які є носіями генотипу 634GC+634CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної терапії ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду, зменшує частоту розвитку несприятливих подій.

Практична значущість отриманих результатів полягає в тому, що для підвищення точності прогнозування та попередження несприятливих подій у пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST доцільно використовувати розроблену модель з визначенням рівня ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та наявності ускладнень в гострий період захворювання. Для визначання найбільш уразливих пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST рекомендовано визначати генотип поліморфного локусу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Групу дуже високого ризику становлять носії С алелю (GC+CC) з метою зменшення частоти серцево-судинних ускладнень після перенесеного ГІМеСТ у пацієнтів з генотипом GC+CC гена ВЕФР-А при проведенні подвійної антитромбоцитарної терапії доцільно віддавати перевагу призначенню тикагрелору 90 мг 2 рази на добу, тоді як при генотипі GG призначення тикагрелору чи клопідогрелю є однаково ефективним, що має важливе соціально-економічне значення.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, васкулоендотеліальний фактор росту-А, поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, тикагрелор, клопідогрель, прогнозування, лікування.

ANNOTATION

Kutia I. M. Pathogenetic and prognostic value of vascular endothelial growth factor-A in acute myocardial infarction with the ST segment elevation. - Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of philosophy (PhD) in the speciality 14.01.11 – “Cardiology” (222 - Medicine). - Government Institution “L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”.

Acute myocardial infarction (AMI) is a major and important manifestation of cardiovascular disease and makes a significant contribution to mortality worldwide. The main factor determining the adverse outcome of myocardial infarction is the degree of cardiomyocytes' irreversible damage. Modern strategies for the treatment of AMI are aimed at restoring blood flow in the infarct-dependent coronary artery. But the course of the disease and its prognosis significantly depend on the state of microcirculatory disorders in the area of ischemia and the development of collateral arterial blood flow.

There are clear algorithms for the treatment of this category of patients, however, they are not sufficiently personalized. Many features of the individual, including genetic peculiarities are not taken into account.

Myocardial reperfusion in acute occlusion of the infarct-dependent coronary artery and involvement of factors that contribute to the development of collaterals after restoration of subepicardial blood flow may reduce necrotic lesions, left ventricular remodeling, progression of heart failure and improve patient survival.

The important aspects of the modern scientific direction is to study the role of angiogenesis in ischemic trauma, and the searching for the ways to stabilize microvascular disorders in the myocardium.

Vascular endothelial growth factor-A (VEGF-A) is a specific factor regulating the processes of angio- and arteriogenesis. VEGF-A is a powerful mitogen that promotes the survival of endothelial cells, increases vascular permeability, accelerates and regulates the development of collateral blood supply in the ischemic myocardium, increases the density of the capillary network. The level and rate of secretion of the

studied biomarker depends on some genetic factors that were studied in AMI insufficiently.

Pathogenetically determined therapy for AMI is dual antiplatelet therapy (DAPT). The efficacy of DAPT in dependence on the 634GC polymorphism of the VEGF-A gene has not been studied.

135 patients with AMI with ST-segment elevation (STEMI) were examined during the study, 109 (80.7%) men and 26 (19.3%) women, with average age - 59.21 ± 8.92 years. The control group consisted of 30 healthy individuals, matched by age and sex, who had no complaints and any clinically significant abnormalities of the cardiovascular system.

The results of the study demonstrated the importance of assessing the role of VEGF-A and the G634C polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene in the pathogenetic mechanisms of AMI and the risk of adverse course during 12 months of follow-up. The prognostic model of the adverse post infarction risk in patients during 12 months follow-up was constructed, and it was based on the VEGF-A values investigations.

The prevalence of G634C polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene was determined: GG genotype was found in 51.9%, GC - in 47.4%, CC - in 0.7%, in the control group, GG genotype was observed in 53%, GC - in 43%, CC - in 4% of cases.

The level of VEGF-A in the main group was 247.94 [107,22-486,50] pg / ml, in the control - 80,76 [56,20-149,51] pg / ml, ($p=0,011$). It was found that the groups did not differ in the frequency of alleles, and corresponded to Hardy-Weinberg's law.

In the analysis of two groups of patients: with GG-genotype ($n=70$) and carriers of GC + CC-genotypes ($n = 65$) in the acute period of the disease we did not find significant differences in the development of hospital complications. After 12 months of follow-up, the level of VEGF-A was significantly higher in carriers of the GG genotype, 314.01 [159,94-627,66] pg / ml compared with GC + CC genotypes 221,28 [77,58-440,82] pg / ml, ($p=0.045$). The low level of VEGF-A in the GC + CC genotype was accompanied by a significantly higher incidence of the combined endpoint ($p = 0.020$). It was found that in the group GC + CC there were significantly increased

indices of EDV LV ($P = 0.044$), ESV LV ($P = 0.039$) compared with carriers of GG alleles.

To identify the independent factors influencing the 12-month combined endpoint, a uni- and multivariate logistic analysis was performed, which showed that the level of VEGF-A ($\beta = -0.0015896$, $p = 0.02$), genotype GC + CC ($\beta = 1.72$, $p = 0.011$), the level of troponin I ($\beta = -0.013$, $p = 0.023$) and the complicated course of the acute period of MI ($\beta = 2.23$, $p = 0.001$) – were predictors of adverse disease during 12 months observation ($p < 0.0001$).

The study established a threshold level of VEGF-A ≤ 255.72 pg / ml (area under the ROC – 0.630; 95% confidence interval 0.534-0.719; $p = 0.0472$). The concentration of the biomarker below this level with a sensitivity of 72% and a specificity of 58% predicts an adverse course within 12 months after the STEMI.

A multivariate logistic analysis of the influencing factors on the endpoint development during 12 months follow-up after STEMI was performed. It was found that the unfavorable course of the disease depends on the level of VEGF-A ($\beta = -0.0016$; $p = 0.035$), LDL ($\beta = -1.62064$; $p = 0.034$) and the presence of complications in the acute period of the disease ($\beta = 1$, 89998; $p = 0.023$).

The obtained results provided a model for predicting adverse events development after STEMI for 12 months follow-up. The logistic regression equation was considered as a basis for the model. The significant efficiency of this model is evidenced by the ROC-curve analyses and the AUC - 0.75 ($p = 0.0001$), the sensitivity of which was 80% and the specificity was 67.8%.

The second part of the study was to evaluate the effectiveness of antiplatelet therapy depending on the G634C polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene. The analysis was performed in selected groups of patients. Patients in each subgroup received 2 dual antiplatelet therapy options: the first one was acetylsalicylic acid 100 mg once daily and clopidogrel 75 mg once daily or the alternative option - ticagrelor 90 mg twice daily on baseline treatment for 12 months. Carriers of the C allele (GC + CC) receiving clopidogrel showed a significantly lower concentration of VEGF-A 115.02 [63.84-422.72] ng / ml than patients receiving ticagrelor 241.36 [156 , 84-440.82] ng /

ml ($p = 0.044$). At the same time, no difference in the biomarker concentration was found in patients of the GG group ($p = 0.588$). Patients with GG genotype who took ticagrelor had a significant reduction in NT-proBNP after 12 months of follow-up and better exercise tolerance during 6 minutes walking test ($p = 0.059$). The frequency of endpoints was also investigated, so in patients with GG genotype who received ticagrelor, the number of adverse events was 4 (10.8%), and in those taking clopidogrel - 5 (15.2%), which is not significant differences ($p = 0.588$). In carriers of the C allele (GC + CC) who received ticagrelor, 6 (15.4%) endpoints were recorded in 12 months follow-up, of which 4 cases (10.5%) of rehospitalization and 2 deaths (5.26%). At that time, in the subgroup of patients receiving clopidogrel, the number of adverse events during the observation period was significantly higher, amounting to 14 (51.8%) ($p = 0.005$), among which there were 9 (33.3%) hospitalizations for HF 1 (3.7%) recurrent MI and 4 (14.7%) deaths from all causes. Multivariate regression logistic analysis of predictors of the combined endpoint showed that the presence of genotype 634 GC + 634CC gene VEGF-A ($p = 0.0465$), reduced LV ejection fraction ($<50.60\%$) ($p = 0.0096$) and the appointment of clopidogrel in such patients ($p = 0.044$) are predictors of adverse outcomes during 12 months of follow-up. Thus, on the basis of investigated genetic features, we distinguished a group of high risk of adverse disease course, which requires more intensive antiplatelet treatment.

The scientific novelty of the dissertation is that the prevalence of G634C polymorphism (rs 2010963) of the VEGF-A gene in patients with STEMI has been studied, the association between the level of VEGF-A and carriers of polymorphic genotypes has been established. It was shown that patients with the GG genotype have a significantly higher concentration of the biomarker in the acute period of the disease compared with GC + CC genotype. It was studied that carriers of the C allele (GC + CC) are a high-risk group and have significantly increased chances for endpoints during the year of observation.

Scientific data on the prognostic role of VEGF-A for the postinfarction period have been expanded. The concentration of $VEGF-A \leq 255.72$ pg / ml is a predictor of adverse events during 12 months of follow-up. Carriers of the 634GC + 634CC

genotype of the VEGF-A gene in combination with a reduced VEGF-A concentration are a higher risk group in the postinfarction period for reaching endpoints.

New obtained data allow optimizing antiplatelet therapy in patients with STEMI. It was found that patients who are carriers of the genotype 634GC + 634CC, the appointment of ticagrelor in comparison with clopidogrel effectively improves the course of the postinfarction period, reduces the incidence of adverse events.

The practical significance of the results is improving the accuracy of prediction and prevention of adverse events in patients with AMI with ST-segment elevation, it is suggested to use the proposed model with determination of the level of VEGF-A, LDL-C and complications in the acute period. To identify the most vulnerable patients with STEMI, it is recommended to determine the genotype of the G634C polymorphic locus (rs 2010963) of the VEGF-A gene. C-allele carriers (GC + CC) are a very high-risk group. In order to reduce the incidence of cardiovascular complications after STEMI in patients with the GC + CC genotype of the VEGF-A gene antiplatelet therapy, it is recommended to prescribe ticagrelor 90 mg 2 times a day, while in the genotype GG the both antiplatelet strategies are equally effective,, which has important socio-economic significance.

Key words: acute myocardial infarction with ST segment elevation, vascular endothelial growth factor-A, polymorphism G634C (rs 2010963) of the VEGF-A gene, ticagrelor, clopidogrel, prognosis, treatment.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ:

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Копиця МП, Кутя ІМ. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих гострим інфарктом міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;2:40-45. doi: 10.30978/UTJ2018-2-40 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію поліморфних генотипів з вмістом ВЕФР-А та структурними змінами лівого шлуночку, написано та оформлено статтю до друку).*

2. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. World science. 2018;8(36):11-17. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30082018/6061 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ускладненнями та динамікою структурнофункціональних параметрів міокарда ЛШ, написано та оформлено статтю до друку).*

3. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з характером перебігу післяінфарктного періоду протягом року спостереження, написано статтю).*

4. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ, Родіонова ЮВ, Петеньова ЛЛ. Ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної

антитромбоцитарної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2020;(№4):16-24. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-16> *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено формування електронної бази даних, статистичну обробку отриманих результатів, вивчено ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії в залежності від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А при ГІМ з елевацією сегмента ST, написано та оформлено статтю до друку).*

5. Копица НІ, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;(2):18-27. doi: 10.31928/2305-3127-2020.2.1827 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено прогностичну роль ВЕФР-А у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду спостереження, написано та оформлено статтю до друку).*

6. Кутя ІМ. Ефективність антиагрегантної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання. Клінічна та профілактична медицина. 2020;2(12):110-119. doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.07 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена, написано та оформлено статтю до друку).*

7. Kutia IM, Korytsya MP, Hilova YaV, Petyunina OV, Berezin AE. The predictive value of vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism for clinical outcomes among acute ST-segment elevation myocardial infarction patients: A single center prospective study. Biomedical Research and Therapy. 2020;7(5):3744-3759.

doi : 10.15419/bmrat.v7i5.602 (**Web of Science**). *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) та концентрацію ВЕФР-А з характером перебігу післяінфарктного періоду, розвитком ускладнень у віддалений період, написано статтю)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Копиця МП, Кутя ІМ, Петюніна ОВ, Вишневська ІР. Рівень васкулоедотеліального фактору росту-А при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST залежно від медіанного рівню. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 178. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

9. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ. Рівень біомаркера ВЕФР –А та поліморфізм G634C гена ВЕФР –А (rs 2010963) у хворих гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;(Дод. 1). с.88-89. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено рівень біомаркера залежно від поліморфізма гена та вплив на перебіг хвороби, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено написано та оформлено тези до друку).*

10. Кутя ІМ, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 32. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено розповсюдженість поліморфізму гена ВЕФР-А у хворих, проведено*

статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).

11. Kopytsya MP, Kutya IM, Storozhenko TY. Vascular endothelial growth factor-A and polymorphism of G634C gene in patients with myocardial infarction in acute and distant periods. In: Biological markers in fundamental and clinical medicine: collection of abstracts; 2018 Oct. 31 – Nov. 02; Prague, Czech Republic. Prague;2018;2(2):62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з виникненням несприятливих подій у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

12. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А в прогнозуванні розвитку багатосудинного ураження коронарних артерій у хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 101-102. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено роль ВЕФР-А у розвитку багатосудинного ураження коронарних судин, написано тези).*

13. Кутя ІН, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Значение васкулоэндотелиального фактора роста-А в поражении коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки. 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 20. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, досліджено вплив ВЕФР-А на розвиток атеросклерозу коронарних судин, написано та оформлено тези до друку).*

14. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А та поліморфізму його гена в прогнозуванні розвитку

несприятливих подій у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. В: Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2019 лист. 29; Харків, Україна. Харків;2019. с. 47. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, виявлено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з несприятливим перебігом ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

15. Кутя І М, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Вишневська ІР, Кобець АВ, Бабічев ДП. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм гена ВЕФР-А (RS 2010963) у хворих на інфаркт міокарда в гострий та віддалений періоди. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків; 2019. с.135. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, написано та оформлено тези до друку).*

16. Rodionova J, Kopytsya M, Kutia I, Tytarenko N, Buriakovska O. Vascular endothelial growth factor-a role in coronary arteries lesions in patients with acute myocardial infarction. In: Meeting Abstracts of 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastricht, Nederland. Atherosclerosis. 2019; 287: e162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.489 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

17. Rodionova J, Kutya IN, Kopytsa MP, Samburg Y, Tytarenko N, Shelest BA. VEGF-A gene polymorphism and VEGF-A level association with the development of heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: Meeting Abstract Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure; 2019 May 25-29; Athens Greece. European Journal of Heart Failure;21(Suppl. S1):451,

P1790. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну) обробку отриманих результатів, вивчено вплив ВЕФР-А на ремоделювання ЛШ, написано та оформлено тези до друку).*

18. Rodionova I, Kutya I, Samburg, Y. VEGF 6-month dynamics in dependance of the polymorphism of the gene (RS 2010963) in hypertensive patients with STEMI. In: Meeting Abstracts 29th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection of the European-Society-of-Hypertension (ESH), 2019 Jun 21-24; Milan, Italy. J Hypertension. 2019;37: E216-E216. doi: 10.1097/01.hjh.0000572780.18333.db *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з артеріальним тиском у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку)*

19. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. В: The 5 th International scientific and practical conference «SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS»; 2020 Apr.12-14; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv;2020. с.128-129. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль ВЕФР-А пацієнтів з ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

20. Kopytsa MP, Rodionova J, Kutya IN, Hilova Y, Petyunina O. The VEGF-A gene polymorphism in prognosis of outcomes in patients with STEMI. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1). *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив поліморфізму гена ВЕФР-А на прогноз після перенесеного ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

21. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I, Berezin AE. The role of single-nucleotide G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction in the short- and long-term period. In: Heart Failure 2020, 7th World Congress on Acute Heart Failure; 2020 May 23-26. Spain, Barcelona. European Journal of Heart Failure. 2020; 22 (Suppl. S1):271, P1473. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено участь поліморфізму гена ВЕФР-А в несприятливому перебігу ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

22. Kutya I, Rodionova I, Hilova Y, Kopytsya M. The interrelation between VEGF-A level and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»; 2020 трав. 22; Харків, Україна. Харків;2020. с.62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

23. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I Vascular endothelial growth factor e a genotype (VEGF-A gene polymorphism) as predictor for lipid profile changes in patients with acute myocardial infarction: Abstracts 88 EAS Congres; 2020 oct 4-7. Atherosclerosis J. 2020;(315) e108-e281. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

24. Кутя ІМ, Копиця МП, Тітаренко Н, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, винахідники; Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Патент № 132218 від 11.02.2019, МПК: (2018.01), A61B 10/00, C12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48

(2006.01). Бюл.№ 3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*

25. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, Гільова ЯВ, Кобець АВ, Петюнін ОВ, винахідники; Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ. Патент України на корисну модель № 143779 від 10.08.2020, МПК (2006), **G01N33/50** (2006.01), **A61K 31/00** A61P 9/00. Бюл 15. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	22
ВСТУП.....	23
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	31
1.1. Епідеміологічні та прогностичні аспекти гострого інфаркту міокарда	31
1.2. Роль васкулоендотеліального фактора росту-А при гострому інфаркті міокарда.....	33
1.3. Вплив одонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А на розвиток і перебіг серцево-судинних захворювань...39	
1.4. Сучасний погляд щодо антиагрегантної терапії хворих на ГІМеST43	
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Клінічна характеристика обстежених хворих	50
2.2. Методи дослідження та статистичної обробки	58
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ВЕФР-А У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПРОТЯГОМ 6-МІСЯЧНОГО ПЕРІОДУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ	65
3.1. Результати спостереження за хворими з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 12 місяців	65
3.2. Модель прогнозування розвитку несприятливих подій після гострого інфаркта міокарда з елевацією сегмента ST впродовж 12 місяців.....	71
РОЗДІЛ 4. РОЛЬ ОДОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В НАЙБЛИЖЧІЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ	76

4.1 Асоціація однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-функціональних змін міокарда	76
4.2 Визначення прогностичних критеріїв несприятливого перебігу післяінфарктного періоду протягом 12 місяців спостереження.....	86
РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: АНАЛІЗ	
ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ПРИ ВИБОРІ ПОДВІЙНОЇ	
АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ	
G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З	
ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST	90
РОЗДІЛ 6. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: ЕФЕКТИВНІСТЬ	
АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C	
ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ	
СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО	
ВТРУЧАННЯ	97
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	102
ВИСНОВКИ	113
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	114
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	115
ДОДАТКИ.....	134

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

ВЕФР-А – васкулоендотеліальний фактор росту - А

ГІМ – гострий інфаркт міокарда

Е/е – співвідношення швидкостей латеральної частини кільця мітрального клапана раннього і пізнього наповнення

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

ПАТТ – подвійна антитромбоцитарна терапія

ІЗКА – інфаркт-залежна коронарна артерія

ІХС – ішемічна хвороба серця

КДО – кінцево-діастолічний об'єм

КСО – кінцево-сistolічний об'єм

ЛП – ліве передсердя

ЛШ – лівий шлуночок

НТ-проМНУП – Н-термінальний фрагмент мозкового натрійуретичного пептиду

САТ – систолічний артеріальний тиск

СКАГ – селективна коронарна ангіографія

СН – серцева недостатність

Т6ХХ – тест з 6-хвилинною ходьбою

ТГ – тригліцериди

ФВЛШ – фракція викиду лівого шлуночка

ХС – холестерин

ХСЛПВЩ - холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХСЛПНЩ - холестерин ліпопротеїдів низької щільності

ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації

СКD-EPI - Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration

NYHA- New York Heart Association Functional Classification

ВСТУП

Актуальність теми. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є одним з основних і серйозних проявів серцево-судинних захворювань і робить вагомий внесок в смертність населення в усьому світі. Основним фактором, що визначає несприятливий результат інфаркту міокарда, є ступінь незворотного пошкодження кардіоміоцитів. Сучасні фармакологічні стратегії спрямовані на патофізіологічні механізми, що впливають на розміри зони пошкодження, процеси ремоделювання шлуночків, розвиток серцевої недостатності (СН), що, в кінцевому результаті, призводить до зменшення смертності. Існують чіткі алгоритми лікування даної категорії хворих, проте, вони недостатньо персоніфіковані, не враховують багатьох особливостей індивідуума, зокрема генетичних.

Реперфузія міокарда при гострій оклюзії інфарктзалежної коронарної артерії та залучення факторів, які сприяють розвитку колатералей після відновлення субепікардіального кровотоку, можуть сприяти зменшенню розмірів некротичного ураження, ремодулювання лівого шлуночку, прогресування СН та покращанню виживаності хворих.

Одним із важливих аспектів напрямку є вивчення ролі ангиогенезу при ішемічній травмі, пошук шляхів стабілізації мікросудинних порушень в міокарді, що, в кінцевому підсумку, повинно призводити до поліпшення процесів ремоделювання та міокардіальної функції.

Специфічний чинник, що регулює процеси ангио- і артеріогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту-А (ВЕФР-А) (vascular endothelial growth factor), виділений в 1989 р. французьким вченим N. Ferrara [42].

ВЕФР-А є потужним мітогеном, що сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність судин, прискорює і регулює розвиток колатерального кровопостачання в ішемізованому міокарді, збільшує щільність капілярної мережі [29,52], сприяє зменшенню розміру інфаркту міокарда в моделях на тваринах [52]. Ряд досліджень показали, що у хворих на ГІМ

відзначається підвищена концентрація ВЕФР-А в порівнянні зі здоровими людьми [58,72,105]. Лікування за допомогою екзогенного ВЕФР-А впливало на формування судин в ішемізованому міокарді і поліпшення функції лівого шлуночка у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) [55,60]. Проте, роль ВЕФР-А при ГІМ до кінця не вивчена, дані останніх досліджень залишаються суперечливими.

Синтез ВЕФР-А у відповідь на співставні стимули відрізняється між людьми, що є генетично обумовлено [84]. Було встановлено, що поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [127]. На сьогоднішній день немає досліджень, котрі б вивчали вплив поліморфізму гена ВЕФР-А (G634C) на синтез кодуючого ним білка у хворих на ГІМ з елевацією сегменту ST (ГІМеST), та асоціацію поліморфних варіантів зі зміною геометрії лівого шлуночку (ЛШ) та віддаленим перебігом хвороби.

Патогенетично обумовленою терапією при ГІМ є подвійна антитромбоцитарна терапія (ПАТТ). Основу її складають ацетилсаліцилова кислота в поєднанні з клопідогрелем чи тикагрелором. Як тикагрелору, так і клопідогрелю притаманні міцні антитромбоцитарні властивості, однак, у дослідженні PLATO показано, що тикагрелор у порівнянні з клопідогрелем покращує виживання та знижує ризик тромбозу стенту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). Проте в дослідженні SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry) лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем у пацієнтів з ГКС після черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) [106]. Залишається відкритим питання щодо вибору антиагреганту у хворих на ГІМеST після успішного ЧКВ. В останні десятиріччя проводились роботи, де призначали лікарські засоби на підставі фармакогеноміки: ідентифікація генетичних мутацій асоціювалась з індивідуальними відмінностями метаболізму клопідогрелю, що впливало на терапевтичну ефективність цього агенту [92,96]. Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634GC гена ВЕФР-А не вивчалась.

Вкрай важливим є подальше дослідження патофізіологічних механізмів розвитку та перебігу ГІМ, участі в них біомаркерів, таких як ВЕФР-А, дослідження генетичних особливостей хворих, з метою прогнозування несприятливих подій та їх попередження завдяки використанню патогенетично обґрунтованих сучасних лікарських засобів – саме це обумовило актуальність проведення даного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект антитромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» № державної реєстрації 0117U003028, термін виконання 2017-2019 роки. Здобувач є співвиконавцем НДР. Здобувач здійснював опитування та огляд хворих на відповідність до критеріїв включення у дослідження та оцінював їх стан на відсутність критеріїв виключення, проводив обстеження досліджуваних хворих, проводив інформаційно-патентне дослідження, розшифровував отримані результати інструментальних досліджень (електрокардіографії, ультразвукового дослідження серця, коронаровентрикулографії), проводив огляд хворих через 6 та 12 місяців після інфаркту міокарда, здійснював статистичну обробку отриманих результатів в ході дисертаційного дослідження, оцінював отримані в ході дослідження рівні маркерів ВЕФР-А, розповсюдженість та асоціацію поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А з перебігом хвороби, здійснював написання висновків, займався написанням статей, тез та звітів за темою НДР.

Мета дослідження. Удосконалення оцінки прогнозу несприятливих подій у хворих на ГІМеСТ на підставі вивчення динаміки змін рівня ВЕФР-А, поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А та підвищення ефективності лікування.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Дослідити прогностичну значущість ВЕФР-А у пацієнтів з ГІМеСТ та розробити модель прогнозування ризику розвитку несприятливих подій протягом 1 року спостереження.
2. Вивчити частоту зустрічаємості поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) та асоціацію з розвитком ускладнень та динамікою структурно-функціональних параметрів міокарда ЛШ;
3. Визначити зв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А та перебігом хвороби протягом періоду спостереження;
4. Оцінити роль ВЕФР-А та поліморфізму G634C (rs 2010963) в визначенні категорії хворих дуже високого ризику;
5. Розробити критерії диференційованого підходу при виборі антитромбоцитарного препарату залежно від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМ

ОБ'ЄКТ ДОСЛІДЖЕННЯ: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST.

ПРЕДМЕТ ДОСЛІДЖЕННЯ: рівні ВЕФР-А та НТ-проМНУП у сироватці крові, поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, концентрація креатиніну у сироватці крові, ШКФ розрахована за формулою СКД-ЕРІ, ліпідний спектр крові, показники ультразвукового дослідження серця, функціональний клас СН в динаміці під впливом терапії антиагрегантів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ: анамнестичний, клініко-біохімічні, імуноферментні, інструментальні та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Доповнені дані про участь ВЕФР-А та в патогенезі ГІМеСТ.

Уперше досліджено поліморфізм G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А та динаміку змін рівня ВЕФР-А у сироватці крові протягом року спостереження при порівнянні ПАТТ у пацієнтів з ГІМеСТ.

Визначено прогностичну роль ВЕФР-А в несприятливому перебігу ГІМеСТ в віддаленому періоді. Чутливість ВЕФР-А в прогнозуванні досягнення кінцевих точок протягом 1 року склала 72 %, специфічність – 58 %. Побудовано

прогностичну модель, до якої увійшли показники рівнів ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ, ускладнений перебіг гострого періоду ІМ, що достовірно підвищує вірогідність прогнозування несприятливого перебігу протягом року спостереження. Чутливість моделі склала 80 %, специфічність – 73,8 %.

Наукова новизна дисертаційної роботи полягає у тому, що вивчена частота зустрічаємості поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМеСТ, встановлено асоціацію між рівнем ВЕФР-А та носіями поліморфних генотипів. Показано, що хворі з генотипом GG мають достовірно вищу концентрацію біомаркера в гострий період хвороби в порівнянні з GC+CC. Досліджено, що носії алелю C (GC+CC) є групою високого ризику та мають достовірно більше накопичення кінцевих точок протягом року після події.

Розширено наукові дані щодо прогностичної ролі ВЕФР-А на перебіг післяінфарктного періоду. Концентрація ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл є предиктором несприятливих подій протягом 12 місяців спостереження. Носії генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А в поєднанні зі зниженою концентрацією біомаркера є групою ризику в післяінфарктному періоді відносно досягнення кінцевих точок.

Отримано нові дані, які дозволяють оптимізувати антиагрегантну терапію у хворих з ГІМеСТ. Встановлено, що хворим, які є носіями генотипу 634GC+634CC, призначення тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем в рамках стандартної терапії ефективно покращує перебіг післяінфарктного періоду, зменшує частоту розвитку несприятливих подій. Тоді як у носіїв генотипу GG обидва препарати однаково ефективні, що має важливе соціально-економічне значення.

Наукову новизну роботи підтверджено деклараційними патентами України на корисну модель:

1. «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.» (№ 132218 МПК: (2018.01), А61В 10/00, С12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48 (2006.01)., публікація відомостей 11.02.2019 р. Бюл. № 3);

2. «Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ» (Патент № 143779 від 10.08.2020, бюл 15. МПК (2006), G01N33/50 (2006.01), A61K 31/00 A61P 9/00. Винахідники: Кутя Інна Миколаївна, Копиця Микола Павлович, Родіонова Юлія Валеріївна, Вишневська Ірина Русланівна, Гільова Я.В., Кобець А.В., Петюнін О.В. Власник: ДУ «Національний Інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України»

Практична значущість отриманих результатів. Використання сироваткового рівня ВЕФР-А та генотипу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А в якості прогностичного критерію несприятливого перебігу ГІМ та персоніфіковане призначення антиагрегантного препарату дозволяє лікарям закладів практичної охорони здоров'я підвищити якість і тривалість життя пацієнтів, які перенесли ГІМеСТ.

Використання мультифакторного підходу у прогнозуванні несприятливих подій впродовж 12 місяців із включенням рівня сироваткового ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та ускладнень в гострому і віддаленому періодах у хворих на ГІМеСТ дозволяє лікарям практичної охорони здоров'я виділити групу високого ризику та використовувати персоніфікований підхід в лікуванні цих хворих і, як наслідок, збільшити тривалість та якості життя пацієнтів.

Обґрунтовано диференційоване призначення антиагрегантних препаратів (клопідогрель чи тикагрелор) у хворих на ГІМеСТ при різних генотипах G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А

Основні результати проведеного дослідження впроваджено в практичну роботу відділення реанімації та інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (м. Харків), КНП ЛОР «Львівський обласний центр радіаційного захисту населення (м.Львів), КНП «Тернопільська університетська лікарня Тернопільської обласної ради (м. Тернопіль), КЗ «Чернівецький обласний кардіологічний диспансер» у кардіологічному відділенні (м. Чернівці), Хмельницький обласний клінічний кардіодиспансер (м.Хмельницький), що підтверджено відповідними актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто визначено актуальність, напрямок дослідження та розроблено дизайн дослідження, сформульовано мету та завдання роботи. Здобувач проводила обстеження тематичних хворих, формувала групи пацієнтів. Самостійно проведено статистичний аналіз отриманих результатів, сформульовано основні положення дисертації, підготовлено до друку статті, патенти та тези, які відображають основні наукові положення дисертаційної роботи. Здобувач обґрунтувала висновки дисертаційної роботи та розробила практичні рекомендації, забезпечила впровадження їх результатів досліджень в практику клінічних закладів охорони здоров'я.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на наступних конференціях: Науково–практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018р (м. Харків); Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» 24 травня 2018р; XIX конгрес кардіологів України, 26-28 вересня 2018 р (Київ); Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure 2019, (Greece, Athens); 87 EAS Congress Maastricht The Netherlands 26-29 May 2019 (Maastricht, Nederland); 29 th Europeanmeeting on hypertension and cardiovascular protection, 21-24 June 2019 (Milan, Italia); KSC Congress 2019 october 18-20 (Seoul, Korea) oral presentation; Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки, 23 травня 2019 р. (м. Харків); «Науково-практична конференція. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 11-12 квітня 2019 року (м. Харків); XX Національний з'їзд кардіологів України, 25-27 вересня 2019 р. (м. Київ), Науково-практична конференція молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» 22 травня 2020 (м. Харків); Heart Failure 2020 - 7th World

Congress on Acute Heart Failure 2020, May 23-26 (Spain, Barcelona); ESC Congress 2020 (The Digital Experience), 29 August - 1 September, XXI конгрес кардіологів України, 21-25 вересня 2020 р (Київ); KSC Congress 2020 october 16-18 (Seoul, Korea).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 23 наукових праць: 7 статей, із них 5 - у фахових наукових виданнях України (ДАК) та 2 зарубіжні статті: 1 стаття - Biomedical Research and Therapy, яка індексується в базі даних Web Of Science, 1 стаття – WORLD SCIENCE (Warsaw, Poland), моноосібних статей – 1. Одержано 2 державних патенти України на корисну модель; опубліковано 16 праць у матеріалах вітчизняних та зарубіжних науково-практичних конференцій, з'їздів та конгресів, серед яких 7 зарубіжних публікацій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 149 сторінках машинопису і складається зі вступу, аналітичного огляду літератури, розділу опису матеріалів та методів дослідження, 6 розділів власних досліджень, аналізу та обговорення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій. Список літератури містить 133 джерел, з яких 107 - латиницею, 26 - кирилицею. Ілюстрації складають 24 таблиць та 11 рисунків.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологічні та прогностичні аспекти гострого інфаркту міокарда

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є головною причиною смерті в розвинених країнах. Серед них ІХС є найбільш поширеною та асоціюється з високим рівнем захворюваності та смертності, а ГІМ залишається однією з найважливіших проблем кардіології [4].

За показниками захворюваності та смертності ІМ по праву відноситься до переліку найбільш значущих медико-соціальних проблем. В розвинутих країнах Європи частота ІМ з елевацією сегмента ST становить 66-77 на 100 тис. населення на рік [121]. Невтішними є дані щодо рівня смертності від ІМ в Україні, згідно з якими в працездатному віці від ІМ та його ускладнень гине 19,5% пацієнтів, а протягом першого року після ІМ вмирає кожен п'ятий хворий [3].

На смертність від даної хвороби впливає багато факторів, в тому числі вік, клас СН за Killip в гострому періоді, затримка в наданні спеціалізованої допомоги, стратегія лікування, кількість уражених коронарних судин, фракція викиду лівого шлуночку (ФВЛШ), супутній цукровий діабет, спадковість та інші. Кілька нещодавніх досліджень виявили зниження смертності від ГІМеST в ранній та віддалений періоди паралельно з більш широким використанням реперфузійної терапії, первинного ЧКВ, сучасної антитромботичної терапії та вторинної профілактики. Проте, смертність залишається високою; внутрішньолікарняна летальність хворих на ГІМеST в національних реєстрах країн Європейського союзу варіюється від 4 до 12%, [121], в той час смертність протягом року становить близько 10%. [48,91].

Не дивлячись на значні успіхи у відновленні перфузії й лікуванні коронарної патології у пацієнтів, ІХС залишається вагомою причиною розвитку СН. Майже

половина випадків вперше діагностованої СН у пацієнтів молодше 75 років пов'язана з ІХС та перенесеним раніше ГІМ [45]. Результат СН залежить в значній мірі від ремоделювання ЛШ - процесу, який характеризується прогресуючою дилатацією шлуночка із наступним порушенням систолічної функції зі зниженням ФВ [87]. Раннє ремоделювання характеризується розтягненням та витонченням міокарда, дилатацією й сферифікацією ЛШ. В цих умовах надмірне розтягнення життєздатного міокарда компенсує зменшення маси міокарда, що розвивається внаслідок ураження. При ураженні більше 20 % маси ЛШ компенсація стає неадекватною [2]. Останнім часом вчені звернули увагу на існування іншої категорії СН - так званої СН зі збереженою ФВ. Ця популяція пацієнтів представлена зовсім іншим фенотипом з біохімічними особливостями, відмінними від традиційних. Тож виникла необхідність ідентифікувати характеристики й предиктори як негативного ремоделювання міокарда, так і відновлення функції міокарда у хворих з СН після ГІМ.

Клінічні симптоми СН також є наслідком ремоделювання серця, яке включає в себе ураження клітин серця та позаклітинного матриксу [64,107] із наступною гіпертрофією клітин, апоптозом та некрозом міоцитів, активацією й проліферацією фібробластів, що, в кінцевому підсумку, призводить до поширеного фіброзу і дисфункції міокарда. У зв'язку з особливостями патофізіологічних процесів, що призводять до розвитку СН в результаті ремоделювання міокарда після перенесеного ГІМ, виникла необхідність у стратифікації ризику розвитку прогностично несприятливим змінам міокарда. Так, способи діагностики та алгоритми лікування СН відносно добре розроблені та базуються на таких параметрах, як: клінічні симптоми, біомаркери, ехокардіографія, коронарографія; проте детальні патогенетичні механізми розвитку СН все ще залишаються предметом інтенсивного вивчення. В останні десятиріччя проводились роботи, у яких призначали лікарські засоби на підставі фармакогеноміки: ідентифікація генетичних мутацій асоціювалось з індивідуальними відмінностями метаболізму певного препарату та його ефективністю.

1.2. Роль васкулоендотеліального фактора росту-А при гострому інфаркті міокарда

Сучасні фармакологічні стратегії орієнтовані на патофізіологічні механізми, що направлені на відновлення кровотоку в макросудинному руслі та впливають на розміри зони пошкодження, процеси ремоделювання ЛШ, розвиток СН. На відміну від традиційної реваскуляризації, ангіогенез сприяє розвитку мікроциркуляції в зоні ішемії та формуванню колатерального артеріального кровотоку [6]. Одним із принципових аспектів даного напрямку є вивчення ролі ангіогенезу при ішемічній травмі, пошук шляхів стабілізації мікросудинних порушень в міокарді, що в подальшому призводить до зменшення процесів ремоделювання та міокардіальної функції.

Один з найважливіших і специфічних чинників, що регулюють процеси ангіо- і артеріогенезу є сімейство васкулоендотеліальних факторів росту (ВЕФР) (vascular endothelial growth factor). В даний час виділяють декілька надсімейств ВЕФР: ВЕФР-А, ВЕФР-В, ВЕФР-С, ВЕФР-D, і плацентарний фактор росту. Важливо відзначити, що ВЕФР-С і ВЕФР-D регулюють лімфатичний ангіогенез. Цим визначається унікальна роль даного сімейства в контролі росту і диференціювання безлічі анатомічних компонентів судинної системи [6].

ВЕФР-А був вперше виділений в 1989 р французьким вченим N. Ferrara, він найбільш вивчений і є поширеним об'єктом досліджень [42].

У фізіологічних концентраціях васкулоендотеліальний фактор росту-А забезпечує виживання ендотеліальних клітин, імовірно індукуючи експресію антиапоптозних білків Bc-2 і A1 в ендотеліюцитах [98]. Встановлено, що в незмінених клітинах ВЕФР-А локалізується в цитоплазмі, де він знаходиться в зв'язаній формі, та в разі пошкодження ендотеліюцитів відбувається збільшення швидкості вивільнення даного фактору [33].

В умовах ішемії гіпоксій-індукований фактор (ГІФ) регулює експресію гена, що кодує ВЕФР-А, як тільки він секретується, зв'язується зі своїми рецепторами ВЕФР1 і ВЕФР2 на поверхні ендотеліальних і гладком'язових клітин судин.

Активация цих рецепторів викликає множинні шляхи передачі сигналів, що призводить до стимуляції росту судин. ВЕФР-А може активувати клітинну проліферацію і виживання в критичних умовах, зменшувати апоптоз кардіоміоцитів.

Такі властивості зацікавили вчених і протягом останніх десятиріч активно вивчаються в патогенезі серцево-судинних захворювань [42,124,126].

Так, васкулоендотеліальний фактор росту є потужним мітогеном, що сприяє виживанню ендотеліальних клітин, підвищує проникність судин, прискорює і регулює розвиток колатерального кровопостачання в ішемізованому міокарді, збільшує щільність капілярної мережі [43,58], сприяє зменшенню розміру інфаркту міокарда в моделях на тваринах [58]. Ряд досліджень показали, що у хворих на гострий інфаркт міокарда відзначається підвищена концентрація ВЕФР-А в порівнянні зі здоровими людьми [61,68,111]. В дослідженні, проведеному Pannitterri G. і співавт. (2006 р), становлено два піка підвищення концентрації ВЕФР-А: ранній (24-48 години) та пізній (приблизно 170 годин). Зроблено припущення, що продукція ВЕФР-А в ранню фазу ГІМ являється частиною гострої фази пошкодження міокарда, тоді як пізнє вивільнення є основою активації ангіогенних механізмів, залучених до процесів репарації серцевого м'яза [101]. Лікування за допомогою екзогенного ВЕФР-А впливало на формування судин в ішемізованому міокарді та поліпшувало функцію лівого шлуночка у хворих з ІХС [58,66]. Yin R, (2000 р.) Ноґо Y, та співавт (2000 р.) показали, що гіпоксія та ішемія стимулюють продукцію ВЕФР-А, що сприяє збереженню систолічної функції серця в віддалений період після перенесеного ГІМ [58,129]. Проте, роль ВЕФР при ГІМ до кінця не вивчена, дані останніх досліджень залишаються суперечливими.

Kucukardali Y. і співавт. (2008) вважають, що підвищений рівень ВЕФР-А свідчить про критичне ураження коронарного русла і може розглядатися як показання до реваскуляризації у хворих з встановленою ІХС [73]. Однак інші автори сумніваються в доцільності використання ВЕФР-А, як маркера ішемії міокарда, тому що він може підвищуватися і при ішемії інших органів. Крім того,

ускладнене трактування факту підвищення рівнів ВЕФР-А. Це може свідчити як про стимуляцію ангиогенезу і формування колатерального судинного русла, так і про наявність значущої ішемії міокарда [68].

В 2003 році Heeschen С. та співавт. досліджували взаємозв'язок між рівнем ВЕФР-А в сироватці крові в 1090 пацієнтів ГКС і частотою несприятливих подій (смерть, нефатальний інфаркт міокарда) [55]. Зразки крові забиралися в середньому через 8,7 годин (75% ДІ, 3,6 до 11,3) після появи симптомів захворювання і до проведення коронарної ангиографії. Пацієнтів розподілили на квартилі відповідно до рівнів ВЕФР-А в сироватці наступним чином: 1-й квартиль - рівень ВЕФР-А $<0,137$ пг/мл ($n = 272$) 2-й - від $0,137$ до $0,289$ пг/мл ($n = 272$) 3-й - від $0,290$ до $0,525$ пг/мл ($n = 272$) і 4-й $> 0,525$ пг/мл ($n = 274$). Між рівнями ВЕФР-А і тропоніном Т (TnT) відзначено прямий достовірний кореляційний зв'язок ($r=0,43$, $p<0,001$). Рівні TnT були значно вищі в третьому і четвертому квартилях ВЕФР-А ($p<0,001$). Рівні ВЕФР-А також корелювали з базовими рівнями С-реактивного протеїну (СРП) ($p<0,001$). СРП був значно вищий в четвертому квартилі ($p=0,009$). В гострому періоді хвороби (24 години) частота серцевих подій не розрізнялася між квартилями. Для більш пізніх точок (72-годинний, 30-денний і 6-місячний періоди спостереження) частота подій була значно вище в третьому ($p=0,001$, $p<0,001$ і $p<0,001$ відповідно) і четвертому квартилях рівнів ВЕФР-А ($p=0,033$, $p=0,015$ і $p=0,003$ відповідно). У пацієнтів з високими рівнями ВЕФР-А частіше відзначали депресію ST-сегмента, короткочасну елевації сегмента ST, рецидивуючий ангинозний біль (21,7% проти 14,3%, $p=0,005$), підвищення тропоніну (57,9% проти 18,9 %, $p<0,001$). Ці дані показують, що високий рівень ВЕФР-А в сироватці пов'язаний з несприятливим клінічним результатом у пацієнтів з ГКС. Таким чином, рівні сироваткової концентрації ВЕФР-А, можуть фактично бути тимчасовим маркером розвитку гострої ішемії міокарда, тим самим забезпечувати важливу прогностичну інформацію [55].

На противагу вищеописаному дослідженню Matsudaira К. та співавт. в 2012 р. показали, що низькі рівні ВЕФР-А мають прогностичне несприятливе значення

[90]. У проспективному багатоцентровому дослідженні Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS) Matsudaira K. та співавт. (2012 р.) вивчили рівень ВЕФР-А в плазмі крові 879 пацієнтів на 7 день гострого інфаркту міокарда. В залежності від рівня ВЕФР-А виділили 3 групи: низької (<61.0 пг/мл [п = 293]), середньої ($61.0-176.0$ пг/мл [п=294]) і високої (≥ 176.1 пг/мл [п=292]) концентрації. В даному дослідженні не було виявлено зв'язку між рівнем ВЕФР-А і маркером дисфункції лівого шлуночка - мозковим натрійуретичним пептидом (МНП). Несприятливі серцево-судинні події (серцева смерть, повторний ГІМ, госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, інсульт) були оцінені протягом 6-місячного періоду спостереження. Виявилося, що частота несприятливих подій була найменшою в групі з середньою концентрацією ВЕФР-А, а найбільшою - (ДІ 1.18-6.06, $p=0,019$) - в групі з низькою концентрацією. Середнє положення займали пацієнти з високим рівнем ВЕФР-А [90].

Істотні відмінності в рівнях біомаркера в порівнянні з дослідженням Heeschen C. і співавт. можуть бути пояснені часом забору біоматеріалу [55]. В даному дослідженні ВЕФР-А визначали на 7 день після ЧКВ, коли вже йшов процес загоєння міокарда. Тож, підвищені рівні ВЕФР-А впливають на поліпшення мікроциркуляції в зоні залишкової ішемії та запобігають некрозу гібернуючого міокарда, що в подальшому сприяло поліпшенню віддаленого прогнозу. Тоді як в попередньому випадку біомаркер вимірювали відразу після початку розвитку симптомів ГКС і до проведення КВГ, тож на даному етапі хвороби, ймовірно, високий рівень ВЕФР-А, спричинений гострою ішемією і пошкодженням міокарда, може відображати розмір зони пошкодження і некрозу міокарда, що і знайшло своє підтвердження у вигляді позитивної кореляції з рівнем тропоніну Т і несприятливим прогностичним значенням.

Ramos C та співавт. (2014р.) досліджували динаміку рівня ВЕФР-А після ЧКВ з метою прогнозування несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ІХС протягом 5-річного періоду спостереження [105]. ВЕФР-А вимірювали в сироватці крові хворих з різними формами ІХС (ГІМеST, прогресуюча стенокардія, стабільна стенокардія) до реваскуляризації, через 1 місяць і 1 рік

після процедури ЧКВ. Незалежно від наявного захворювання пацієнти мали більш низьку концентрацію ВЕФР-А на початку дослідження в порівнянні з групою контролю (медіана, IQ: 15,9, 9,0-264 пг/мл проти 419, 212-758 пг/мл;). Не було виявлено зв'язку між рівнем ВЕФР-А і маркерами дисфункції лівого шлуночка і запалення (НТ-проМНП, СРП). Через 1 місяць після реваскуляризації концентрація ВЕФР-А збільшувалася (медіана, IQ: 276, 167-498 пг/мл;) і залишалася незмінною до кінця першого року (медіана, IQ: 320, 173-497 пг/мл;), наблизившись до рівню контрольної групи. Підвищений ризик розвитку несприятливих серцево-судинних подій протягом 5-річного періоду було відзначено у пацієнтів з вихідною низькою концентрацією ВЕФР-А <40,8 пг/мл. Результати відображають позитивну роль ВЕФР-А у відновленні серцевої функції і вплив на довготривалий прогноз у пацієнтів з ІХС [115]. Ці дані узгоджуються з результатами отриманими Matsudaira K. та співавт. і Nui J. та співавт. щодо розвитку несприятливих подій у віддаленому періоді спостереження [90,97].

Дані отримані Nui J. та співавт. (2016р.) узгоджуються з результатами Matsudaira K. і пророкують більш сприятливий прогноз пацієнтам з високими рівнями досліджуваного біомаркера [90,97].

ВЕФР-А визначали на 7 день захворювання ГІМ після процедури реваскуляризації. Відповідно до рівня в плазмі ВЕФР-А, пацієнти були розділені на дві групи: з низькою концентрацією L (≤ 190 пг/мл) і високою - Н (> 190 пг/мл). Результат оцінювався через 6 і 12 місяців. Частота несприятливих подій в групі хворих ГІМ з низькою концентрацією ВЕФР-А (≤ 190 пг/мл) була значно вище, ніж у пацієнтів з більш високими показниками біомаркера ($p < 0,001$), визначеного на 7 добу розвитку захворювання. Так, отримані результати свідчать про те, що низький рівень ВЕФР-А (β , 1,243; 95% ДІ 1.018-1.326; $p=0,026$) був незалежним чинником ризику розвитку несприятливих подій, в той же час висока концентрація цього фактора вказували на більш сприятливий довгостроковий прогноз у пацієнтів після перенесеного ГІМ [97].

Досить цікаві відкриття зробили японські вчені K. Kobayashi та співавт. (2017), в експериментальній роботі на мишах з індукцією інфаркту міокарда. При

дослідженні ішемічної області вздовж ендокарда, виявили кілька шарів оборотно пошкоджених кардіоміоцитів, які зберегли життєздатність під час індукції критичної ішемії і їх функція може бути відновлена протягом 12 годин. Дивно, що примітивні судини розвивалися з ендокарда на 3-й день в межах ішемічної зони і вони брали участь в кровопостачанні ураженої ділянки міокарда кров'ю з порожнини лівого шлуночка. Так, отримані дані показують, що прикордонна ішемічна зона найбільш приваблива для терапії антиапоптичними та ангіогенними факторами протягом 12 годин після розвитку інфаркту міокарда [68].

Також встановлено, що експресія ВЕФР-А значно збільшується в гіпоксичній області через 24 години після індукції ІМ. Експресія генів рецептора васкулоендотеліального фактора росту-2 (ВЕФР-R2) відзначалася на ранній стадії ангіогенезу навіть в примітивних судинах ендокарда. Щоб підтвердити важливість передачі сигналів ВЕФР-А-ВЕФР-R2, в експерименті пригнічували експресію гена ВЕФР-R2 на ендотеліальних клітинах примітивних судин. Виявили, що нові судини, що розвиваються з ендокарда, були менш виражені у мишей, у яких були блоковані ВЕФР-R2, в порівнянні з такими у контрольних мишей через 5 днів після індукції ІМ. Нова система мікроциркуляції, яка розвивається з ендокарда, безпосередньо залежить від сигналізації ВЕФР- ВЕФР-R2.

Отримані результати показують, що область уздовж ендокарда, яка містить життєздатні кардіоміоцити, є важливою мішенню для лікування ІМ методами, які пригнічують апоптоз або індукують ангіогенез в ранні терміни розвитку хвороби (до 12 годин від початку) [68].

Результати вищезазначених досліджень свідчать про те, що в зв'язку з ішемією і гіпоксією у пацієнтів з ГІМ відзначається підвищення концентрації ВЕФР-А і максимальне значення досягає на 5-14 день захворювання. Цей факт може бути критерієм активації компенсаторних і захисних механізмів при розвитку гострої ішемії міокарда. Однак, точні механізми підвищення ВЕФР-А в плазмі у хворих ГІМ до кінця не вивчені. Гіпоксія є сильним індуктором експресії

ВЕФР-А в серці [72]. Запалення є ще одним важливим фактором активації рівнів ВЕФР-А в плазмі у пацієнтів з ГІМ [128]. Soeki T. показав, що концентрація ВЕФР-А значно підвищувалася на 7 день ГІМ в коронарному синусі, в порівнянні з групою контролю, і цей факт свідчить про те, що підвищення ВЕФР-А може спочатку бути локальним в зоні критичної ішемії, а потім мати системний характер [116]. Heeschen C. та співавт. в своїй роботі вказали на несприятливе прогностичне значення підвищених рівнів досліджуваних біомаркерів. В групі пацієнтів з високою плазмовою концентрацією ВЕФР-А було відзначено більшу кількість розвитку несприятливих серцево-судинних подій. Потрібно відзначити, що визначення біомаркерів в даному дослідженні було до проведення реваскуляризації міокарда [55]. На противагу цьому, низка досліджень [90,97,115] вказує на збільшення ризику розвитку несприятливих подій в групах пацієнтів, що мали низькі показники концентрації ВЕФР-А, по закінченню періоду від 6 місяців до 5 років. Це підтверджує гіпотезу про кардіопротекторні ефекти даного біомаркера при ГІМ. Відмінності в результатах вищенаведених досліджень можуть бути пов'язані з термінами визначення ВЕФР-А в сироватці крові, також різними прояви ІХС (ГІМеST, ГІМбпST, прогресуюча стенокардія, стабільна ІХС), проведенням чи ні реваскуляризації інфарктзалежної коронарної артерії, і його ролі при цих станах.

1.3. Вплив одонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А на розвиток і перебіг серцево-судинних захворювань

В літературних джерелах повідомляється, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули відрізняється між людьми, причому в популяції зустрічаються як стабільно низько продукуючі, так і високо продукуючі фенотипи при незмінній структурі синтезованого білка, що є генетично обумовлено [27]. Ген ВЕФР-А розташований на 6p21.3 хромосомі, має вісім екзонів, відділених сімома ітронами. Визначено близько 20 поліморфізмів, найбільше в промоторі 5'-нетранслюємій області (UTR) та 3'-UTR. Дослідження

показали, що ряд варіантів гена ВЕФР-А корелює з рівнем експресії мРНК та кодує ним білка. Було встановлено, що поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [127].

Дані в одному дослідженні показують, що носійство генотипу GG асоціювалось з підвищеною концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові пацієнтів [123], в іншому - алель С (генотипи GC, CC) була запорукою більш високих показників біомаркера у хворих на ХСН [103]. В дослідженні проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [27].

В дослідженні Nan X. та співавт. (2015), виявили, що наявність С алелю поліморфного G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) асоційовано з виникненням ІХС (ВШ=1,54, 95% ДІ=1,07-2,22), при генотипі CC ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [54]. Результати, що представлені Li L. та співавт. (2016) узгоджуються з попередніми, та підтверджують зв'язок поліморфізму G634C (rs2010963) з розвитком ІХС. Суб'єкти, з варіантами генотипів (CG/GG), мали знижений ризик розвитку ІХС в порівнянні з генотипом CC (ВШ=0,78, 95% ДІ=0,62-0,99, (p=0,049) [83].

Nia S.K. та співав. (2016 р.) оцінювали вплив поліморфізму G634C гена ВЕФР-А на тривалість життя та тяжкість перебігу ІХС. Встановили, що носії С алелю мали більш високий ризик розвитку ІХС в порівнянні з алелем G (ВШ=1.66, 95% ДІ=1.20–2.30; p=002). Проте поліморфізм та наявність С алелю не мали зв'язку з кількісним ураженням коронарних судин. Показані результати 5-річного спостереження за пацієнтами, які вказують на те, що варіації в гені ВЕФР-А (G634C) пов'язані з серцево-судинною смертністю (p=0.004) [94].

Поліморфізм G634C гена ВЕФР-А асоціюється з несприятливим виходом хворих, після перенесеного ГІМ. Так, Douvaras P., та співав. (2009) показали, що носійство генотипу CC асоційовано з виникненням серцевої недостатності у хворих, що перенесли ГІМ. Автори виявили, що носії генотипу CC мали в 7 разів вищий ризик розвитку СН зі зниженою ФВЛШ в порівнянні з GC генотипом

($p=0.016$) та в 5 разів більший ризик розвитку СН ніж у носіїв генотипу GG ($p=0,05$) [39].

Petrovic D. та співав. (2007) виявили, що генотип CC може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з CG/GG генотипами (17,5 проти 9,2%, $p=0,019$) [103].

Ймовірно, що окремі генотипи гена ВЕФР-А можуть бути причиною низької концентрації цитокіна в сироватці крові, та в свою чергу, порушень колатерального та мікроциркуляторного русла в зоні ішемії міокарда і, як наслідок, збільшення зони некрозу. Таким чином, поліморфізм гена ВЕФР G634C потенційно можливо розглядати як маркер ризику ІХС та несприятливого клінічного перебігу ГІМ.

Впровадження в стандартну практику ЧКВ та стентування призвело до появи нової проблеми – рестенозу стентованих судин, який зустрічається в 3-20% випадків, залежно від виду стента. Імплантація непокритих стентів при ГІМ в Україні залишається на досить високому рівні.

До недавнього часу не було даних про роль поліморфізму гена ВЕФР-А щодо розвитку рестенозу стента. Osadnik T. і співавтори досліджували взаємозв'язок між поліморфізмом rs699947 ВЕФР-А гена і розвитком рестенозу у пацієнтів з ІХС, які зазнали стентування коронарних артерій з подальшою контрольною ангіографією. Значущий рестеноз було визначено, як звуження просвіту судини $> 50\%$ в стентованому сегменті коронарної артерії, також була проведена оцінка втрати пізнього просвіту в артерії під час контрольного інтервенційного втручання. Пацієнти були розділені на дві групи - з ангіографічно значущим рестенозом ($n = 53$) і без такого ($n = 212$). Частота рестенозу не розрізнялася для окремих генотипів аналізованого поліморфізму і не була пов'язана з ризиком ангиографічно значущого рестенозу. Багатопараметричний аналіз факторів, які впливають на розвиток рестенозу, показав що втрата пізнього просвіту в судині була значно вище у пацієнтів з генотипом А/А поліморфізму ВЕФР-А в порівнянні з генотипами А/С і С/С ($p < 0,05$) [100].

Bagyura Z. і співавтори аналізували асоціацію двох поліморфізмів rs699947 і rs2010963 гена ВЕФР-А і розвиток рестенозу після імплантації металевого стента. 205 пацієнтів було залучено в дане дослідження, в подальшому розділені на групи дифузного рестенозу і контрольну. Період до проведення повторної ангіографії становив в середньому ($2,6 \pm 2,7$) року в контрольній групі і ($1,1 \pm 1,4$) року в групі дифузного рестенозу. Багатофакторний аналіз, скоригований на клінічні показники (індекс маси тіла, артеріальна гіпертензія, паління, хронічна ниркова недостатність, середній час повторної ангіографії, загальна довжина стента і загальна кількість імплантованих стентів), показав, що поліморфізм rs699947 гена ВЕФР-А не пов'язаний з ризиком розвитку дифузного рестенозу стента. Це в повній мірі узгоджується з результатами попереднього дослідження. Порівняння розподілу генотипів контрольної групи з групою дифузного рестенозу стента показало, що останній був значно рідше у носіїв генотипів C/G і C/C поліморфізму rs2010963 G634C в порівнянні з індивідуумами з генотипом G/G (гомозиготний нормальний) (відношення шансів 0,56) [28].

Після ЧКВ в ураженій коронарній артерії відбувається процес, подібний загоєнню ран. ВЕФР-А відіграє важливу роль у процесі ендотелізації, а також надає опосередкований вплив на каскад запалення, проліферацію та міграцію судинних гладком'язових клітин [37]. Відповідно, стимулюючий ефект на судинний ендотелій ВЕФР-А необхідний для відновлення цілісності стінки судини, але він також може стати причиною рестенозу через гіперплазію неоінтими [31]. Невеликі модифікації продукції або функції ВЕФР-А через генетичні поліморфізми можуть мати значні наслідки. Примітно, що тільки rs2010963 показав зв'язок з дифузним рестенозом стента, при тому, що обидва поліморфізми, як відомо, впливають на транскрипцію і експресію ВЕФР-А. Пояснення цьому може бути пов'язано з тим, що в високополіморфних генах, таким як ВЕФР-А, жоден з гаплотипов не відповідальний за продукцію ВЕФР-А самотійно, а скоріше вплив декількох локусів є більш імовірним.

Існують чинники, на які ми не можемо впливати, такі як генетичні особливості кожного індивідуума, проте, на які необхідно звертати увагу, з метою

виявлення пацієнтів високого ризику. З швидким розвитком технологій генетичних досліджень є надія на їх використання в рутинній практиці для персоніфікованої оцінки ризику і застосування стентів нового покоління в разі високого ризику розвитку рестенозу стента.

1.4. Сучасний погляд щодо антиагрегантної терапії хворих на ГІМeST

У патогенезі розвитку ГІМ провідну роль відіграє активація тромбоцитів, що відбувається в результаті ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки [86].

Крім утворення тромбу, активовані тромбоцити запускають і підтримують запалення в стінці судин шляхом вивільнення прозапальних молекул, сприяючи тим самим прогресуванню атеросклерозу. Процес активації тромбоцитів і їх подальшої агрегації здійснюється під дією різних медіаторів, найбільш важливими з яких є тромбоксан-А₂ і аденозиндифосфат (АДФ). Ацетилсаліцилова кислота (АСК) блокує активацію тромбоцитів за рахунок пригнічення циклооксигенази і вивільнення тромбоксану-А₂. Реалізація ефектів АДФ відбувається через P2Y₁₂ рецептори, антагоністи яких є обов'язковими при лікуванні ГІМ [120]. Представниками даної групи препаратів є клопідогрель, тикагрелор, прасугрел та кангрелор (останні два в Україні не зареєстровані).

Клопідогрель - найбільш відомий на сьогоднішній день представник групи тієнопіридинів. Препарат відноситься до проліків, має складний метаболізм. Абсорбція клопідогрелю в кишківнику контролюється особливим білком (Р-глікопротеїном), який кодує ген ABCB1. Тільки близько 15% абсорбованого клопідогрелю в печінці перетворюється в активний метаболіт. Процес є двоступінчастим (окислення і гідроліз), що залежать від декількох ізоферментів системи цитохрому 450, найбільш важливими з яких є CYP2C19 і CYP3A4. Антитромботичний ефект клопідогрелю відрізняється значною варіабельністю, що може бути обумовлено рядом фармакокінетичних факторів, в тому числі недостатньою ударною і підтримуючою дозою препарату, порушенням його всмоктування, концентрації активного метаболіту з проліків (внаслідок

поліморфізму генів, що кодують ізоферменти системи цитохрому 450), лікарських взаємодій [36].

Докази ефективності та безпеки застосування клопідогрелю у хворих на ГКС були отримані в великомасштабних дослідженнях CURE, COMMIT, CLARITY-TIMI 28. [36,112,130,131]. При ГКС клопідогрель призначається в навантажувальній дозі 300 мг і 600 мг - у разі процедури ЧКВ [79,98,118]. Прийом клопідогрелю разом з АСК рекомендовано здійснювати якомога раніше, бажано на догоспітальному етапі, причому в навантажувальній дозі. Підтримуюча доза клопідогрелю (яка приймається до 1 року) становить 75 мг / добу.

Тікагрелор є нетієнопіридиновим пероральним оборотним антагоністом P2Y₁₂ рецепторів прямої дії [50]. Препарат представляє собою активну речовину, яка метаболізується за допомогою ізоферменту CYP3A4 з утворенням активного метаболіту. Ступінь інгібування P2Y₁₂-рецепторів визначається, перш за все, змістом тікагрелора в плазмі і, в меншій мірі - його активного метаболіту. Період напіввиведення становить близько 12 год, в зв'язку з чим препарат призначається двічі на добу. Тікагрелор характеризується більш швидким початком терапевтичної дії, в порівнянні з клопідогрелем, і забезпечує більш виражене і стійке пригнічення активації тромбоцитів. Відновлення функції тромбоцитів після відміни тікагрелора відбувається швидше в порівнянні з клопідогрелем. Так, більш привабливі фармакологічні властивості, а також існуючі проблеми, пов'язані з прийомом клопідогрелю, стали основними причинами організації великомасштабного дослідження PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в якому порівнювалася ефективність і безпека застосування тікагрелора в порівнянні з клопідогрелем у хворих з ГКС.

У дослідження були включені 18 624 хворих з ГКС з підйомом і без підйому сегмента ST на ЕКГ і початком симптомів захворювання давністю не більше 24 години [125]. Дослідження було подвійним сліпим рандомізованим проспективним. Пацієнти були рандомізовані до прийому тікагрелора в навантажувальній дозі 180 мг з подальшим переходом на підтримуючу (по 90 мг 2 р./добу.) або прийому клопідогрелю (300-600 мг - навантажувальна доза і 75 мг /

добу). Всі хворі отримували АСК в дозі 75-100 мг. Тривалість спостереження склала 6-12 міс.

На тлі терапії тікагрелором в порівнянні з клопідогрелем спостерігалось достовірне зменшення загальної кількості первинних кінцевих точок (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда або інсульт) на 16%. У пацієнтів, що отримували тікагрелор в порівнянні з лікуванням клопідогрелем, зазначалося значне зниження частоти розвитку інфаркту міокарда: з 6,9 до 5,8%, серцево-судинної смерті - з 5,1 до 4%. У той час, загальна кількість перенесених інсультів була практично однаковою в обох підгрупах: 1,5 і 1,3%. Геморагічний інсульт зустрічався частіше на тлі прийому тікагрелору, ніж клопідогрелю - 23 (0,2%) і 13 (0,1%) випадків відповідно. Однак загальна їх кількість була незначною, і різниця недостовірною. Частота комбінованої вторинної кінцевої точки (смерть від судинних причин, інфаркт міокарда, інсульт, рецидивна ішемія міокарда, ТІА або інші варіанти артеріального тромбозу), а також смерті від всіх причин була достовірно нижче в групі тікагрелора в порівнянні з клопідогрелем

Окремо були проаналізовані результати 13 408 (72%) хворих із запланованою на етапі рандомізації інвазивної стратегією лікування [34]. У 49,1% пацієнтів було діагностовано ГКС з підйомом сегмента ST на ЕКГ і у 50,9% - ОКС без підйому сегмента ST на ЕКГ. Загальна кількість інфарктів міокарда, інсультів і випадків серцево-судинної смерті на тлі терапії тікагрелором достовірно зменшилася на 16%.

Важливо підкреслити, що переваги тікагрелору щодо первинної кінцевої точки відзначалися в різних підгрупах і не залежали від дози навантаження клопідогрелем. Великі кровотечі однаково часто зустрічалися як у групі тікагрелору, так і у тих, що лікувалися клопідогрелем. Число випадків тромбозу стента було достовірно нижче в групі тікагрелора, причому як при використанні стентів з лікарським покриттям, так і без нього. Частота випадків певних тромбозів стента у хворих, які отримували тікагрелор, була достовірно нижче як через 30 днів, так і через 360 днів спостереження в порівнянні з лікувалися клопідогрелем.

Таким чином, PLATO стало першим великомасштабним дослідженням, в якому була продемонстрована клінічна ефективність тікагрелора щодо зниження частоти розвитку основних судинних подій у хворих з ГКС без істотного підвищення ризику кровотеч.

Переваги тікагрелору перед клопідогрелем спостерігалися також в дослідженні Tang X. та співавт., щодо зниження ризику розвитку інфаркту міокарда, загальної та серцево-судинної смертності. Проте суттєвої різниці у ризику кровотечі між двома групами не спостерігалось [118]. Велика ефективність тікагрелору в порівнянні з клопідогрелем відзначалася як в ранні (в перші 30 днів), так і в більш пізні (з 31 по 360-й день) терміни лікування [34,56].

Переваги тривалого прийому ПААТ з тікагрелором були продемонстровані в дослідженні PEGASUS TIMI 54 [30,38]. В дослідження було рандомізовано 21 162 пацієнтів, які перенесли ГІМ 1-3 роки тому. Досліджували тривалість лікування та дозу препарату. Пацієнти були розділені на групи прийому тікагрелору в дозі 90 мг два рази на день; тікагрелору в дозі 60 мг двічі на день та групу плацебо. Показано, що обидві дози знижують сумарну кінцеву точку серцево-судинної смерті, ГІМ або інсульту (7,85% проти 9,04%, $p = 0,008$ для 90 мг проти плацебо, 7,77% проти 9,04%, $p = 0,004$ для 60 мг проти плацебо) через 33 місяці лікування. Однак, частота сильних кровотеч була вище при обох дозах тікагрелору (2,60% при 90 мг і 2,30% при 60 мг), ніж при прийомі плацебо (1,06%, $p < 0,001$ для кожної дози в порівнянні з плацебо), без істотних відмінностей в смертельних кровотечениях. Ґрунтуючись на дослідженні PEGASUS TIMI 54, зроблено висновок, що пацієнти з низьким ризиком кровотечі можуть виграти від тривалого лікування тікагрелором протягом 12 місяців. Однак для визначення цільової групи для цієї стратегії лікування необхідні додаткові дослідження.

Більш значуще зниження ризику розвитку тромботичних ускладнень під час терапії тікагрелором, ймовірно, обумовлено більш швидким й інтенсивним пригніченням P2Y₁₂-рецепторів тромбоцитів. При призначенні навантажувальної дози клопідогрелем в 600 мг потрібно 2-4 години для досягнення 50% інгібування агрегації тромбоцитів, той же ефект досягається через 30 хв. при

прийомі 180 мг тікагрелора. Крім того, існує досить велика група хворих з наявністю поліморфних варіантів алелів системи цитохрому 450, що асоціюється з уповільненим вивільненням активного метаболіту клопідогрелю, недостатнім пригніченням тромбоцитів при його прийомі, а також з більш високим ризиком серцево-судинних ускладнень після ГКС та ЧКВ.

Однак, обнадійливі результати досліджень PLATO і PEGASUS TIMI 54 не були підтверджені в дослідженні PHILO (Phase the International Study of Ticagrelor and Clinical Outcomes in Asian ACS Patients) і в підгрупі азіатської когорти PLATO-US, що підриває переваги тікагрелору в азіатських пацієнтів [51,114]. Як в PHILO, так і в азіатській когорті PLATO-US відзначалася тенденція до збільшення смертності, ГІМ та інсульту у пацієнтів, які отримували тікагрелор, в порівнянні з клопідогрелем (відношення ризиків 1,47; довірчий інтервал 95% [ДІ]: 0,88-2,44 в PHILO і ДІ: 0,68-2,01 в когорті PLATO-US). Крім того, в дослідженні PHILO було більше серйозних кровотеч на тікагрелорі, в той час як частота кровотеч в когортному дослідженні PLATO-US не була збільшена і порівняна з іншою частиною дослідження PLATO [65]. Проте, більш високий рівень ішемічних подій у азіатських пацієнтів вимагає подальшого вивчення щодо переваг призначення тікагрелору в азіатських популяціях.

У складі дослідження PLATO проводилось дослідження SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Registry), в якому лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем у пацієнтів з ГКС після ЧКВ [106], частка хворих на ГІМеСТ в дослідженні SCAAR складала 44%, тому залишається відкритим питання щодо вибору антиагреганта у хворих на ГІМеСТ після успішного ЧКВ.

Було проведено дослідження CV-TIME для порівняльної оцінки впливу тікагрелору та клопідогрелю на відновлення мікроциркуляції в перинфарктній зоні після ЧКВ. Тікагрелор показав більш швидкий та послідовний процес гальмування тромбоцитів, ніж клопідогрель. Однак перевагу тикагрелору щодо запобігання ішемічного пошкодження у пацієнтів із ГІМеСТ не доведено. Так, всім хворим з ГІМеСТ було проведено ЧКВ та випадковим розподіленням

призначено навантажувальну дозу клопідогрелю 600 мг або тикагрелору 180 мг (співвідношення 1: 1). В якості первинної кінцевої точки виділено індекс мікроциркуляторної резистентності (ІМР), який вимірювали відразу після первинної ЧКВ. Вторинною кінцевою точкою був розмір інфаркту, оцінений за показниками індексу руху стінки лівого шлуночка (WMSI) визначений під час трансторакальної ехокардіограми. Всього було включено 76 пацієнтів (група клопідогрелю = 38, група тікагрелору = 38). ІМР у групі тікагрелорів був значно нижчим, ніж у групі клопідогрелю ($22,2 \pm 18,0$ проти $34,4 \pm 18,8$ О, $p=0,005$). Серцеві ферменти (тропонін, МВ-КФК) були нижчі у групі тікагрелору, ніж у групі клопідогрелю (пік СК; $2651 \pm 1,710$ проти $3139 \pm 2,698$ нг / мл, $p = 0,06$). Розмір інфаркту, за даними WMSI, не відрізнявся між групами ні в гострий період захворювання, ні через 3 місяці спостереження. Це рандомізоване дослідження демонструє, що лікування тікагрелором може бути більш ефективним для зменшення мікросудинного пошкодження, яке оцінювали ІМР після перенесеного ГІМеСТ. Прийом навантажувальної дози тикагрелору перед первинним ЧКВ знизив ІМР на 35% порівняно з пацієнтами, які отримували клопідогрель [102].

Загалом, стосовно переносимості, то частота відміни тікагрелору була дещо частішою, ніж клопідогрелю в зв'язку з розвитком побічних ефектів: у 7,4 і 6% пацієнтів відповідно ($p<0,001$). Задишка була основною причиною відміни препарату (13,8 vs 7,8%, $p<0,001$) в порівнянні з клопідогрелем відповідно. Поява задишки, як правило, носила скороминучий характер і не була пов'язана з погіршенням функції серцево-судинної системи і легенів.

Європейське товариство кардіологів рекомендує приймати тікагрелор (в навантажувальній дозі 180 мг, потім 90 мг 2 р./добу) всім хворим з ГКС, в незалежності від планованої стратегії лікування (інвазивної або консервативної). Якщо пацієнти на самому початку захворювання отримували клопідогрель, його слід замінити на тікагрелор. Прийом клопідогрелю у хворих з ГКС можливий у випадках відсутності тікагрелору. Тривалість терапії інгібіторами P2Y₁₂-рецепторів у хворих, які перенесли ГКС, становить не менше 12 міс. [53,122].

Більш стримані рекомендації Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця [80]. У хворих з ГКС, які пройшли процедуру ЧКВ, в рівній мірі допустимо застосування тікагрелору і клопідогрелю спочатку в навантажувальній, а потім і в підтримуючій дозі. Хворим без ГКС, які пройшли процедуру ЧКВ, рекомендовано призначення клопідогрелю. Доза АСК при її комбінації з тікагрелором не повинна перевищувати 75-100 мг / сут.

Ефективність призначення антиагрегантної терапії (клопідогрель або тікагрелор) після ГІМеСТ може залежати від генетичної схильності до ангіогенезу, що в подальшому знайде відображення в зменшенні частоти виникнення кінцевих точок після події. Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634GS гена ВЕФР-А не вивчалась.

Спираючись на вищенаведені дані різних досліджень, можна зробити висновок щодо доцільності подальших досліджень рівня ВЕФР-А та поліморфізму а(G634C) гена ВЕФР-А (rs 2010963) в патогенезі ГІМеСТ, прогностичній значущості та впливу на перебіг післяінфарктного періоду. Іншим аспектом даного дослідження є оцінка ефективності терапевтичних втручань на підставі вивчення генетичних особливостей пацієнтів.

Перспективним вважається використання поліморфізмів як біомаркерів для прогнозу перебігу захворювання, а також для оцінки ефективності лікування та розробки підходів фармакогенетики до призначення лікарських препаратів і оцінки ефективності проведеного лікування [5].

Результати власних досліджень розділу викладені в статтях [7,8].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Для участі у дослідженні було залучено 190 пацієнтів, відповідно до мети та задач дослідження, з ГІМеST. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України. З усіх хворих, 135 пацієнтів відповідали критеріям включення та не мали критеріїв виключення. Серед них 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, у середньому віці ($59,21 \pm 8,92$) років. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Діагноз ГІМеST встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних досліджень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2018 р.) [121] та Наказу МОЗ України №455 від 02.07.2014 р «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST» [26]. Дослідження проводили згідно з положенням Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств та Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.). Протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (протокол № 6 від 30.05.2017 р). При включенні в дослідження кожен пацієнт підписував інформовану згоду після детального

обговорення і ретельного дослідження на відповідність критеріям включення та виключення.

Критеріями включення до дослідження були: встановлений діагноз ГІМ з елевацією сегмента ST, вік >45 років, підписана інформована згода пацієнта на проведення дослідження, можливості пацієнта (фізичні, психічні, територіальні) для відповідного лікування та подальшого спостереження, відсутність протипоказань до тромболізису/ЧКВ.

Критеріями виключення були відома онкологічна патологія, важка супутня патологія (анемія, хронічне обструктивне захворювання легень (Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) – C/D), бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок (ШКФ < 30 мл/хв*м²), клапанні вади серця, кровотеча), оперативні втручання протягом двох місяців до дослідження, психічні захворювання, велика депресія, неможливість підписати інформовану згоду. Для досягнення однорідності міжгрупових відмінностей, після оцінки критеріїв включення-виключення, для подальшого аналізу була виділена група з відновленням кровотоку по інфаркт-залежній артерії на рівні TIMI 3.

Дослідження складалося з двох етапів: 1-й – включення хворого в дослідження в день госпіталізації до стаціонару з подальшим визначенням ВЕФР-А (5-7 доба хвороби), СРП та НТ-проМНП, дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) та проведення ехокардіографічного дослідження (5-7 доба); 2-й етап – повторне (через 12 місяців спостереження) визначення ВЕФР-А, НТ-проМНП, ехокардіографічне дослідження, проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою та оцінка комбінованої кінцевої точки (летальний кінець, повторний інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу декомпенсації СН). Комплаєнтність оцінювалася під час візитів пацієнтів, шляхом анкетування за допомогою шкали Моріскі-Гріна. Хворі самостійно відповідали на 4 питання, вибравши одну з двох відповідей. При обробці анкет підраховували сумарний бал. Комплаєнтними вважалися хворі, які набрали 4 бали. Також проводилися телефонні дзвінки з нагадуванням про необхідність прийому лікарських препаратів.

З числа обстежених пацієнтів у 59 (43%) спостерігався передній ІМ, у 53 (40%) – нижній, у 23 (17 %) – іншій локалізації.

Частота супутньої патології та факторів ризику в анамнезі хворих, які можуть впливати на тяжкість стану, наведено в табл. 2.1.

Таблиця 2.1

**Наявність супутньої патології та факторів ризику
у хворих з ГІМеСТ**

Патологія	Кількість хворих (% хворих) (n=135)
Артеріальна гіпертензія II-III ст, n (%)	109(80,7)
Обтяжена спадковість, ІХС у близьких родичів в ранньому віці (до 55 р), n (%)	74(54,8)
ГІМ до 55 років, n (%)	22(16,3)
Стабільна стенокардія різних ф.к. до ГІМ I-III ст, n (%)	47(34,8)
Нестабільна стенокардія протягом 1 року до ГІМ, n (%)	43(31,9)
Цукровий діабет, 2 типу, ст. компенсації, n (%)	37(27,4)
ІМТ>25 кг/м ² , n (%)	99(73,7)
Паління до ГІМ	64(47,4)
Шкала GRACE, бали	147,32±32,66

ф.к. - функціональний клас

Гемодинамічні показники досліджуваних хворих на момент включення в дослідження наведені в таблиці 2.2.

Таблиця 2.2

Показники гемодинаміки у хворих з ГІМеСТ

Досліджуваний параметр	(M±σ) (n=135)
ЧСС, уд/хв	78,37±15,57
САД, мм.рт.ст	134,13±25,98
ДАД, мм.рт.ст	80,86±14,18

Протягом всього періоду лікування ГІМеСТ всім хворим проводилася стандартна терапія згідно з «Уніфікованим клінічним протоколом екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) допомоги хворим на гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» (Наказ МОЗ України №455 від 02.07.2014р.): β -блокатор – бісопролол 5-10 мг на добу, ІАПФ - раміпріл 5-10 мг на добу або АРАП- валсартан 80-320 мг на добу, аспірин 100 мг на добу, інгібітори P2Y12: клопідогрель 75 мг 1 раз на добу або тікагрелор 90 мг 2 рази на добу, статини (аторвастатин 80 мг або розувастатин 40 мг), низькомолекулярні гепарини еноксапарин у лікувальній дозі 1 мг/кг маси тіла двічі на добу, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (АМР) - спіронолактон 25мг або еплеренон 25мг [26] .

Терапія, яку отримували хворі, наведена в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3

Терапія, що була призначена пацієнтам з ГІМ з елевацією сегмента ST у першу добу (n=103)

Препарати, які назначалися хворим	Кількість хворих, що отримували зазначений препарат	Відсоток хворих, що отримували зазначений препарат
Бісопролол	135	100%
ІАПФ/АРАП	135	100%
Раміпріл	98	73%
Валсартан	37	27%
Статини:	135	100%
аторвастатин	58	43%
розувастатин	77	57%
Аспірин (навантажувальна доза)	135	100%
Аспірин	135	100%
Інгібітори P2Y12 (навантажувальна доза)	135	100%
Інгібітори P2Y12:	135	100%
клопідогрель	60	44,5%
тікагрелор	75	55,5%
АМКР	32	23,1%

Пацієнтам груп дослідження проводилась реперфузійна терапія шляхом:

- первинного стентування інфаркт-залежної артерії (ІЗА) – 109 (80,7%) хворим;
- фармако-інвазивної терапії (системний тромболізіс із наступним стентуванням) - 26 (19,3%) хворим.

Селективна коронароангіографія (СКАГ) та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії (ІЗА) проводилося в катетерній лабораторії ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ». За даними СКАГ, ураження коронарних артерій із стенозом більш 50% вважалося значущим.

Таблиця 2.4

Ступінь коронарного ушкодження за даними СКГ

	Кількість хворих (% хворих) (n=135)
Одна КА>50%	56(41,5)
Дві КА>50%	34(25,1)
Три КА>50%	45(33,4)

КА-коронарна артерія

Таблиця 2.5

Локалізація стенозуючого ураження (>50%) коронарних артерій хворих з ГІМеСТ за даними СКАГ (n=135)

	Кількість хворих (n=135)
Стовбур ЛКА, n (%)	14(10,4)
Права КА, n (%)	88(65,2)
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	60(44,4)
Передня низхідна гілка ЛКА, n (%)	79(58,5)

КА-коронарна артерія, ЛКА-ліва коронарна артерія

Кровоток в ІЗА після проведення СКАГ оцінювався за шкалою ТІМІ (Thrombolysis In Myocardial Infarction). ТІМІ 0 - відсутність антеградного кровотоку.

ТІМІ 1 - часткове просочування контрасту нижче точки оклюзії. ТІМІ 2 - контрастування судини з уповільненим наповненням дистального русла. ТІМІ 3 - нормальний кровоток [1]. Згідно з даними шкали, кровоток ТІМІ ІІІ було виявлено у 135 хворих, ТІМІ ІІ - у 2-х, ТІМІ І - у 2-х та ТІМІ 0 - у 1-го пацієнта.

Під час госпіталізації в стаціонар хворим було визначено наступні клініко-біохімічні показники, наведені в таблиці 2.6.

Таблиця 2.6

**Клініко-біохімічні показники у хворих з ГІМеST
у першу добу (n=135)**

Досліджуваний параметр	(M±σ)
Креатинін, ммоль/л	105,16±28,03
ШКФ СКD-EPIMЛ/хв/1,73м2	73,54±28,42
Глюкоза, ммоль/л	8,03±3,79
Гемоглобін, г/л	134,06±15,42
ЗХС, ммоль/л	4,94±1,30
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,98±1,13
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,26
ТГ, ммоль/л	1,76±0,84
ВЕФР, пг/мл	247,94 [107,22-486,50]
НТ-проМНУП, пг/мл	480,26 [128,59–1559,31]
СРП, нг/мл	12,18±5,07
Пікове значення ТnI, нг/мл	17,70 [4,07-77,20]

При ультразвуковому дослідженні серця, проведеному на сьому добу захворювання, отримано наступні дані, що наведені в таблиці 2.7.

Таблиця 2.7

**Результати ультразвукового дослідження серця у хворих
з ГІМеСТ в гострому періоді захворювання (n=103)**

Досліджуваний параметр	(M±σ)
ЛП, см	4,13±0,48
КДО ЛШ, мл	144,50±41,04
КСОЛШ, мл	68,43±30,72
ФВ, %	50,60±11,91
Е/Е'	10,97±3,18
ММ ЛШ, г	267,2180,52

Розподіл генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМеСТ показав наступну частоту генотипів GG, GC та CC був відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%.

Протягом зазначеного періоду померло 9 осіб (6,6%) - 6 чоловіків і 3 жінки. Середній вік хворих, що померли, склав 70,56±2,08 років. Серед них 5 осіб померло в лікарні від ускладненого перебігу гострої інфаркту міокарда та 4 особи протягом року.

З урахуванням того, що носії алелю С (GC, CC) [39,94] асоціюється з несприятливим клінічним перебігом ГІМ, ми розділили хворих на дві групи за генотипом: гомозигот за алелем G (GG) (n=70) та носіїв алелю С (GC+CC) (n=65).

Таблиця 2.8

**Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів обох груп залежно від
генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)**

Показник	GG n=70	GC + CC n=65	χ^2 , p
Вік, n	59,30±8,50	59,69±8,85	0,639
Стать ч/ж, n (%)	57/13(81,4/19,6%)	52/13 (80/20%)	0,04 p=0,833
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	56(80)	54(83,1)	0,21 p=0,646

Продовження таблиці 2.8

1	2	3	4
Цукровий діабет 2 типу, ст. компенсації, n (%)	15(21,4)	18(27,7)	0,72 p=0,398
Паління до ГІМ, n (%)	33(47,1)	32/49,2	0,06 p=0,808
Обтяжена спадковість, ІХС у близьких родичів в ранньому віці, n (%)	38(54,3)	36(55,4)	0,02 p=0,898
Стабільна стенокардія різних ф.к. до ГІМ I-III ст, n (%)	20(28,6)	29(44,6)	3,75 p=0,053
Нестабільна стенокардія протягом 1 року до ГІМ, n (%)	19(27,1)	27(41,5)	3,11 p=0,078
Шкала GRACE, бали	143,81±28,45	152,28±31,62	0,294

При аналізі виділених груп хворих на ГІМеСТ було виявлено, що у носіїв генотипів GC+CC в порівнянні з власниками GG генотипу вірогідно частіше діагностувалась стабільна стенокардія (p=0,053) та виявлена тенденція до наявності нестабільної стенокардії (0,078), що передували розвитку ГІМеСТ. Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

Таблиця 2.9

Локалізація зони ГІМ та дані коронарографії у обстежених пацієнтів залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Показник	GG n=70	GC + CC n=65	χ^2 , p
Локалізація ГІМ			
Передній, n (%)	24(34,3)	35(53,8)	5,24 p=0,022
Задній, n (%)	34(48,6)	19(29,2)	5,29 p=0,022
Інший, n (%)	12(17,1)	11(16,9)	0,001 p=0,973

Інфаркт залежна коронарна артерія			
Стовбур ЛКА, n (%)	1(1,4)	5(7,6)	3,11 p=0,078
Права КА, n (%)	33(44)	20(30,7)	3,79 p=0,052
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	10(14,3)	7(10,8)	0,38 p=0,538
Передня низхідна гілка ЛКА, n(%)	26(37,2)	33(50,7)	2,54 p=0,111

Аналіз локалізації ГІМеСТ показав, що в носіїв генотипу GC+CC вірогідно частіше пошкоджувалась передня стінка ЛШ (p=0,022) в порівнянні з групою GG генотипу. Це підтверджувалося даними коронароангіографії, а саме: частішим ураженням лівої коронарної артерії (ЛКА) (p=0,078), що мало тенденцію до достовірності та залученням правої коронарної артерії у носіїв GG генотипу (p=0,052).

2.2 Методи дослідження та статистичної обробки

Обстеження проводилося у перші дні захворювання.

Антропометричні обстеження проводилися за стандартними методиками. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою (індекс Кетле):

$$\text{ІМТ} = (\text{маса тіла (кг)}) / (\text{зріст (м)})^2 \quad (2.2.1)$$

Результати оцінювали згідно з рекомендаціями ВООЗ наступним чином: ІМТ = 18,5-24,9 кг/м² нормальна маса тіла; 25,0-29,9 кг/м² - надлишкова маса тіла; 30,0-34,9 кг/м² – 1-а ступінь ожиріння; 35,0-39,9 кг/м² – 2-а ступінь; 40,0 кг/м² і більше – 3-я ступінь.

Дослідження артеріального тиску (АТ) виконувалося за аускультативним методом Короткова за допомогою сфігмомонометру Microlife зав. № 47403000. Перед вимірюванням АТ пацієнти проводили 5 хвилин сидячи у спокійній обстановці. Вимірювання АТ проводили тричі з інтервалом 5 хвилин у положенні сидячи і розраховували середнє значення АТ. При вимірюванні використовували

стандартну манжету шириною 12-13 см, довжиною 35 см або манжети більшого і меншого розмірів, відповідно, для повних (окружність плеча > 32 см) і худих рук. Під час вимірювання АТ манжету розміщували посередині плеча на рівні серця так, щоб її нижній край знаходився на 2-2,5 см вище ліктьової ямки, а між манжетою і поверхнею плеча проходив палець. Систолічний та діастолічний АТ фіксувалися у фазі I і V (зникнення) тонів Короткова, відповідно. Вимірювання проводили на обох руках, щоб виявити можливу різницю.

Забір крові для досліджень здійснювали з ліктьової вени, накладаючи джгут на передпліччя, шляхом венепункції. Сироватку крові отримували шляхом центрифугування при 1670 g протягом 20 хв. Сироватку для визначення ВЕФР-А, СРП та НТ-проМНУП до проведення аналізу зберігали у морозильній камері при температурі мінус 20°C.

Визначення гематологічних та біохімічних показників крові (ліпідний спектр, креатинін) виконували на базі клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» (Свідоцтво про відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01-0173/2018 від 21 грудня 2018 року).

Імуноферментні дослідження проводили на базі лабораторії імуно-біохімічних та молекулярно-генетичних досліджень з ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Свідоцтво про відповідність вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 №01-0175/2018 від 21 грудня 2018 року, чинне до 21 грудня 2021.

Клініко-лабораторні методи:

- Клінічний аналіз крові проводили на автоматичному гематологічному аналізаторі MYTHIC18 (зав. № 100613-007456, «Франція»).

Біохімічні дослідження (рівень глюкози, креатиніну в сироватці крові та ліпідний спектр крові) здійснювали на біохімічному аналізаторі «Humalyser» («Human», Німеччина), зав. №18300-5397.

- Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом згідно з інструкцією до набору.

- Рівень креатиніну в сироватці крові вимірювали згідно з інструкцією до набору реактивів Liquick Cor-CREATININ 60 фірми Cormay (Польща).

Для оцінки функціонального стану нирок розраховували швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою Chronic Kidney Disease - Epidemiology collaboration (CKD-EPI) по Kellum J.A, 2012 [67].

- Загальний холестерин (ЗХ), холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та тригліцериди (ТГ) визначали ензиматичним методом згідно з інструкцією до наборів (Cholesterol liquicolor, HDL- Cholesterol та Triglycerides liquicolor («Human», Німеччина) на біохімічному аналізаторі «Humalyser». Вміст ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W. T. Friedewald, 2004 р. $\text{ХСЛПНЩ} = 3\text{ХС} - (\text{ХСЛПВЩ} + \text{ТГ}/2,22)$, ммоль/л. Критерії гіперхолестеринемії визначали за наявності $\text{ЗХ} > 3,5$ ммоль/л, та/або $\text{ХСЛПНЩ} > 1,8$ ммоль/л, та/або $\text{ТГ} > 1,7$ ммоль/л.

Імуноферментні дослідження (ВЕФР-А, СРП, НТ-проМНУП, тропонін І) проводили на імуноферментному аналізаторі Immunochem-2100 (США), зав. № 501322057FSE.

- Дослідження рівня VEGF-A у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу з використанням набору реактивів IBL International GMBH (Німеччина), згідно з інструкцією виробника, який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 1000 пг/мл. кат.№ BE55101

- Рівень N- термінального пропептиду мозкового натрійуретичного гормону (NTproBNP) визначали за допомогою набору «NTproBNP-ІФА-БЕСТ» (РФ), кат.№ А-9102, згідно з інструкцією виробника, який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 3300 пг/мл.

- Визначення тропоніну І проводили з використанням наборів реагентів виробництва Diagnostic Automation, inc. (США), який дозволяє проводити вимірювання в діапазоні концентрацій від 0 до 75 нг/мл. Величиною виключення ГІМ для даного набору вважається концентрація тропоніну І $< 1,5$ нг/мл. Кат.№1105Z.

Для молекулярно-генетичних досліджень 1,0 мл венозної крові відбирали в

одноразову пластикову пробірку з 100 мкл розчину антикоагулянту (4% розчин цитрату натрію). Виділення та очищення ДНК з цільної крові проводили за допомогою набору реактивів «ДНК-сорб-В» (Амплісенс, РФ) згідно з інструкцією виробника. Виділену ДНК зберігали до проведення ампліфікації при температурі мінус 20 °С.

Ампліфікацію ДНК та генотипування поліморфізму здійснювали методом ПЛР в режимі реального часу з використанням реагентів «Набор реагентов для определения полиморфизма G634C VEGFA (vascular endothelial growth factor) (rs2010963)» (Виробник: «СИНТОЛ»), РФ, NP-453-100 CFX-96, за допомогою «Системи детекції продуктів ПЛР в реальному часі CFX96 Touch» (BioRad Laboratories Pte.Ltd., Сінгапур) (Зав. № СТ 014010, 785 BR11304, 2015 р. вип.)

Генотипування поліморфізму проводили з використанням програмного забезпечення CFX Manager Software за аналізом порогового циклу (вкладка Quantification) або аналізом дискримінації алелей.

Ампліфікація виключно за каналом FAM свідчила про гомозиготний генотип за алелем 1(GG), за каналами HEX та FAM – про гетерозиготний генотип (G/C), виключно за каналом HEX – про гомозиготний генотип за алелем 2 (CC) для кожного з поліморфних сайтів.

Правильність розподілу частот генотипів визначали за відповідністю рівновазі Харді-Вайнберга ($p_i^2 + 2 p_i p_j + p_j^2 = 1$) [25,89].

Протягом першого тижня та через 12 місяців спостереження проводили ехокардіоскопію для визначення показників кардіогемодинамики. Дослідження проводили на приладі ультразвуковий діагностичний SONOACEX6 зав. №B18510300006623 за загальновизнаною методикою у М- і В-режимах ехолокації згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства (American Society of Echocardiography – ASE) [78]. Вимірювання здійснювали у 3-х послідовних серцевих циклах з подальшим усередненням отриманих даних. Оцінювали розмір лівого передсердя (ЛП), об'єм лівого передсердя (ОЛП), кінцево-діастолічний об'єм (КДО), кінцево-сistolічний об'єм (КСО), масу міокарда ЛШ (ММЛШ), фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) за формулою Сімпсона:

$$\text{ФВ} = (\text{КДО} - \text{КСО}) \times 100\% / \text{КДО} \quad (2.1),$$

діастолічну дисфункцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення Е (м/с), максимальну швидкість діастолічного наповнення передсердя А (м/с), їх співвідношення Е/А, масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) за формулою Penn-convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \times \{(\text{ТЗСЛШ} + \text{ТМШП} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3\} - 13,6 \quad (2.2)$$

Зону ЛШ з акінетичною або дискінетичною систолічною деформацією що зазнала локальної дилатації і потоншення, вважали аневризмою. [26].

Функціональні дослідження проводили на базі відділення функціональної та ультразвукової діагностики ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т.Малої НАМН України». Свідоцтво про атестацію №В18510300006623 від 7 листопада 2019 року, чинне до 7 листопада 2020 року.

Для реєстрації ЕКГ використовували комплекс моніторингу електорокардіосигналів Кардіосенс К, зав.168, Свідоцтво № 332/19 від 24.09.2019 р. оцінювали девіацію сегмента ST, зубець Т, наявність/відсутність зубця Q.

На повторному візиті, через 12 місяців, проводився тест шестихвилинної ходьби для оцінки фізичної толерантності та об'єктивізації функціонального статусу хворих з СН. Хворих просили пройти як найбільшу дистанцію за 6 хвилин по розміченому коридору у комфортному темпі, далі ця дистанція фіксувалась. Пацієнти за потреби могли зупинитися та відпочити. Пробу припиняли, якщо у хворого з'являлися виражена задишка, біль у грудях, спітнілість, різка слабкість.

Оцінка тесту шестихвилинної ходи наступна:

- хворі, які пройшли за 6 хвилин 426-550м відповідають легкій СН і I ФК;
- 300-425м – помірній СН, II ФК;
- 150-300м - СН середнього ступеню та III ФК;
- менше 150 м – важка СН і VI ФК;

Після визначення генотипу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, хворі були рандомізовані на 2 групи залежно від поліморфізму: гомозигот за алелем G (GG)

та носіїв алелю С (GC+CC).

Обстеження проводилось двічі, на час включення у дослідження та через 12 місяців спостереження. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення СН, що потребувала госпіталізації, серцево-судинної смерті та повторного інфаркту міокарда. Діагноз СН встановлювали згідно з діючими рекомендаціями [104].

Для статистичної обробки даних використовували параметричні та непараметричні методи. Вибірку даних за кожною групою перевіряли на відповідність даних нормальному розподіленню за допомогою χ -критерію Пірсона. Дані, які відповідали нормальному розподіленню, обробляли за допомогою критерію Ст'юдента.

При виявленні нормального розподілу кількісних ознак вони були подані у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Категорійні змінні були виражені як цифрами, так і відсотками; тест χ^2 -Пірсона використовувався для порівняння змінних між досліджуваними групами. Для визначення взаємозв'язку між рівнем ВЕФР-А і показниками, які вивчалися, використовували кореляційний аналіз (коефіцієнт кореляції (r) Пірсона, Спірмана). Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням U-критерію Манна-Уїтні.

Коли вибірка не відповідала нормальному розподіленню, її характеризували медіанним значенням (Me) та інтерквартильним розмахом (Q_1 – перший квартиль, тобто 25% значень, Q_3 – третій квартиль, інтерквартильний розмах — значення, які знаходяться між межами 25 та 75% значень).

Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Також проводився ROC аналіз (Receiver Operating Characteristic curve analysis) з розрахунком площі під ROC кривою, чутливості та специфічності, а також порогової точки, або точки відсічення. Якість моделі вважали відмінною при значенні AUC 0,9-1,0; дуже доброю при значенні 0,8-0,9; доброю при значенні 0,7-0,8; середньою при значенні 0,6-0,7; незадовільною при значенні $<0,6$.

Для всіх видів аналізу відмінності враховували статистично значущими+ при $p < 0,05$.

Асоціації між поліморфізмом ВЕФР-А та іншими показниками досліджувались за допомогою уніваріативного лінійного регресійного аналізу. Використовували уні- та мультіваріативний лог-регресійний аналіз для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95% довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Для прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ впродовж 6 місяців розроблено прогностичну модель. За основу взяли рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що перебіг післяінфарктного періоду пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})}{1 + \exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})},$$

де y — результат (імовірність розвитку кінцевих точок); b_0 — коефіцієнт, що вказує на значення результату у тому разі, якщо предиктор буде дорівнювати 0; b_{1-n} — регресійні коефіцієнти; x_{1-n} — предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник «у» рівняння заносили в отриманих значеннях одиниць виміру. Отриманий результат «у» змінюється у діапазоні 0-1 (досягнення кінцевих точок та без).

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ВЕФР-А У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПРОТЯГОМ 12-МІСЯЧНОГО ПЕРІОДУ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

3.1. Результати спостереження за хворими з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST протягом 12 місяців

На даному етапі дослідження оцінювали прогностичну роль ВЕФР-А у пацієнтів з ГІМеST після успішної реваскуляризації протягом 12-місячного періоду спостереження.

Під час дослідження виявлено, що рівень ВЕФР-А в основній групі склав 247,94 [107,22-486,50] пг/мл. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, рівень ВЕФР-А був 80,76 [56,20-149,51] пг/мл, що мало достовірні відмінності із групою хворих ($p=0,011$).

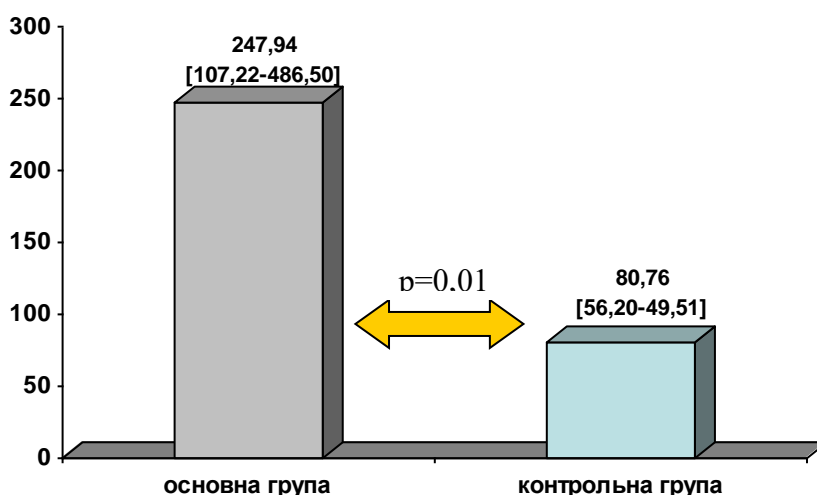


Рисунок 3.1. Концентрація ВЕФР-А в основній та контрольних групах

Такі відмінності в концентрації досліджуваного біомаркера свідчать про активацію синтезу ВЕФР-А внаслідок гострого пошкодження міокарда. При дослідженні НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі рівень був 480,26

[116,81–1558,31] ммоль/л, в контрольній – 35,88[28,24–59,22] ммоль/л, відмінності також були статистично значущими ($v=0,0001$).

Протягом періоду спостереження 6 місяців, була виділена група хворих, які досягли комбінованої кінцевої точки. В дану групу увійшло 29 (21,5%) пацієнтів, серед яких зафіксовано 19 випадків повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН, 1 повторний ГІМ, та 9 випадків смертей з серцево-судинних причин. Другу групу склали 106 осіб без серцево-судинних подій протягом періоду спостереження.

На початковому етапі дослідження були проаналізовані фактори ризику та анамнестичні дані виділених груп хворих. Результати порівняння частот факторів ризику (стать, вік, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, паління, ожиріння) показали відсутність достовірних відмінностей між пацієнтами 1 та 2 груп (табл.3.1).

Таблиця 3.1

Характеристики пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через рік спостереження після ГІМеСТ.

Показники	Загальна група (n=135)	1 група (n=29)	2 група (n=106)	χ^2 , p
Вік, роки ($\pm\sigma$)	59,63 \pm 8,73	60,96 \pm 10,56	59,27 \pm 8,21	0,418
Чоловіки, n (%)	110(81,5)	23(79,3)	87(82,1)	0,734
Жінки, n (%)	25(18,5)	6(20,7)	19(17,6)	
Гіпертензія, n (%)	109(80,7)	22(75,9)	87(82,1)	0,452
ЦД2Т, n (%)	37(27,4)	11(37,9)	26(24,5)	0,152
Паління, n (%)	64(47,4)	14(48,3)	50(47,2)	0,916
ІМТ>30 кг/м ² , n (%)	27,43 \pm 11,02	28,22 \pm 18,36	27,24 \pm 8,37	0,998

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу

Таблиця 3.2

Гемодинамічні та біохімічні показники хворих на ГІМеСТ залежно від наявності кінцевої точки через рік спостереження

Показники	Загальна група (n=135)	1 група (n=29)	2 група (n=106)	χ^2 , p
КДО ЛШ	144,50±41,04	154,62±40,88	141,95±40,89	0,132
ФВЛШ	50,60±11,91	44,99±12,60	52,09±11,32	0,002
ОЛП	56,35±6,31	57,54±7,56	55,41±6,95	0,154
Е/Е'	10,97±3,18	12,82±4,21	10,27±4,54	0,007
Пікове значення ТнІ, нг/мл	17,70 [4,07-77,20]	21,15 [7,70-112,50]	14,07 [2,49-28,80]	0,062
ЗХ, ммоль/л	4,94±1,30	4,84±1,21	4,96±1,33	0,694
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,26	1,09±0,23	1,13±0,27	0,712
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,48±1,13	1,88±0,78	2,36±1,15	0,146
ТГ, ммоль/л	1,76±0,84	1,88±0,78	1,73±0,86	0,238
Кліренс креатиніну, мл/хв	73,54±28,42	61,96±41,67	75,38±25,56	0,018
ВЕФР-А, пг/мл	247,94 [107,22-486,50]	217,40 [102,54-473,78]	311,45 [204,20-680,86]	0,046
НТ-проМНУП, ммоль/л	480,26 [128,59–1559,31]	718,93 [224,71–1799,84]	419,96 [106,33–1150,21]	0,098
СРП, мг/л	12,18±5,07	12,95±4,69	11,92±5,20	0,670

Примітки: КДО-кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночку; ФВ- фракція викиду ЛШ; ОЛП – об'єм лівого передсердя; ЗХ – загальний холестерин; ТГ –

тригліцериди; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ТнІ – тропонін І.

Як видно з таблиці 3.2, у групі хворих, що досягли комбінованої кінцевої точки спостерігались відмінності у значенні ФВ ЛШ – вона була достовірно нижчою ($p=0,002$), показник діастолічної дисфункції E/E' був вище також в першій групі хворих ($p=0,007$), кліренс креатиніну був достовірно нижче ($p=0,018$) в цій же групі. Рівень ВЕФР-А також відрізнявся – достовірно нижчий у зазначеній групі пацієнтів $217,40 [102,54-473,78]$ пг/мл проти $311,45 [204,20-680,86]$ пг/лм ($p=0,046$).

Таблиця 3.3

Локалізація ГІМеСТ та ушкодження коронарних судин залежно від досягнення кінцевої точки через рік спостереження після ГІМеСТ

Показники	Загальна група (n=135)	1 група (n=29)	2 група (n=106)	χ^2 , P
Передній інфаркт, n (%)	62(45,9)	19(65,5)	53(50,0)	0,138
Задній інфаркт, n (%)	63(46,7)	10(34,5)	53(50,0)	
Односудинне ушкодження, n (%)	55(40,7)	13(44,8)	42(39,6)	0,613
Двосудинне ушкодження, n (%)	31(23,0)	6(20,7)	25(23,6)	0,743
Ушкодження трьох та більше судин, n (%)	45(33,3)	8(27,6)	37(34,9)	0,459
Ліва низхідна, n (%)	79(58,5)	16(55,2)	63(59,4)	0,680
Права коронарна артерія, n (%)	88(65,2)	17(58,6)	71(67,0)	0,402
Огинаюча артерія, n (%)	60(44,4)	12(41,4)	48(45,3)	0,708
Стовбур ЛКА, n (%)	14(10,4)	4(13,8)	10(9,4)	0,495

Порівнюючи локалізацію інфаркту та атеросклеротичне ураження судин у виділених групах (таблиця 3.3), статистично значущих відмінностей не виявлено. З метою визначення рівня ВЕФР-А, що прогнозує несприятливий перебіг післяінфарктного періоду, був проведений ROC-аналіз. Встановлено пороговий рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл, (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534- 0,719; $p=0,0472$). Концентрація біомаркера нижче зазначеного рівня з чутливістю 72% та специфічністю 58% має негативне прогностичне значення протягом 12 місяців після ГІМеСТ (рисунок 2).

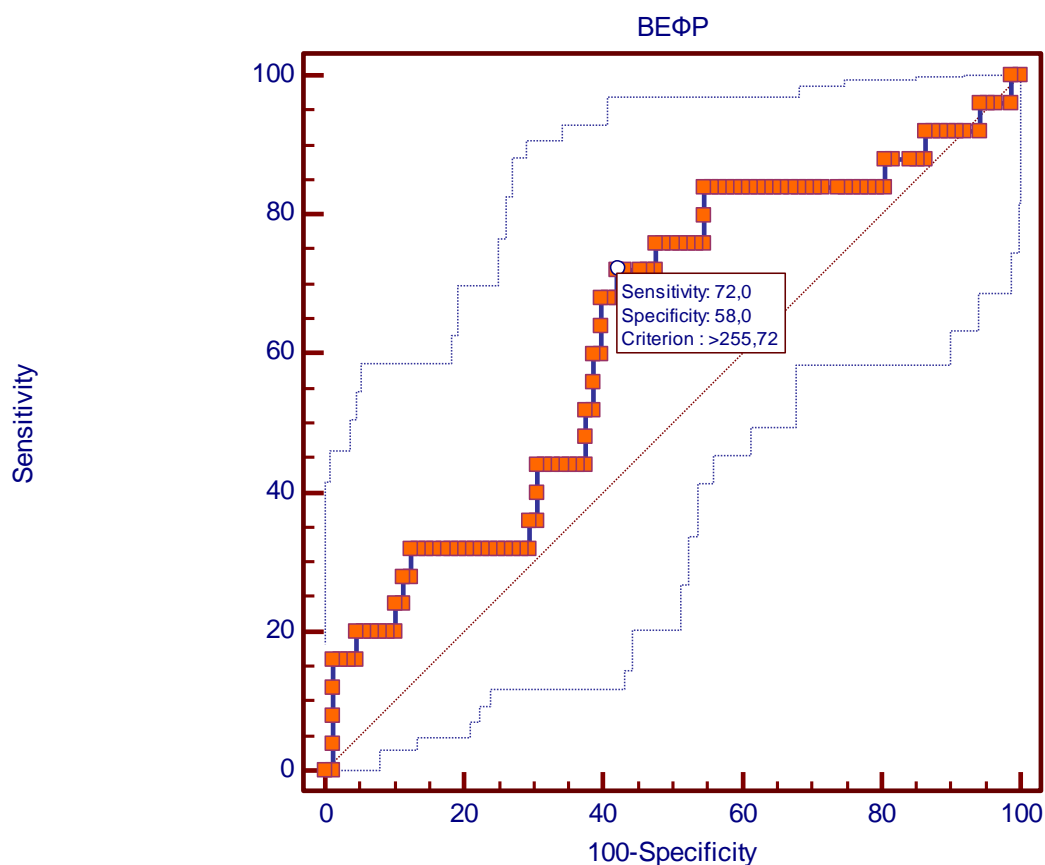
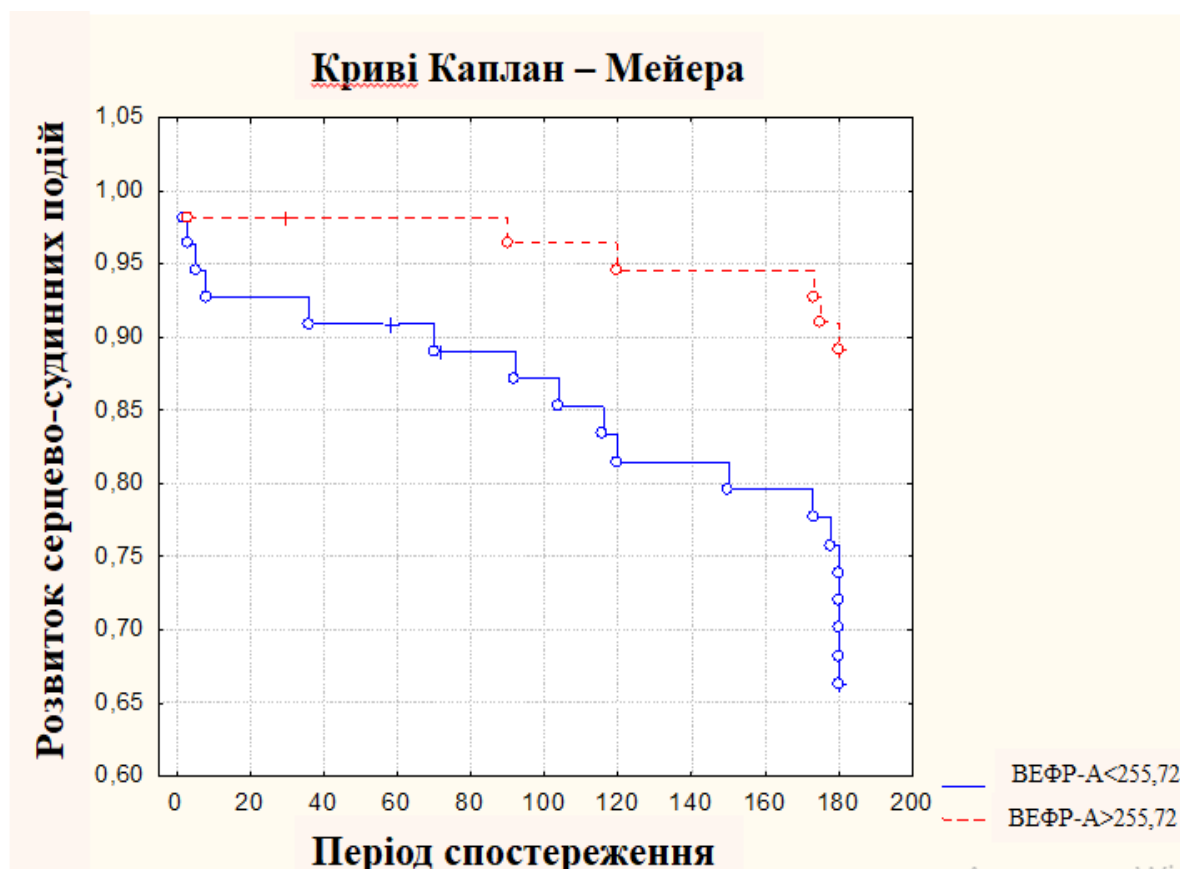


Рисунок 3.2 ROC-крива, що демонструє прогностичне значення ВЕФР-А протягом 12 місяців після перенесеного ГІМеСТ

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та концентрацією ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-

судинних подій залежно від рівня ВЕФР-А з побудовою кумулятивних кривих Каплан – Мейєра (рисунок 3.3).



F-Крит. Кокса $p = 0,00179$

Рисунок 3.3 Криві Каплан–Мейєра, що відображають розвиток комбінованої кінцевої точки (смерть/ГІМ/декомпенсація СН/госпіталізація) у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 12-місячного періоду залежно від концентрації ВЕФР-А

Як видно з рисунку 3.3, у пацієнтів з рівнем ВЕФР-А нижче 255,72 пг/мл було зафіксовано достовірно більше кінцевих точок, переважну більшість з яких становила декомпенсація СН, що потребувало госпіталізації до стаціонару.

3.2 Модель прогнозування розвитку несприятливих подій після гострого інфаркта міокарда з елевацією сегмента ST впродовж 12 місяців

Для оцінки сукупного впливу досліджуваних факторів на розвиток несприятливих подій у хворих ГІМеСТ впродовж 12 місяців спостереження був проведений уні- та мультиваріативний логістичний аналіз, який представлений в таблиці 3.4.

Таблиця 3.4

Уніваріативний та мультиваріативний логістичний аналіз факторів, що впливають на розвиток несприятливих подій після ГІМеСТ.

Показники	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	p
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2=15,03$; $p=0,02$)				
ВЕФР-А, пг/мл	0,00167	1,0017	1,0001-1,0033	0,0429
ХСЛПВЩ, ммоль/л	-0,11709	0,8895	0,0512-15,4463	0,9359
ХСЛПНЩ, ммоль/л	-1,79253	0,1665	0,0319- 0,8705	0,0336
ЗХ, ммоль/л	1,19239	3,2950	0,8418-12,8966	0,0868
Ускладнення в гострий період	1,91844	6,8103	0,0319- 0,8705	0,0247
СРП,	-0,0468	0,9542	0,8172-1,1142	0,5534
Мультиваріативний логістичний аналіз ($\chi^2=14,68$; $p=0,005$)				
ВЕФР-А, пг/мл	0,0015254	1,0015	1,0001 to 1,0030	0,0357
ЗХ, ммоль/л	1,06957	2,9141	0,8182 to 10,3791	0,0989
ХСЛПНЩ, ммоль/л	-1,62064	0,1978	0,0440 to 0,8899	0,0347
Ускладнення в гострий період	1,89998	6,6858	1,2892 to 34,6735	0,0237

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівень ВЕФР-А та Хс ЛПНЩ, а також ускладнений перебіг гострого періоду ІМ можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ($p = 0.005$).

На основі отриманих результатів розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після ГІМеСТ впродовж 12 місяців. За основу взяли рівняння логістичної регресії, яке передбачає, що перебіг післяінфарктного періоду пов'язаний з рівнем досліджених чинників відповідно до формули

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})}{1 + \exp(b_0 + b_1 - n \cdot x_{1-n})},$$

де y — результат (імовірність розвитку кінцевих точок); b_0 — коефіцієнт, що вказує на значення результату у тому разі, якщо предиктор буде дорівнювати 0; b_{1-n} — регресійні коефіцієнти; x_{1-n} — предикторні змінні, показники кожного окремого хворого, для якого розраховується прогноз.

Для визначених предикторів показник «у» рівняння заносять в отриманих значеннях одиниць виміру. Отриманий результат «у» змінюється у діапазоні 0-1 (досягнення кінцевих точок та без).

У результаті покрокового включення незалежних змінних представлених у табл. 3.4 отримано параметри рівняння логістичної регресії,

$$Y = \frac{\exp(-3,95 + 0,002 \cdot \text{ВЕФР} + 1,07 \cdot \text{ЗХС} + 1,90 \cdot \text{усклад.} - 1,62 \cdot \text{ЛПНЩ})}{1 + \exp(-3,95 + 0,002 \cdot \text{ВЕФР} + 1,07 \cdot \text{ЗХС} + 1,90 \cdot \text{усклад.} - 1,62 \cdot \text{ЛПНЩ})}$$

Значення результату («у») у цій моделі завжди лежатиме у діапазоні 0–1. Якщо розрахована ймовірність коефіцієнт $> 0,122$, можна припустити, що подія не настане (кінцева точка), в іншому разі ($< 0,122$) прогнозують несприятливий перебіг післяінфарктного періоду.

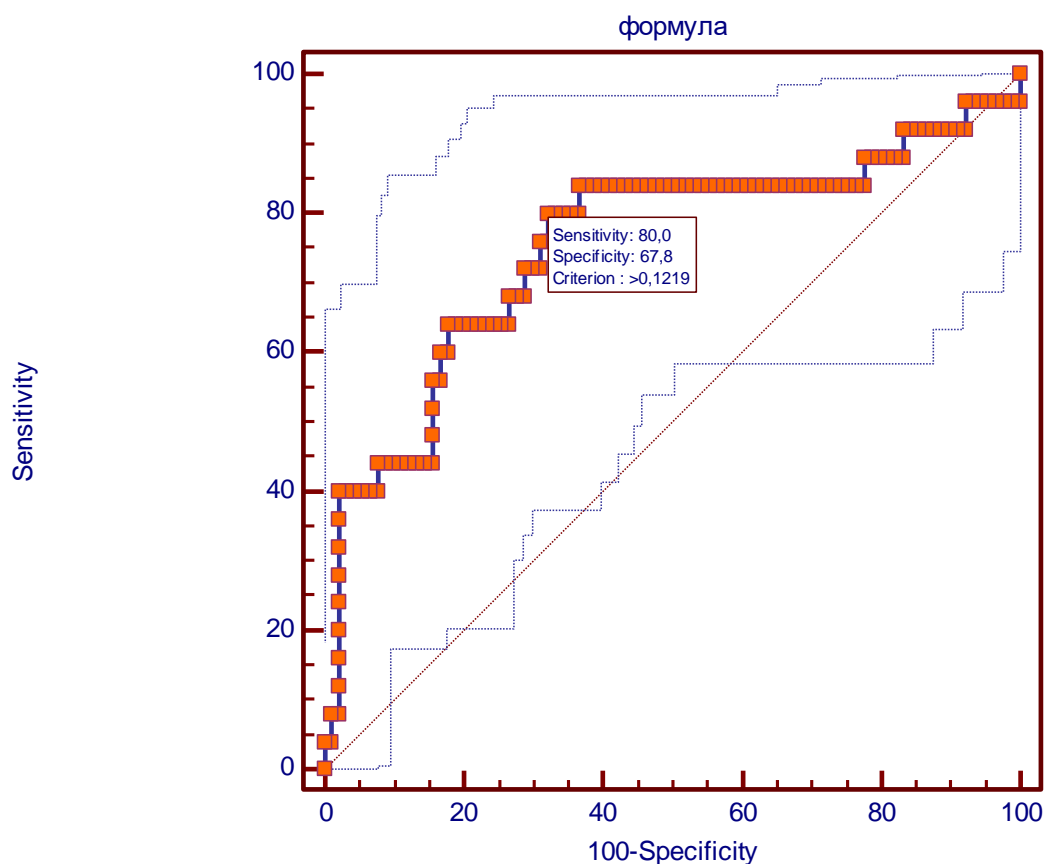


Рисунок 3.4 ROC-крива мультифакторної моделі прогнозування досягнення кінцевих точок у хворих на ГІМ з елевацією сегмента ST протягом 12 місяців

Враховуючи значення, отримані при розрахунках за допомогою даної формули, як самостійного інтегрального коефіцієнта, можна оцінити прогностичну можливість моделі. Про достатню ефективність в прогнозуванні несприятливого перебігу протягом 12 місяців у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, свідчить форма ROC-кривої і площа під нею 0,75 ($p=0,0001$), з чутливістю 80 % і специфічністю 67,8 %. (рис. 4). Запропонована модель, в якій оцінюється рівень ВЕФР-А в поєднанні з показниками ліпідного обміну та наявністю ускладнень в гострому періоді захворювання, значно підвищує точність прогнозування несприятливих подій в порівнянні з використанням для цієї мети лише одного біомаркера.

Для порівняння прогностичної цінності розробленої моделі, за еталон було взято загальноприйняту шкалу Grace, яка дозволяє передбачити розвиток

повторного інфаркту та летального кінця. До шкали Grace включені наступні показники: вік, частота серцевих скорочень, систолічний АТ, ступінь СН за Killip, наявність зупинки серця, девіація сегмента ST, підвищення рівня тропоніну, рівень креатиніну сироватки крові. Для обстежених пацієнтів чутливість шкали Grace становить 80 %, специфічність 52,5%, AUC 0,67.

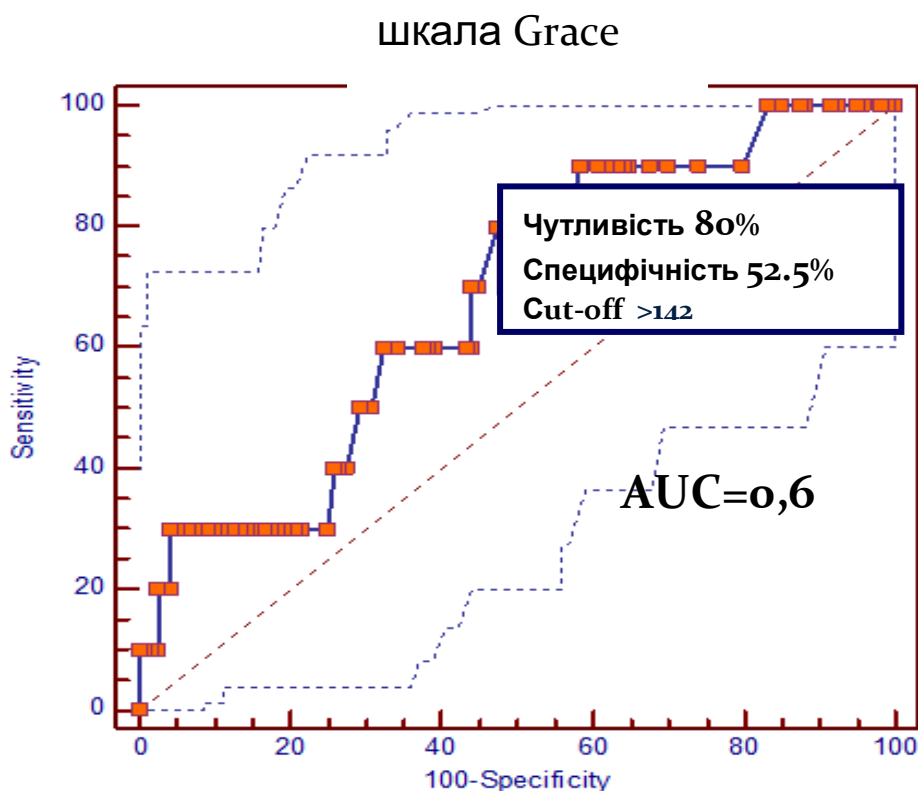


Рисунок 3.5 ROC-крива прогностичної значущості шкали Grace у обстежених хворих після перенесеного ГІМеСТ

Чутливість та специфічність розробленої мультифакторної моделі склали 80 % і 67,8 % відповідно, AUC 0,75. Це свідчить про перевагу розробленої моделі над загальноприйнятою шкалою Grace, та дає можливість крім повторного інфаркту та смерті, передбачити несприятливий перебіг СН.

В нашому дослідження встановлено, що рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл є прогностично несприятливим щодо перебігу післяінфарктного періоду. Криві Каплан-Мейєра демонструють, що частота розвитку кінцевих точок була значно

вища в групі хворих з рівнем біомаркера нижче встановленого порогового рівня ($p=0,00443$). На основі мультиваріативного регресійного логістичного аналізу розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після перенесеного ГІМеСТ, що довела свою прогностичну можливість з чутливістю 80% і специфічністю 67,8 %.

Основні положення та результати власних досліджень розділу 3 висвітлено в статтях [14,75], апробовані на наукових форумах [12,15,17,20,70,108].

РОЗДІЛ 4

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА В НАЙБЛИЖЧІЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ

4.1 Асоціація однонуклеотидного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-функціональних змін міокарда

Метою наступного етапу дослідження було вивчення асоціації між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) з факторами серцево-судинного ризику, ступенем коронарного ушкодження, характером структурно-функціональних змін міокарда, перебігом госпітального та 12 місячного періодів спостереженням у пацієнтів, що перенесли ГІМеСТ.

Розподіл генотипів за поліморфним маркером G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМеСТ показав наступну частоту генотипів: GG– 51,9%, GC- 47,4%, CC- 0,7% (рис. 4.1). Рівень ВЕФР-А в групі обстежених хворих склав 247,94 [107,22-486,50] пг/мл.

В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4 %, даний розподіл статистично не відрізнявся від обстежених хворих з ГІМ (рис. 4.1). Рівень ВЕФР-А в контрольній групі був 80,76 [56,20-149,51] пг/мл. що достовірно нижче порівняно із групою хворих ($p=0,001$). Такі відмінності в концентрації досліджуваного біомаркера свідчать про активацію синтезу ВЕФР-А внаслідок гострого пошкодження міокарда.

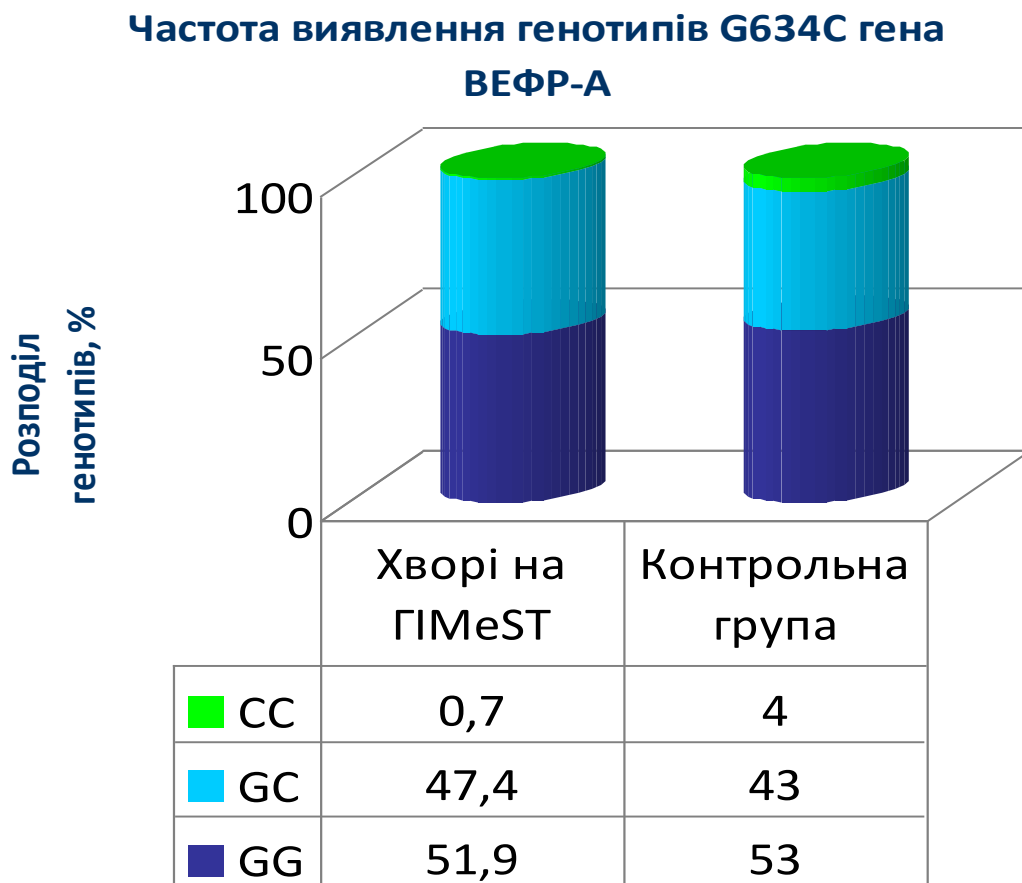


Рисунок 4.1 Поширеність генотипів поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих на ГІМеСТ та у групі практично здорових осіб

З урахуванням відомостей про те, що носії алелю С поліморфізму G634C гена ВЕФР-А, як гомозиготи, так і гетерозиготи, асоціюється з несприятливим клінічним перебігом ГІМ [39,94,103]. Ми розділили хворих на дві групи за генотипом: гомозигот за алелем G (GG) (n=70) та носіїв алелю С (GC+CC) (n=65). При дослідженні НТ-проМНУП встановлено, що в основній групі рівень був 480,26 [116,81–1558,31] пмоль/л., в контрольній – 35,88 [28,24-59,22] пмоль/л., відмінності також були статистично значущими (P=0,0001).

Клініко-анамнестичні дані пацієнтів представлено у таблиці 4.1.

Таблиця 4.1

**Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів обох груп залежно від
генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963)**

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	χ^2 , p
Вік, n	59,30±8,50	59,69±8,85	0,639
Стать ч/ж, n (%)	57/13 (81,4%/19,6%)	52/13 (80%/20%)	0,04 p=0,833
Артеріальна гіпертензія в анамнезі, n (%)	56(80)	54(83,1)	0,21 p=0,646
Цукровий діабет 2 типу, ст. компенсації n (%)	15(21,4)	18(27,7)	0,72 p=0,398
Паління до ГІМ, n (%)	33(47,1)	32/49,2	0,06 p=0,808
Обтяжена спадковість ІХС, ІХС у близьких родичів в ранньому віці n (%)	38(54,3)	36(55,4)	0,02 p=0,898
Стабільна стенокардія різних ф.к. до ГІМ I-III ст., n (%)	20(28,6)	29(44,6)	3,75 p=0,053
Нестабільна стенокардія протягом 1 року до ГІМ, n (%)	19(27,1)	27(41,5)	3,11 p=0,078
Шкала GRACE, бали	143,81±28,45	152,28±31,62	0,294

Аналізуючи виділені групи хворих на ГІМеСТ виявлено, що у носіїв генотипів GC+CC в порівнянні з власниками GG генотипу вірогідно частіше діагностувалась стабільна стенокардія (p=0,053) та виявлена тенденція до наявності нестабільної стенокардії (0,078), що передували розвитку ГІМеСТ. Статистично значущих відмінностей для інших факторів серцево-судинного ризику не було виявлено.

Аналіз локалізації ГІМеСТ показав, що в носіїв генотипу GC+CC вірогідно частіше ушкоджувалась передня стінка ЛШ (p=0,022) в порівнянні з групою GG генотипу. За даними коронароангіографії, достовірно частішим є ураження лівої коронарної артерії (ЛКА) (p=0,041) та передньої нисхідної гілки ЛКА (p=0,095).

Як відомо, ураження передньої стінки ЛШ має більш несприятливий перебіг хвороби, що частіше призводить до дилатації порожнини та дисфункції ЛШ, з подальшим розвитком СН [117].

Таблиця 4.2

Локалізація зони ГІМ та дані коронарографії у обстежених пацієнтів залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963).

Показник	GG N=70	GC + CC N=65	χ^2 , p
Локалізація ГІМ			
Передній, n (%)	24(34,3)	35(53,8)	5,24 p=0,022
Задній, n (%)	34(48,6)	19(29,2)	5,29 p=0,022
Інший, n (%)	12(17,1)	11(16,9)	0,001 p=0,973
Інфаркт залежна коронарна артерія			
Стовбур ЛКА, n (%)	1(1,4)	6(9,2)	4,17 p=0,041
Права КА, n (%)	10(14,3)	17(26,2)	2,97 p=0,085
Огинаюча гілка ЛКА, n (%)	9(12,9)	8(12,3)	0,01 p=0,923
Передня низхідна гілка ЛКА, n (%)	12(17,1)	19(29,2)	2,78 p=0,095

Примітка: КА-коронарна артерія, ЛКА-ліва коронарна артерія

Таблиця 4.3

Клінічні події, що відбулися у пацієнтів в гострий та віддалений періоди захворювання, залежно від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963).

Ускладнення ГІМ в госпітальному періоді				
Події	Загальна кількість	GG	GC+CC	p
СН за Killip II-III, n (%)	26 (19,2%)	12 (17,1)	14 (21,5)	0,42 p=0,518

Продовження таблиці 4.3

1		2	3	4	5
Гостра аневризма серця, n (%)		10 (7,4%)	3(4,3)	7(10,8)	2,07 p=0,151
Порушення ритму	ФП, n (%)	10 (7,4%)	4(5,7)	6(9,4)	p=0,326
	ШТ, n (%)		0	3(4,6)	p=0,217
	ШЕ, n (%)	9 (6,6%)	6(8,6)	3(4,6)	P=0,565

Події, що відбулися протягом року спостереження

Повторна госпіталізація з приводу ДСН, n (%)	19 (14%)	6(8,5)	13(20)	0,088
Повторний ГІМ, n (%)	1 (0,7%)	0	1(1,5)	0,482
Смерть, n (%)	9 (6,6%)	3(4,3)	6(9,2)	0,160
Загальна кількість подій, n(%)	29 (21,4%)	9(12,9)	20(30,8)	0,020

Примітка: ШТ-шлуночкова тахікардія, ШЕ-шлуночкова екстрасистолія, ДСН- декомпенсована серцева недостатність.

Аналіз перебігу ГІМеST залежно від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963) не показав достовірних відмінностей в розвитку ускладнень в госпітальний період таких як, гостра лівошлуночкова недостатність, гостра аневризма серця, порушення ритму та госпітальна смертність хворих. Виявлено достовірні відмінності у виникненні комбінованої кінцевої точки через 12 місяців спостереження – їх частота була достовірно вища у генотипів GC+CC гена ВЕФР-А (p=0,020). Відзначена тенденція до погіршення перебігу захворювання за

рахунок підвищення частоти декомпенсації ХСН, що потребувало госпіталізації ($p=0,088$) (в. т.4.3).

Таблиця 4.4

Дані біохімічних досліджень у пацієнтів обох груп залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період та через 12 місяців ($M \pm \sigma$)

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, p
ЗХ, ммоль/л	1	4,97±1,43	4,91±1,16	0,850
	2	4,05±1,21	4,26±1,13	0,295
	p	0,002	0,004	
ХСЛПНЩ, ммоль/л	1	2,97±1,23	3,01±1,01	0,303
	2	2,31±0,99	2,48±1,08	0,796
	p	0,002	0,005	
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1	1,12±0,28	1,14±0,24	0,761
	2	1,06±0,25	1,06±0,24	0,996
	p	0,224	0,177	
ТГ, ммоль/л	1	1,90±0,87	1,61±0,80	0,023
	2	1,57±0,67	1,57±0,91	0,693
	p	0,027	0,620	
Креатинін, в. т/л	1	96,75[86,30-113,20]	104,40[88,10-123,60]	0,274
Кліренс в. тині ну, мл/ в../1,73 м	1	71,00[61,00-89,00]	67,50[56,00-88,00]	0,445
КФК-МВ, ммоль/л	1	121,05[42,30-275,05]	87,00[44,90-300,10]	0,458
Тропонін І, нг/мл	1	17,70[6,77-101,00]	23,07[4,07-75,50]	0,914

Продовження таблиці 4.4

ВЕФР-А, пг/мл	1	314,01 [159,94-627,66]	221,28 [77,58-440,82]	0,045
	2	330,24 [162,80-472,14]	424,56 [230,60-556,93]	0,129
	p	0,593	0,018	
СРП, мг/л	1	11,82±5,19	12,53±5,03	0,531
НТ-проМНУП, пг/мл	1	515,56 [109,91-1727,77]	219,34[75,70-440,82]	0,821
	2	280,29 [81,39-718,34]	540,01 [461,99-1217,31]	0,074
	P	0,231	0,487	

Примітка: 1- дані отримані в гострий період захворювання; 2- показники через 6 місяців ЗХ – загальний холестерин; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; КФК-МВ- креатинфосфокіназа МВ; СРП- С-реактивний протеїн; НТ-проМНУП - мозковий натрійуретичний пептид.

При повторному обстеженні було визначено покращення показників ліпідного обміну, але при порівнянні двох груп хворих статистично значущих відмінностей виявлено не було, як в гострому періоді хвороби так і через півроку. Також не спостерігалось достовірних відмінностей в показниках кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа-МВ (КФК-МВ), маркера системного запалення СРП, швидкості клубочкової фільтрації (табл. 4). Виявлена тенденція до підвищення НТ-проМНУП в групі GC+CC через 6 місяців в порівнянні з групою GG ($p=0,074$), що підтверджується погіршенням перебігу СН, яку ми спостерігали в зазначеній групі.

При оцінюванні показників рівня ВЕФР-А були визначені достовірно більш високі концентрації цього цитокіну в гострий період захворювання у носіїв генотипу GG, він становив 314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з власниками GC+CC генотипів 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, ($p=0,045$) (Рис. 4.2).

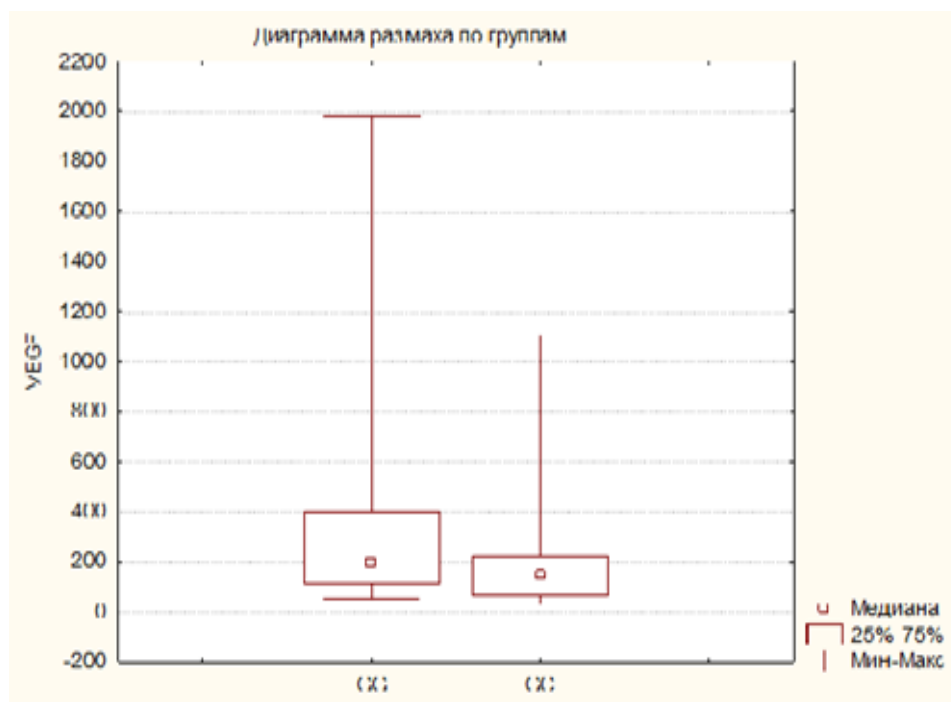


Рисунок 4.2. Рівень ВЕФР-А залежно від генотипів поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період хвороби

В той час через 12 місяців відзначається достовірне збільшення ВЕФР-А в групі GC+CC поліморфного варіанту G634C гена з 221,28 [77,58-440,82] пг/мл до 424,56 [230,60-556,93] пг/мл ($p=0,018$) (табл.4.4). Підвищення біомаркера спостерігалось і у носіїв групи GG, але воно було менш значимим.

Отримані нами результати свідчать, що у носіїв генотипу GG була достовірно вища концентрація ВЕФР-А в гострий період розвитку інфаркту міокарда в порівнянні з носіями GC+CC генотипу. Через 12 місяців нами було встановлено достовірне підвищення біомаркера в групі GC+CC, а міжгрупові розбіжності за рівнем ВЕФР-А втратили достовірність.

Таблиця 4.5

Клініко-гемодинамічна характеристика обстежених хворих з різними генотипами поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) в гострий період ГІМ та через 12 місяців

Показник		GG N= 70	GC+CC N =65	M-U, χ^2 , p
САТ мм рт.ст., %	1	135,51±24,88	136,11±27,52	0,428
	2	136,11±27,52	130,78±14,32	0,186
	p	0,482	0,307	
ДАТ мм рт.ст.	1	79,19±13,98	82,70±14,39	0,154
	2	82,70±14,36	81,56±11,18	0,484
	p	0,083	0,695	
КДО ЛШ, мл	1	138,85±31,18	150,09±33,09	0,044
	2	144,97±39,70	157,74±50,50	0,261
	P	0,412	0,424	
КСО ЛШ, мл	1	63,53±23,69	73,41±31,09	0,039
	2	69,80±25,95	80,89±39,53	0,308
	P	0,160	0,270	
	P	0,253	0,244	
ДЛП, см	1	4,11±0,47	4,14±0,50	0,606
	2	4,19±0,53		
	P	0,647	0,171	
ФВ, %	1	51,22±13,09	49,97±10,45	0,250
	2	52,54±7,90	49,57±11,96	0,220
	P	0,868	0,620	
Е/А	1	1,03±0,50	1,21±0,52	0,136
	2	1,10±0,45	1,17±0,60	0,687
	P	0,271	0,744	

Продовження таблиці 4.5

ММЛШ, г	1	264,78±85,82	267,28±77,10	0,607
	2	267,37±74,09	229,78±78,47	0,012
	P	0,670	0,015	
Тривалість дистації під час Т6ХХ, м		359,04±171,70	348,64±191,52	0,085

Примітка: 1-гострий період хвороби, 2- дані через 12 місяців, САТ- систолічний артеріальний тиск, ДАТ-діастолічний артеріальний тиск, КДОЛШ- кінцево-діастолічний об'єм лівого шлуночка, КСОЛШ - кінцево-сistolічний об'єм лівого шлуночка, ММЛШ –маса міокарда лівого шлуночка, ДЛП – діаметр лівого передсердя.

При проведенні порівняльного аналізу клініко-гемодинамічних показників зазначених груп хворих показано, що в гострий період в групі GC+CC-генотипів спостерігались достовірні розбіжності по КДО ЛШ ($P=0,044$), КСО ЛШ ($P=0,039$). Це свідчить про несприятливу структуру раннього післяінфарктного ремоделювання міокарда у пацієнтів з GC+CC генотипами.

Через 12 місяців після події достовірних відмінностей в розмірах порожнини ЛШ не виявлено. Необхідно відзначити зменшення маси міокарда ЛШ через 12 місяців з $267,28\pm77,10$ г до $229,78\pm78,47$ г ($p=0,015$) у носіїв GC+CC генотипів. В той час в групі носіїв GG цей показник залишався без суттєвих змін, що призвело до достовірних міжгрупових розбіжностей ($p=0,012$) на користь хворих з GC+CC групи. Поряд з цим ми спостерігали тенденцію до збільшення показника тесту з 6-ти хвилинної ходьбою у представників GG групи ($p=0,085$). Підвищення рівня ВЕФР-А в поєднанні зі зменшенням ММЛШ, стабілізацією показників геометрії ЛШ (КДО, КСО) через 12 міс в групі GC+CC свідчить про важливу роль біомаркера в патогенетичних механізмах післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

4.2 Визначення прогностичних критеріїв несприятливого перебігу післяінфарктного періоду протягом 12 місяців спостереження

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та поліморфними варіантами гена ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій залежно від генотипів з побудовою кумулятивних кривих Каплан – Мейєра (рис. 4.3).

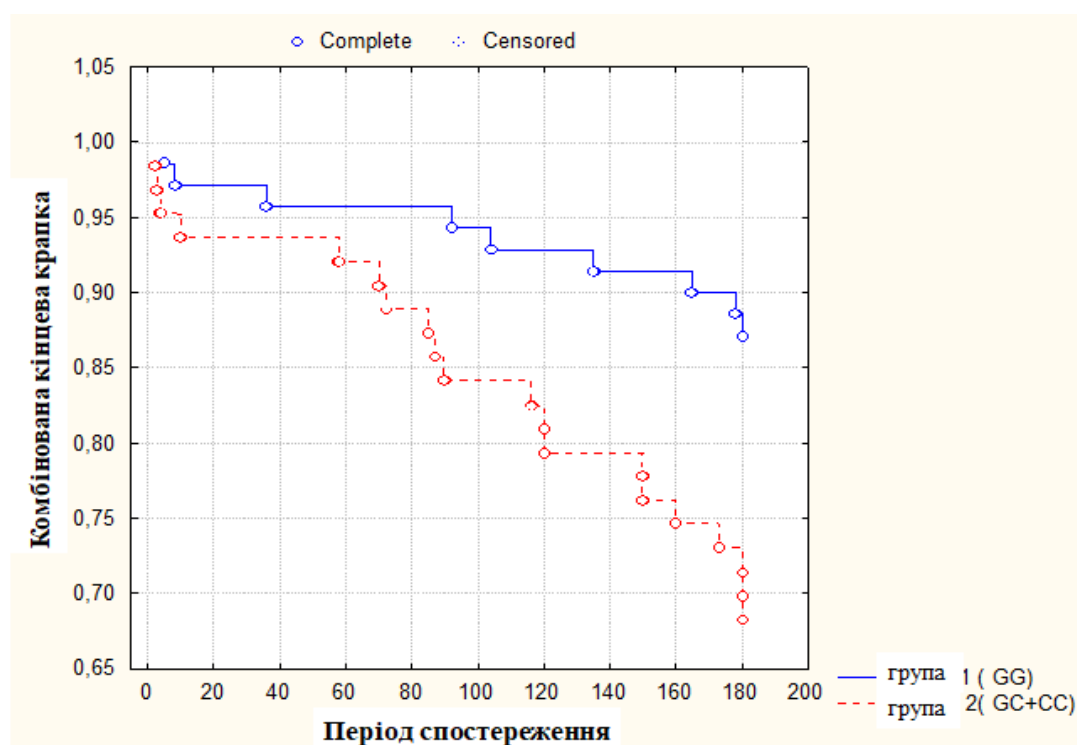


Рисунок 4.3 Криві Каплан–Мейєра, що відображають розвиток комбінованої кінцевої точки (смерть/ГІМ/декомпенсація СН/госпіталізація) у хворих на ГІМеСТ протягом 12-місячного періоду в залежності від генотипів поліморфних варіантів G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963)

Криві Каплан-Мейєра демонструють, що пацієнти з ГІМеСТ та генотипом GG гена ВЕФР-А мали нижчу кумуляцію комбінованої кінцевої точки в порівнянні з GC+CC генотипами через 6 місяців спостереження (F-Крит. Кокса $p = 0,036$).

Для ідентифікації незалежних факторів, що можуть впливати на 12-місячну комбіновану кінцеву точку, проведено уні- та мультиваріативний логістичний аналіз, який представлений в таблиці 4.6.

Таблиця 4.6.

Фактори, що впливають на 12-місячну комбіновану кінцеву точку

Дані	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
Уніваріативний логістичний аналіз ($\chi^2=61,293$; $P<0,0001$)				
ВЕФР, пг/мл	-0,0054671	1,0055	1,0007 - 1,0103	0,0241
Тропонін І, нг/мл	-1,8578	1,0111	1,0007 - 1,0215	0,0358
ГХ в анамнезі	1,61655	5,0357	0,2234 - 113,4925	0,3091
ГІМ_в_анамнезі	0,25425	1,2895	0,0477 - 34,8451	0,8798
Killip II-III ст.	-0,98743	0,3725	0,0536 - 2,5869	0,3179
Паління	-0,49898	0,6071	0,0328 - 11,2510	0,7376
Передня локалізація ГІМ	1,98807	7,3014	1,1181 - 47,6782	0,0378
ЗХС, ммоль/л	-0,75157	0,4716	0,0000 - 2143662,5773	0,9234
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,27601	0,7588	0,0000 - 3485188,0009	0,9719
ЛПВЩ, ммоль/л	-7,55919	0,0005	0,0000 - 15327,2551	0,3889
ТГ, ммоль/л	-0,82802	0,4369	0,0000 - 8,0009	0,9447
Порушення серцевого ритму та провідності (ШЕ, ШТ, АВ-блокада)	-2,00347	0,1349	0,0157 - 1,1565	0,0676
Спадковість	-5,48592	0,0041	0,0000 - 0,4361	0,0209
Нестабільна стенокардія до ІМ	-1,55459	0,2113	0,0149 - 2,9884	0,2501
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	6,80237	899,974 1	4,0151 - 201726,2408	0,0138

Продовження таблиці 4.6

ЦД 2Т, стадія компенсації	2,98372	19,7611	0,8341 - 468,1875	0,0647
Багатосудинне ураження	1,37022	3,9362	0,8228 - 18,8312	0,0862
GC/CC генотип гена ВЕФР-А	5,89420	362,926 3	2,5366 - 51925,3407	0,0199
САД, мм.рт.ст	-0,11089	0,8950	0,7972 - 1,0049	0,0604
ДАД, мм.рт.ст	0,20922	1,2327	0,9721 - 1,5631	0,0842
Мультиваріативний логістичний аналіз ($\chi^2=32,140.$; $P < 0,0001$)				
ВЕФР-А, пг/мл	-0,0015896	1,0016	1,0002 - 1,0029	0,0201
Тропонін І, нг/мл	-0,012610	1,0127	1,0016 – 1,0239	0,0247
Ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ	2,23331	9,3307	2,4408 - 35,6689	0,0011
GC+CC генотип гена ВЕФР-А	1,72401	5,6070	1,4777 - 21,2745	0,0113

Мультиваріативний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівні ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, рівень тропоніну І, ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ та передня локалізація можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ($p < 0,0001$).

Таким чином, поліморфізм гена ВЕФР 634 (G/C) потенційно можливо розглядати як маркер ризику ІХС та несприятливого клінічного перебігу ГІМ. Отримані результати нашого дослідження дозволяють припустити, що комбінація генетичного тестування з традиційними факторами ризику можуть значно підвищити точність прогнозування, персоніфікувати терапевтичні схеми лікування.

Таким чином, дані, що представлені в цьому розділі демонструють достовірно вищі рівні ВЕФР-А у носіїв генотипу GG в порівнянні з генотипами GC+CC та більш виражені зміни геометрії лівого шлуночка у хворих в гострому періоді інфаркту міокарда. Встановлено, що рівень ВЕФР-А при наявності GC+CC генотипу та ускладнений перебіг в гострому періоді являються чутливими предикторами несприятливих подій протягом року спостереження після перенесеного ГІМеСТ.

Основні положення та результати розділу 4 висвітлено в статтях [9,10,13,74], апробовано на наукових форумах [16,19,22,23,69,76,77,109,110].

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: АНАЛІЗ ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОГО ПІДХОДУ ПРИ ВИБОРІ ПОДВІЙНОЇ АНТИТРОМБОЦИТАРНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST

Подальшим кроком нашого дослідження стала розробка диференційованого підходу при виборі ПАТТ залежно від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А при ГІМеСТ.

На попередньому етапі дослідження хворі були розділені на дві групи залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А: гомозигот за алелем G (GG) (n=70) та носіїв алелю C (GC+CC) (n=65).

Пацієнти кожної підгрупи отримували 2 варіанти ПАТТ: ацетилсаліцилова кислота 100 мг один раз на день та клопідогрель 75 мг один раз на день або тикагрелор 90 мг двічі на добу на тлі базисного лікування упродовж 6 місяців. При повторному обстеженні оцінювалась ефективність призначення комплексної терапії, а також порівнювалися зміни біохімічних та гемодинамічних показників, накопичення кумулятивної кінцевої точки залежно від генотипу гена ВЕФР-А та призначеної терапії.

Таблиця 5.1

Дані біохімічних досліджень у пацієнтів обох груп поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) залежно від призначеної терапії в динаміці спостереження ($M \pm \sigma$).

Показники	GG (n=70)			GC+CC (n=65)		
	Тикагрелор (n=37)	Клопідогрель (n=33)		Тикагрелор (n=38)	Клопідогрель (n=27)	p
Тропонін І (пікове значення), нг/мл	15,50 [4,04-60,50]	20,70 [6,77-129,00]	0,893	48,90 [6,34-151,00]	39,36 [3,87-55,20]	0,917

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
КФК-МВ, ммоль/л	151,30 [76,10- 328,40]	103,80 [33,10-196,90]	0,254	103,80 [81,80-300,30]	59,05 [37,50-287,95]	0,217
Тромбоцити, 10 ⁹ /л	236,22±50,22	281,69±109,37	0,174	242,95±55,62	304,50±65,90	0,022
СРП, мг/л	12,00±5,29	11,41±5,31	0,530	13,17±4,78	10,54±5,32	0,106
ВЕФР-А, пг/мл	300,17 [194,10- 493,99]	179,74 [102,54- 680,86]	0,588	241,36 [156,84- 440,82]	115,02 [63,84-422,72]	0,044
	173,52 [135,79- 380,72]	344,45 [201,37- 540,32]	0,082	556,93 [230,60- 687,94]	424,49 [269,92- 527,68]	0,427
	0,274	0,232		0,188	0,023	
НТ-МНУП, пг/мл	480,26 [116,81- 2033,32]	811,27 [87,39- 1727,77]	0,530	423,08 [201,07- 877,81]	432,87 [74,12-962,98]	0,845
	69,86 [137,67- 292,43]	506,79 [208,29- 1351,14]	0,01	521,93 [230,60- 687,94]	540,01 [461,99- 1474,63]	0,396
	0,020	0,859		0,922	0,620	
КДО, мл	138,86±37,37	139,10±38,60	0,990	145,05±38,60	158,52±61,60	0,511
	142,47±39,04	144,84±40,45	0,874	169,55±45,47	155,94±51,99	0,444
	0,877	0,494		0,087	0,910	
КСО, мл	64,37±25,89	63,06±21,61	0,948	71,00±29,63	76,48±46,06	0,493
	69,41±30,84	69,92±24,70	0,696	88,45±45,20	78,68±36,58	0,662
	0,757	0,164		0,376	0,359	
ФВ, %	53,00±9,31	49,05±16,01	0,486	49,66±9,98	51,12±11,58	0,442
	52,43±9,24	52,49±7,58	0,845	47,73±12,55	49,64±12,44	0,731
	0,859	0,813		0,585	0,533	
Е/А	1,07±0,56	0,98±0,32	0,101	1,10±0,45	1,29±0,33	0,490
	1,10±0,36	1,11±0,48	0,784	1,19±0,67	1,16±0,58	0,861
	0,428	0,405		0,998	0,578	

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
ММЛШ, г	265,52±87,51	262,13±86,09	0,193	258,93±70,63	285,46±85,46	0,279
	296,21±90,63	253,44±62,78	0,113	248,09±22,81	226,85±82,60	0,326
	0,236	0,912		0,464	0,013	
Тривалість дистації під час Т6ХХ, м	476,38±78,39	396,86±176,12	0,059	412,56±127,77	438,70±111,09	0,636

Оцінка показників кардіоспецифічних ферментів, таких як тропонін, креатин-фосфокіназа-МВ (КФК-МВ) і маркера системного запалення СРП, залежно від отриманого антиагрегантного лікування не показала достовірних відмінностей в межах поліморфних варіантів гена ВЕФР-А.

У носіїв алелю С (GC+CC), що приймали клопідогрель, була виявлена достовірно нижча концентрація ВЕФР-А (115,02 [63,84-422,72] нг/мл), ніж у пацієнтів, що приймали тикагрелор 241,36 [156,84-440,82] нг/мл ($p=0,044$). Водночас, у пацієнтів GG-групи різниці в концентрації біомаркера виявлено не було ($p=0,588$), як в гострий період, так і через 12 місяців спостереження (таблиця 5.1.). В попередніх дослідженнях вивчали вплив антиагрегантів на синтез росткових факторів та здатності тканин до репарації при пошкодженні. Дослідники не знайшли ніякого впливу на здатність синтезування росткових факторів, в тому числі ВЕФР-А, та формуванню первинних капілярних трубочок [71]. Проте немає досліджень, де б вивчали антиагрегантні препарати в межах поліморфізму гена, що кодує дані росткові фактори. В нашому дослідженні було встановлено, що у гомозигот з алелем G дійсно не було достовірних відмінностей щодо вмісту ВЕФР-А в сироватці крові. Та за наявності алелю С поліморфного гена ВЕФР-А (rs 2010963) призначення клопідогрелю призводить до більш низької концентрації досліджуваного цитокіна. В поєднанні з підвищеним вмістом тромбоцитів, який ми спостерігали в даній групі, це може негативно впливати на подальший перебіг хвороби.

Встановлено, що у пацієнтів з GG-генотипом, які приймали тикагрелор, відбулося достовірне зниження НТ-проМНУП через 12 місяців спостереження, а в тих, що лікувались клопідогрелем достовірної різниці в концентрації маркера ми не виявили. У хворих, носіїв алелю С (GC+CC), динаміки НТ-проМНУП не спостерігалось. Така зміна НТ-проМНУП в зазначеній групі знайшла відображення в покращенні толерантності до фізичного навантаження під час проведення Т6ХХ ($p=0,059$).

Достовірних гемодинамічних змін залежно від антиагрегантної терапії у пацієнтів з різними генотипами не виявили.

З метою оцінки впливу антиагрегантного лікування хворих ГІМ залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) було проаналізовано частоту виникнення несприятливих подій протягом періоду спостереження. В цілому хворі з поліморфізмом (GC+CC) характеризувались вищою частотою досягнення комбінованої кінцевої точки, що було зафіксовано у 20 (30 %) пацієнтів проти 9 (12,8%) в групі з GG генотипом ($p=0,005$) (таблиця 3).

Таблиця 5.2

Клінічні події, що відбулися у пацієнтів протягом 12 місяців спостереження, залежно від поліморфізму гена ВЕФР-А (rs 2010963) та антиагрегантної терапії.

	GG (n=70)		p	GC+CC (n=65)		p
	Тикагрелор 37	Клопідогрель 33		Тикагрелор 38	Клопідогрель 27	
Повторна госпіталізація з приводу СН, n (%)	3(8,1%)	3(9,1%)	0,885	4(10,5%)	9(33,3)	0,02
Повторний ІМ, n (%)	0	0	-	0	1 (3,7%)	0,42
Смерть, n (%)	1(2,7%)	2(6,1%)	0,457	2(5,26%)	4(14,7)	0,19
Загальна кількість подій, n(%)	4(10,8%)	5(15,2%)	0,588	6(15,4%)	14(51,8%)	0,005

В загальній групі під час прийому клопідогрелю, кінцевої точки досягли 19 (31,6%) осіб, а в групі тикагрелору несприятливі події відбулись у 10 (14,2 %) пацієнтів ($p=0,001$), рис. 5.1.

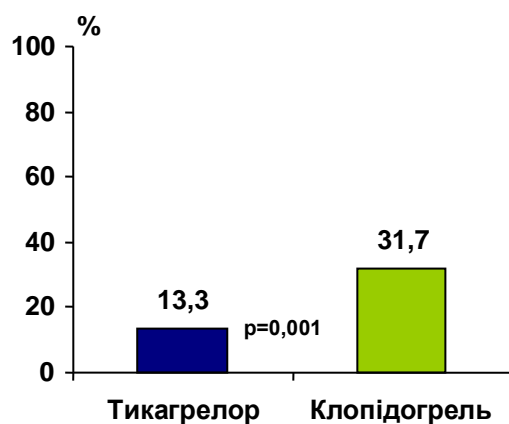


Рисунок 5.1 Загальна кількість несприятливих серцево-судинних подій протягом 12 місяців спостереження після ГІМ в групах клопідогрелю та тикагрелору

Результати субаналізу частоти виникнення несприятливих подій в обох групах пацієнтів залежно від призначеного антиагрегантного препарату, тикагрелор чи клопідогрель в межах поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, представлені на рис. 5.2

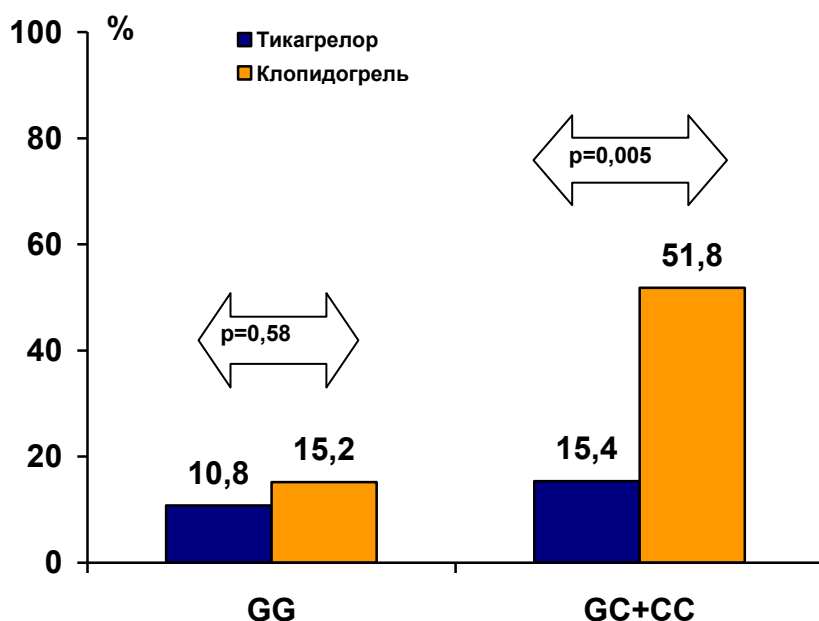


Рисунок 5.2 Кількість несприятливих серцево-судинних подій протягом 12 місяців спостереження після ГІМ залежно від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А в групах клопідогрелю та тикагрелору

Як видно з рис. 5.2, у пацієнтів з GG-генотипом, які отримували тикагрелор, протягом періоду спостереження, кількість несприятливих подій склала 4 (10,8%), а у тих, що приймали клопідогрель – 5 (15,2%), що не мало достовірних відмінностей ($p=0,588$). Це є група низького ризику розвитку ускладнень, тож використання більш агресивної тактики лікування не дала достовірної різниці в досягненні кінцевих точок, проте на фоні прийому тикагрелору відбулося зниження маркера СН НТ-проМНУТ та покращення толерантності до фізичного навантаження під час проведення Т6ХХ (таблиця 5.1).

У групі хворих носіїв алелю С (GC+CC), які отримували тикагрелор, за 6 місяців було зафіксовано 6 (15,4%) кінцевих точок, з яких 4 випадки (10,5%) повторних госпіталізацій та 2 смертельних випадки (5,26%). В той час, у підгрупі хворих, які отримували клопідогрель, кількість несприятливих подій протягом періоду спостереження виявилась вірогідно вищою, та склала 14 (51,8%) ($p=0,005$), серед яких було 9 (33,3) госпіталізацій з приводу СН, 1 (3,7 %) повторний ІМ та 4 (14,7%) випадки смертей з приводу серцево-судинних захворювань (таблиця 5.1).

Таким чином, ми отримали клінічне підтвердження негативного впливу G634C (rs 2010963) поліморфізму гена ВЕФР-А, який був пов'язаний зі зниженим рівнем ВЕФР-А в гострий період захворювання, на виникнення кінцевої комбінованої серцевої точки через 12 місяців після ГІМеСТ. Слід підкреслити, що на початковому етапі захворювання пацієнти обох груп достовірно не відрізнялись за традиційними факторами ризику серцево-судинних захворювань, рівнем біомаркерів (СРП, НТ-проНМП, тропонін) та ступенем відновлення коронарного кровотоку - ТІМІ ІІІ.

Отже, виявлення комплексу генетичних факторів, що дозволяють прогнозувати ймовірність розвитку несприятливих подій, є необхідним для проведення ефективних заходів, спрямованих на оптимізацію лікування хворих на ГІМеСТ.

Таким чином, проведене дослідження поліморфізма G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих ГІМеСТ виявило групу дуже високого ризику, до якої увійшли

носії алелю С. Призначення ПАТТ протягом 12 міс. спостереження з використанням тикагрелору носіям алелю С поліморфного G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А знижувало частоту несприятливих серцево-судинних подій з 51,8% до 15,4% ($p=0,002$) в порівнянні з групою пацієнтів, яким проводилась подвійна терапія з клопідогрелем. Достовірних відмінностей ефективності тикагрелору в порівнянні з клопідогрелем у носіїв алелю GG поліморфного G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А при ГІМеСТ не встановлено, що може мати важливе соціально-економічне значення.

Основні положення та результати розділу 5 висвітлено в статтях [11,18], підтверджено патентом на винахід [24], апробовано на наукових форумах [16,76].

РОЗДІЛ 6

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ: ЕФЕКТИВНІСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ПОЛІМОРФІЗМУ G634C ГЕНА ВЕФР-А ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧЕРЕЗШКІРНОГО КОРОНАРНОГО ВТРУЧАННЯ

Наступний етап нашого дослідження стосувався вивчення ефективності антитромбоцитарної терапії у хворих ГІМеСТ в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена ВЕФР-А.

В результаті спостереження за пацієнтами, що перенесли ГІМеСТ протягом 12 місяців, були виділені групи хворих, що досягли кінцевої точки (смерть, повторний ГІМ, госпіталізація з приводу декомпенсації СН) та без повторних серцево-судинних подій. Першу групу «випадок» склали 29 пацієнтів (21,5%). До другої групи «контроль» увійшли 106 осіб без серцево-судинних подій протягом періоду спостереження.

У таблиці 6.1 графа «випадок» містить характеристику пацієнтів, які досягли кінцевої точки, «контроль» – не досягли.

Таблиця 6.1

Характеристики пацієнтів залежно від досягнення кінцевої точки через 12 місяців спостереження після ГІМеСТ

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2 , p
Вік, років (SD)	59,63±8,73	60,96±10,56	59,27±8,21	0,418
Чоловіки, n (%)	110(81,5)	23(79,3)	87(82,1)	0,734
Жінки, n (%)	25(18,5)	6(20,7)	19(17,6)	
Гіпертензія, n (%)	109(80,7)	22(75,9)	87(82,1)	0,452
ЦД2Т, n (%)	37(27,4)	11(37,9)	26(24,5)	0,152
Паління, n (%)	64(47,4)	14(48,3)	50(47,2)	0,916

Продовження таблиці 6.1

ІМТ>30 кг/м ² , n (%)	27,43±11,02	28,22±18,36	27,24±8,37	0,998
КДО ЛШ, мл	144,50±41,04	154,62±40,88	141,95±40,89	0,132
ФВЛШ, %	50,60±11,91	44,99±12,60	52,09±11,32	0,002
ОЛП, мл	56,35±6,31	57,54±7,56	55,41±6,95	0,154
Е/Е'	10,97±3,18	12,82±4,21	10,27±4,54	0,007
Пікове значення ТнІ, нг/мл	17,70 [4,07-77,20]	21,15 [7,70-112,50]	14,07 [2,49-28,80]	0,062
ЗХ, ммоль/л	4,94±1,30	4,84±1,21	4,96±1,33	0,694
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,13±0,26	1,09±0,23	1,13±0,27	0,712
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,98±1,13	1,88±0,78	3,05±1,15	0,146
ТГ, ммоль/л	1,76±0,84	1,88±0,78	1,73±0,86	0,238
Кліренс креатиніну, мл/хв	73,54±28,42	61,96±41,67	75,38±25,56	0,018
ВЕФР-А, пг/мл	247,94 [107,22-486,50]	217,40 [102,54-473,78]	311,45 [204,20-680,86]	0,046
НТ-проМНУП, пг/мл	480,26 [128,59–1559,31]	718,93 [224,71–1799,84]	419,96 [106,33–1150,21]	0,098
Поліморфізм G634C (rs2010963) гена ВЕФР-А				
634GG, n (%)	70(51,9)	10 (34,5)	60 (56,6)	0,035
634GC+634CC, n (%)	65(48,1)	19 (65,5)	46 (43,4)	

Примітки: ГХЕ – гіперхолестеринемія; ЗХ – загальний холестерин; ІМТ – індекс маси тіла; ТГ – тригліцериди; ХСЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ЦД2Т – цукровий діабет 2 типу; ТнІ – тропонін І.

Як видно з таблиці 6.1, у групі «випадок» спостерігалась відмінності у значенні ФВЛШ – вона була достовірно нижчою ($p=0,002$), показник діастолічної дисфункції Е/Е' був вище за «контроль» ($p=0,007$), кліренс креатиніну був достовірно нижче ($p=0,018$). Рівень ВЕФР-А також відрізнявся – достовірно

нижчий у групі «випадок», у тій же групі спостерігалась більша частота зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А (P=0,035).

Таблиця 6.2

Локалізація ГІМеСТ, ушкодження коронарних судин залежно від досягнення кінцевої точки через рік спостереження та базова терапія

Показники	Загальна група (n=135)	Випадок (n=29)	Контроль (n=106)	χ^2 , P
Передній інфаркт, n (%)	62(45,9)	19(65,5)	53(50,0)	0,138
Задній інфаркт, n (%)	63(46,7)	10(34,5)	53(50,0)	
Односудинне ушкодження, n (%)	55(40,7)	13(44,8)	42(39,6)	0,613
Двосудинне ушкодження, n (%)	31(23,0)	6(20,7)	25(23,6)	0,743
Ушкодження трьох та більше судин, n (%)	45(33,3)	8(27,6)	37(34,9)	0,459
Ліва низхідна артерія n (%)	79(58,5)	16(55,2)	63(59,4)	0,680
Права коронарна артерія, n (%)	88(65,2)	17(58,6)	71(67,0)	0,402
Огиаюча артерія, n (%)	60(44,4)	12(41,4)	48(45,3)	0,708
Стовбур, n (%) головна лова	14(10,4)	4(13,8)	10(9,4)	0,495
Лікування хворих на STEMI				
β-адреноблокатори	135(100)	29(100)	106(100)	1,00
іАПФ/АРАП	135(100)	29(100)	106(100)	1,00
Клопідогрель, n (%)	60(44,4)	18(62,1)	42(39,6)	0,031
Тікагрелор, n (%)	75(55,6)	11 (37,9)	64 (60,4)	0,031
Статини, n (%)	135(100)	29(100)	106(100)	1,00
АМКР, n (%)	32(23,7)	7(24,1)	25(23,6)	0,951

Примітки: графа «випадок» містить пацієнтів, в які досягли кінцевої точки, «контроль» - не досягли, АМКР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворюючого фермента; АРАП – антагоністи рецепторів до ангіотензину II;

Як видно з таблиці 6.2, достовірних відмінностей в локалізації інфаркта міокарда та ураженні коронарного русла не виявлено. Продемонстровано, що частота лікування клопідогрелем була вище у групі «випадок» ($P=0,031$), адже тікагрелор частіше призначався у групі «контролю» ($P=0,031$).

Для виявлення незалежних факторів, що можуть впливати на 12-місячну комбіновану кінцеву точку, проведено уні- та мультіваріативний логістичний аналіз, який представлено в таблиці 6.3.

Таблиця 6.3

Фактори, що впливають на комбіновану кінцеву точку

Показники	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз				Мультіваріантний лінійний регресійний аналіз			
	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P	β - коефіцієнт	ВШ	95% ДІ	P
G634C+C634C (наявність проти відсутності)	1,03507	2,8153	1,0404 to 7,6183	0,0416	0,80785	2,2431	1,1907 to 5,6490	0,0465
Клопідогрель (проти тикагрелору)	0,57542	1,7779	1,0184 to 5,2819	0,03	2,48811	2,0385	1,1689 to 7,5892	0,044
ФВ,% (<50,60 проти $\geq 50,60$)	- 0,049483	0,9517	0,9142 to 0,9908	0,0159	- 0,048782	0,9524	0,9179 to 0,9882	0,0096
ГХ	- 0,45107	0,6369	0,1642 to 2,4702	0,5142				
<u>Паління</u>	0,12543	1,1336	0,3737 to 3,4392	0,8247				
<u>Стать</u>	- 0,35210	0,7032	0,1754 to 2,8186	0,6191				
<u>ХСЛПНЩ</u>	- 0,37430	0,6878	0,4150 to 1,1399	0,1465				

Примітки: ВШ – відношення шансів; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ГХЕ – гіперхолестеринемія; ГХ – гіпертонічна хвороба; ФВ – фракція викиду лівого шлуночку.

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що наявність генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($p=0,0465$) в поєднанні зі зниженою фракцією викиду ЛШ ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) та призначення клопідогрелю в таких пацієнтів ($p=0,044$) можуть бути предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження.

Отримані дані свідчать про те, що хворим, які увійшли у групу «випадок», були притаманні більш значні зміни з боку серцевої гемодинаміки: це стосується ФВЛШ, діастолічної дисфункції, яку відображує показник E/E' , спостерігалось більш виражене ушкодження нирок. Значення ВЕФР-А було нижче у групі «випадок», що, можливо, негативно впливає на механізми нео-васкуляризації, активації колатерального кровообігу ішемізованого міокарду та, як наслідок, є однією з причин несприятливого перебігу ГІМ. Важливим фактором, який достовірно впливав на досягнення кінцевої точки, була висока частота зустрічаємості поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А у групі «випадок», що поєднувалось з частішим призначенням клопідогрелю.

Основні положення та результати розділу 6 висвітлено в статтях [11,18], підтверджено патентом на винахід [21].

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Незважаючи на те, що смертність від ГІМ поступово знижувалася протягом останніх десятиліть у країнах Західної та Східної Європи, включаючи Україну, мають місце випадки цієї хвороби, які дорівнюють приблизно однієї третини всіх смертей серед людей старше 35 років [95].

Прогноз хворих, що перенесли ГІМ з елевацією сегменту ST, прямо залежить від розміру зони некрозу та умов загоєння [46,93], які, в свою чергу, асоційовані зі швидкістю та повнотою відновлення кровотоку в зоні ураження [32,62]. Одним з несприятливих результатів ГІМ є розвиток в подальшому систолічної дисфункції ЛШ з наступним розвитком ХСН. Від СН зі зниженою фракцією викиду (ФВ) страждає більше 20 мільйонів людей у світі [85].

Швидкість формування ХСН та її тяжкість у хворих, що перенесли ГІМ, багато в чому визначається станом серцевого м'яза, на тлі якого розвинувся гостре пошкодження міокарда, наявністю супутніх захворювань, генетичними особливостями кожного хворого [88].

Реперфузійна стратегія лікування ГІМ та залучення факторів, які сприяють розвитку коллатералей можуть запобігати виникненню некрозу або зменшенню його розмірів. У реперфузованих хворих відзначається зменшення зони ураження міокарда, частоти патологічного ремоделювання ЛШ, і як наслідок запобігання розвитку та прогерсування СН.

Важливе місце в патофізіологічних механізмах розвитку і прогресуванні міокардіальної дисфункції при ГІМ належить процесам ангиогенезу, так як коронарні коллатералі являють собою альтернативне джерело кровопостачання при закупорці вінцевої артерії.

Один із важливих та специфічних факторів, який регулює процеси ангиогенезу є васкулоендотеліальний фактор росту – ВЕФР-А. Це основний індуктор ангиогенезу та регенерації ендотелія в фізіологічних та патологічних станах. Даний біомаркер являє собою димерний глікопротеїн, продукується ендотеліальними, гладком'язовими клітинами та макрофагами в відповідь на

ішемію. Основний шлях в ініціації ангіогенезу полягає в стимуляції проліферації ендотеліальних клітин, збільшенні проникності судин, та синтезу NO з наступним розширенням кровоносних судин. ВЕФР-А стимулює міграцію ендотеліальних клітин та інгібує їх апоптоз. Низка досліджень показала, що у хворих на ГІМ відзначається підвищена концентрація ВЕФР-А в порівнянні зі здоровими людьми [49,97,90,133] .

У патогенезі розвитку ГІМ провідну роль відіграє активація тромбоцитів, що відбувається в результаті ерозії або розриву атеросклеротичної бляшки [86]. ПАТТ є основою консервативного лікування хворих, особливо протягом першого року після реваскуляризації міокарда. Як тикагрелору так і клопідогрелю притаманні міцні антитромбоцитарні властивості, однак, у дослідженні PLATO показано, що тикагрелор у порівнянні з клопідогрелем покращує виживання та досягнення первинних кінцевих точок [125]. У складі дослідження PLATO проводилось дослідження SCAAR, в якому лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем [106].

Наші дані узгоджуються з попередніми дослідженнями. Так, в дослідженні PLATO Husted S. et al. (2010), проаналізували вплив тикагрелору та клопідогрелю на концентрацію прозапальних маркерів, в тому числі СРП, та не виявили ніякої різниці за вмістом досліджуваних цитокінів, як на початку лікування, так і через 4 тижні після лікування[59].

Так, раніше було показано, що пацієнти з підвищеним рівнем тромбоцитів мають високий рівень незрілих (ювенільних) тромбоцитів [47], а це, в свою чергу, є фактором ризику розвитку несприятливих подій та асоціюється з гіршим перебігом хвороби у пацієнтів, що перенесли ГІМ або пройшли процедуру реваскуляризації [35,47,59,63]. Ці дані свідчать про те, що ювенільні тромбоцити є більш тромбогенними. Безперервний системний вплив активного метаболіта без зниження терапевтичної концентрації, в випадку прийому тікагрелора, пригнічує новостворені ювенільні тромбоцити одразу після утворення. Навпроти, тромбоцити, що утворились після виведення активного метаболіта з кровотоку нижче терапевтичної концентрації, не будуть пригнічені до наступного прийому

доза проліків у тих пацієнтів, що приймають клопідогрель. Також, було виявлено, що незрілі тромбоцити мають більш низьку антитромбоцитарну відповідь на клопідогрель [63].

Відомо, що генетичні мутації асоціюються з індивідуальними відмінностями метаболізму клопідогрелю, що впливає на його терапевтичні властивості [96]. Ефективність ПАТТ залежно від поліморфізму 634G/C гена ВЕФР-А не вивчалась.

Вищеописане, обумовлює необхідність вивчення генетичних особливостей, кардіогемодинамічних та метаболічних порушень, а також ефективності того чи іншого антитромбоцитарного препарату у хворих на ГІМеСТ. Таким чином, **метою** дисертаційної роботи стало удосконалення оцінки прогнозу несприятливих подій у хворих на ГІМеСТ на підставі вивчення динаміки змін рівня ВЕФР-А, поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А та підвищення ефективності лікування.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні **завдання** дослідження, а саме: дослідити роль ВЕФР-А в патогенетичних механізмах серцево-судинних ускладнень при ГІМеСТ та розробити прогностичну модель ризику виникнення несприятливих подій протягом року спостереження; вивчити розповсюдженість поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) та асоціацію з ускладненнями та динамікою структурно-функціональних параметрів міокарда ЛШ; визначити взаємозв'язок між однонуклеотидним поліморфізмом G634C гена ВЕФР-А та перебігом захворювання протягом періоду спостереження; оцінити роль ВЕФР-А та поліморфізму G634C (rs 2010963) в визначенні категорії хворих дуже високого ризику; розробити критерії диференційованого підходу при виборі антитромбоцитарного препарату залежно від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А у хворих на ГІМ.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницької роботи відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» «Вивчити біохімічні, генетичні механізми реперфузійного пошкодження міокарда та оцінити кардіопротекторний ефект

анти тромбоцитарної терапії при гострому інфаркті міокарда» № державної реєстрації 0117U003028, термін виконання 2017-2019 роки.

До дослідження було залучено 135 пацієнтів з ГІМеСТ, 109 (80,7%) чоловіків та 26 (19,3 %) жінок, у середньому віці $(59,21 \pm 8,92)$ років. Пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім.Л.Т.Малої НАМН України» в період з січня 2016 до червня 2018 рр., протягом перших трьох діб ГІМеСТ після стентування інфаркт-залежної коронарної артерії, яке проводилося в Інституті загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України. Групу контролю склали 30 практично здорових осіб, співставних за віком та статтю, які не мали скарг і будь-яких клінічно значущих відхилень з боку серцево-судинної системи.

Дослідження складалося з двох етапів: 1-й – включення хворого в дослідження в день госпіталізації до стаціонару з подальшим визначенням ВЕФР-А, СРП та НТ-проМНП, дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) та проведення ехокардіографічного дослідження (5-7 доба); 2-й етап – повторне (через 12 місяців спостереження) визначення ВЕФР-А, НТ-проМНП, ехокардіографічне дослідження, проведення тесту з 6-хвилинною ходьбою та оцінку комбінованої кінцевої точки (летальний кінець, повторний інфаркт міокарда, госпіталізація з приводу декомпенсації СН). Комплаєнтність оцінювалася під час візитів пацієнтів, а так само проводилися телефонні дзвінки з нагадуванням про необхідність прийому лікарських препаратів.

З числа обстежених пацієнтів у 59 (43%) спостерігався передній ІМ, у 53 (40%) – нижній, у 23 (17 %) – іншої локалізації. В анамнезі у 80,7 % пацієнтів відзначалася артеріальна гіпертанзія II-III ст, обтяжена спадковість ІХС у 54,8%, ранній дебют ІХС (до 55 років) був у 16,3 % обстежених, стабільну стенокардію різних функціональних класів в анамнезі мали 34,8 %, нестабільна стенокардія до ГІМ – 31,9 %. Цукровий діабет мали 27,4 % хворих. Палили в минулому 47,4 % пацієнтів. Середній бал за шкалою GRACE склав $147,32 \pm 32$.

Протягом 12 місяців спостереження комбінованої кінцевої точки досягли 29 (21,5%) пацієнтів, серед яких зафіксовано 19 випадків повторної госпіталізації з

приводу декомпенсації СН, 1 повторний ГІМ, та 9 випадків смертей з серцево-судинних причин.

Проведене дослідження показало, що в групі хворих, які досягли кінцевої точки рівень ВЕФР-А був достовірно нижчий, і склав 217,40 [102,54-473,78] пг/мл порівняно з пацієнтами, що не мали серцево-судинних подій протягом періоду спостереження 311,45 [204,20-680,86] пг/мл ($p=0,046$). З метою визначення рівня ВЕФР-А, що прогнозує несприятливий перебіг післяінфарктного періоду, було проведено ROC-аналіз. Встановлено пороговий рівень ВЕФР-А $\leq 255,72$ пг/мл, (площа під ROC-кривою 0,630; 95 % довірчий інтервал 0,534- 0,719; $p=0,0472$). Концентрація біомаркера нижче зазначеного рівня з чутливістю 72% та специфічністю 58% має негативне прогностичне значення протягом 12 місяців після ГІМеСТ.

Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та концентрацією ВЕФР-А проведено аналіз розвитку несприятливих серцево-судинних подій залежно від рівня ВЕФР-А з побудовою кумулятивних кривих Каплан – Мейєра. Так, пацієнти з рівнем ВЕФР-А нижче 255,72 пг/мл мали достовірно більше кінцевих точок ($p=0,00179$), переважну більшість з яких становила декомпенсація СН, що потребувало госпіталізації до стаціонару.

З метою підвищення специфічності прогнозування на основі мультиваріативного регресійного логістичного аналізу розроблено модель прогнозування розвитку несприятливих подій після перенесеного ГІМеСТ. В дану модель увійшли такі показники: рівень ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та ускладнений перебіг гострого періоду ІМ ($p=0.005$). Про достатню ефективність даної моделі свідчить форма ROC-кривої і площа під нею 0,75 ($p=0,0001$), з чутливістю 80 % і специфічністю 67,8 %.

Результати нашого дослідження співпадають з даними які отримали Matsudaira K. та співавт. в 2012 р та показали, що низькі рівні ВЕФР-А мають прогностичне несприятливе значення. У проспективному багатоцентровому дослідженні Nagoya Matsudaira K. та співавт (2012 р.) вивчили рівень ВЕФР-А в плазмі крові 873 пацієнтів на 7 день гострого інфаркту міокарда. Залежно від

рівня ВЕФР-А виділили 3 групи: низької (<61.0 пг/мл [$n = 293$]), середньої ($61.0-176.0$ пг/мл [$n=294$]) і високої (≥ 176.1 пг/мл [$n=292$]) концентрації. Несприятливі серцево-судинні події (серцева смерть, повторний ГІМ, госпіталізації з приводу декомпенсації серцевої недостатності, інсульт) були оцінені протягом 6-місячного періоду спостереження. Виявилося, що частота несприятливих подій була найменшою в групі з середньою концентрацією ВЕФР-А, а найбільшою - (ДІ $1.18-6.06$, $p=0,019$) - в групі з низькою концентрацією. Середнє положення займали пацієнти з високим рівнем ВЕФР-А [90].

Подібні дані отримали Niu J. та співавт. (2016р.) та показали, що частота небажаних подій в групі низької концентрації ВЕФР-А (менше 190 пг/мл) значно вища в порівнянні з групою високої концентрації ВЕФР-А (більше 190 пг/мл) через 6 та 12 місяців спостереження. Так, кореляційний аналіз між плазмовою концентрацією ВЕФР-А та довгостроковим прогнозом у хворих на ГІМ показав, що низький рівень ВЕФР-А (ДІ $1.018-1.326$, $P=0.026$) був незалежним фактором ризику для розвитку небажаних подій, в той час високі показники концентрації цього фактору вказували на сприятливий довгостроковий прогноз у пацієнтів після ГІМ [97].

Ramos C. та співавт., 2014, визначили, що рівень ВЕФР-А пацієнтів з ГІМ був нижчим, ніж у здорових осіб при надходженні, він підвищувався до 1 місяця та залишався стабільно підвищеним до 1 року спостереження. При зниженні рівня ВЕФР-А $<40,8$ пг/мл відзначався високий ризик несприятливих серцево-судинних подій протягом 5 років. Наші результати та дані інших досліджень відображають позитивну роль ВЕФР-А у встановленні серцевого кровообігу та підтверджують його важливість у подальшому прогнозі [105].

Відомо, що синтез ВЕФР-А у відповідь на стандартні стимули відрізняється між людьми, що є генетично обумовлено [27]. Було встановлено, що поліморфізм G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) є функціональним, тобто може впливати на рівень та швидкість секреції біомаркера [127]. Дані в одному дослідженні показують, що носіння генотипу GG асоціювалось з підвищеною концентрацією ВЕФР-А в сироватці крові пацієнтів [123], в іншому - алель С (генотипи GC, CC)

була запорукою більш високих показників біомаркера у хворих на ХСН [103]. В дослідженні проведеному на популяції здорових людей, різниці між носіями поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (rs 2010963) виявлено не було [27] .

При вивченні поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у хворих ГІМеСТ розподіл алелей показав наступну частоту генотипів: GG, GC та CC відповідно – 51,9%, 47,4%, та 0,7%. В контрольній групі практично здорових осіб співставних за віком та статтю, генотип GG спостерігався у 53%, GC – у 43%, CC – у 4 % випадків, що достовірно не відрізнялось від поширеності генотипів серед хворих ГІМеСТ. За даними деяких авторів, частота зустрічаємості алелю С досліджуваного поліморфізма більша у хворих на СН та ГІМ, але у нашому дослідженні частота поліморфних варіантів гена співставна з групою контролю, що, можливо, пов'язано з невеликою кількістю досліджуваних.

В процесі подальшого дослідження виявлено, що рівень ВЕФР-А був достовірно вище в гострий період захворювання у носіїв генотипу GG та становив 314,01 [159,94-627,66] пг/мл в порівнянні з власниками GC+CC генотипів 221,28 [77,58-440,82] пг/мл, ($p=0,045$). Ці розбіжності асоціюються зі структурними змінами міокарда ЛШ в гострий період, так в групі GC+CC-генотипів встановлено збільшення показників КДО ЛШ ($P=0,044$) та КСО ЛШ ($P=0,039$). Через 12 місяців після події відмінностей в розмірах порожнини ЛШ не було. Як відомо, раннє ремоделювання ЛШ спостерігається в перші 24-72 години та до 14 діб від початку ГІМ [117]. Несприятлива зміна геометрії та об'ємів серця в гострий період захворювання може привести до розвитку СН та шлуночковим порушенням ритму, збільшення рівня смертності [61]. Тому виявлення пацієнтів з високою ймовірністю раннього патологічного ремоделювання ЛШ після ГІМ має суттєве значення для стратифікації ризику в гострій фазі ГІМ]. Відомо, що гіпоксія та ішемія є сильним стимулом продукції ВЕФР-А [40]. Запалення є ще одним важливим фактором активації рівня ВЕФР-А в плазмі крові хворих на ГІМ [44]. Поряд з цим, є декілька клініко-експериментальних досліджень, які свідчать про підвищення синтезу ВЕФР-А при механічному розтягненні кардіоміоцитів,

збільшенню діастолічного тиску в ЛШ [81,82,132] та розмірів камер серця, що ми спостерігали в нашому дослідженні.

У подальшому ми вели спостереження за хворими та фіксували розвиток несприятливих подій (смерть/ГІМ/декомпенсація СН/госпіталізація). Для виявлення зв'язку між характером перебігу захворювання та поліморфними варіантами гена ВЕФР-А побудовано кумулятивні криві Каплан – Мейєра, які демонструють, що пацієнти з генотипом GG гена ВЕФР-А мали нижчу кумуляцію комбінованої кінцевої точки у порівнянні з GC+CC генотипами через 12 місяців спостереження (F-Крит. Кокса, $p = 0,036$).

Для оцінки сукупного впливу досліджуваних факторів (клініко-анамнестичні показники, глюкоза крові натще, рівень ВЕФР, тропоніну, локалізації ГІМ, ліпідний спектр, спадковості, ураження коронарного русла, генотип ВЕФР) на розвиток несприятливих подій у хворих ГІМеСТ впродовж 12 місяців спостереження проведено уні- та мультіваріативний логістичний аналіз. Уніваріативний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що рівень ВЕФР-А в поєднанні з його генотипами GC+CC, рівень тропоніну I, ускладнений перебіг гострого періоду ГІМ та його передня локалізація є незалежними предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження ($\chi^2=32,140$, $p<0,0001$).

Наші дані співпадають з низкою досліджень, в яких показано, що алель С (генотипи GC+CC) асоціюється зі зниженою концентрацією цитокіна в сироватці крові при хронічній серцевій недостатності [128], ІХС [128] та АГ [79]. Ми спостерігали достовірно вищі показники рівня досліджуваного біомаркера в групі GG в гострий період (на 5-7 день) захворювання. Через 12 місяців власники поліморфного генотипу GC+CC мають достовірно вищу концентрацію ВЕФР-А в сироватці крові. При аналізі факторів ризику у нашій групі хворих було встановлено, що стабільна стенокардія, що передувала розвитку ГІМ, зустрічалась достовірно частіше в GC+CC групі.

Наші дані співпадають з даними інших досліджень, так Han X. та співавт. (2015), виявили, що наявність С алелю поліморфного G634C гена ВЕФР-А (rs

2010963) асоційовано з виникненням ІХС (ВШ = 1,54, 95% ДІ = 1,07-2,22), при генотипі СС ризик виникнення ІХС збільшується в 2,44 рази [54]. Lei Li та співавт. (2016) також підтверджують зв'язок поліморфізму rs2010963 (G634C) з розвитком ІХС. Суб'єкти, з варіантами генотипів (CG/GG), мали знижений ризик розвитку ІХС в порівнянні з генотипом СС (ВШ = 0,78, 95% ДІ = 0,62-0,99, ($P = 0,049$) [83].

Petrovic D. та співав. (2007) виявили, що генотип СС може бути фактором ризику розвитку ГІМ у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в порівнянні з CG/GG генотипами (17,5 проти 9,2%, $p = 0,019$) [103]. В нашому дослідженні у групі носіїв GC+CC була більш висока частота ЦД 27,7% проти 21,4%, але ці відмінності не були статистично достовірними. Наявність ЦД, вірогідно через недостатню кількість обстежених, достовірно не впливала на перебіг захворювання при 6-місячному періоді спостереження.

Ймовірно, що окремі генотипи гена ВЕФР-А можуть бути причиною низької концентрації цитокіна в сироватці крові, та, в свою чергу, порушень колатерального та мікроциркуляторного русла в зоні ішемії міокарда і, як наслідок, збільшення зони некрозу. Таким чином, поліморфізм гена ВЕФР 634 (G/C) потенційно розглядається як маркер несприятливого клінічного перебігу ГІМ. Отримані результати проведеного дослідження показують, що комбінація генетичного тестування з традиційними факторами ризику може значно підвищити точність прогнозування, персоніфікувати терапевтичні схеми лікування.

Залишається відкритим питання щодо вибору між антиагрегантом із групи тієнопіридинів - клопідогрелем та сучасним представником класу блокаторів P2Y₁₂ - тикагрелором, в комбінації з ацетилсаліциловою кислотою (АСК). Як тикагрелору так і клопідогрелю притаманні виражені антитромбоцитарні властивості, однак, у дослідженні PLATO показано, що тикагрелор у порівнянні з клопідогрелем покращує виживання та знижує ризик тромбозу стенту у пацієнтів з гострим коронарним синдромом (ГКС). У складі дослідження PLATO проводилось дослідження SCAAR (Swedish Coronary Angiography and Angioplasty

Registry), в якому лікування тикагрелором не показало переваги над клопідогрелем у пацієнтів з ГКС після ЧКВ [106].

В нашому дослідженні встановлено зв'язок ефективності антиагрегантних препаратів залежно від поліморфних варіантів G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Так, пацієнти з GG-генотипом, які отримували тикагрелор, протягом періоду спостереження мали меншу частоту несприятливих подій (10,8%) в порівнянні з пацієнтами які приймали клопідогрель (15,2%), що не мало достовірних відмінностей ($p=0,588$). На фоні прийому тикагрелору відбулося зниження маркера серцевої недостатності НТ-проМНУТ та покращення толерантності до фізичного навантаження під час проведення Т6ХХ. У групі хворих носіїв алелю С (GC+CC), які отримували тикагрелор, за 6 місяців було зафіксовано 6 (15,4%) кінцевих точок, з яких 4 випадки (10,5%) повторних госпіталізацій та 2 смертельних випадки (5,26%). В той час, у підгрупі хворих, які отримували клопідогрель, кількість несприятливих подій протягом періоду спостереження виявилась вірогідно вищою, та склала 14 (51,8%) ($p=0,005$).

Аналізуючи групу хворих, що досягли кінцевої точки, ми виявили достовірні відмінності в порівнянні з показниками без ускладнень: ФВЛШ – була достовірно нижчою ($p=0,002$), показник діастолічної дисфункції E/E' був вище ($p=0,007$), кліренс креатиніну був достовірно нижче ($p=0,018$). Рівень ВЕФР-А був достовірно нижчий, у тій же групі спостерігалась більша частота зустрічаємості генотипу поліморфізму 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($p=0,035$). Для оцінки факторів ризику, що впливають на досягнення сукупної кінцевої точки, протягом 12 місяців було проведено регресійний логістичний аналіз. Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз предикторів комбінованої кінцевої точки показав, що наявність генотипу 634GC+634CC гена ВЕФР-А ($p=0,0465$) в поєднанні зі зниженою фракцією викиду ЛШ ($<50,60\%$) ($p=0,0096$) та призначення клопідогрелю в таких пацієнтів ($p=0,044$) є предикторами несприятливого перебігу хвороби протягом 12 місяців спостереження. Таким чином, призначення тикагрелору знижувало ризик несприятливих серцево-судинних подій.

Отримані дані підтверджуються в реєстрі SWEDHEART – пацієнти, що отримували тикагрелор при виписці зі стаціонару, в порівнянні з клопідогрелем, мали нижчу частоту композитної точки, смерті, інфаркту міокарда, або інсульту [113]. Дані мета аналізу, який проведено Fan G.B. et al., 2019, також підтвердили, що тикагрелор достовірно знижав частоту виникнення серцево-судинної смерті та рестенозу стента, що відбувалось завдяки пригніченню агрегації тромбоцитів [41].

ВИСНОВКИ

1. У дисертаційній роботі представлено нове вирішення одного з актуальних питань сучасної кардіології – прогнозування несприятливого перебігу ГІМеСТ та підвищення ефективності лікування з урахуванням генетичних особливостей з використанням біомаркера – ВЕФР-А.
2. Прогностичне значення має побудована мультифакторна модель виникнення несприятливих подій, до якої увійшли концентрація ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та наявність ускладнень в гострий період хвороби, що дозволяє прогнозувати несприятливий перебіг хвороби (чутливість 80 % та специфічність – 73,8 %).
3. У хворих з ГІМеСТ розподіл генотипів поліморфізму гена G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) мав наступну частоту зустрічаємості: GG– 51,9%, GC– 47,4%, CC– 0,7%. У групі генотипу GG концентрація ВЕФР-А достовірно перевищувала цей показник носіїв GC+CC генотипів, та склала 314,01 [159,94–627,66] пг/мл проти 221,28 [77,58–440,82] пг/мл, ($p=0,045$). В гострий період захворювання у носіїв GC+CC виявлено раннє ремоделювання ЛШ.
4. У пацієнтів, що перенесли ГІМеСТ, які є носіями алелю С (GC+CC) генетичного поліморфізму G634C (rs 2010963), встановлено більш тяжкий перебіг захворювання. Протягом року спостереження у зазначеній групі хворих частіше спостерігалось досягнення комбінованої кінцевої точки (F-Крит. Кокса, $p=0,036$).
5. Категорією хворих дуже високого ризику несприятливого перебігу хвороби є пацієнти зі зниженим рівнем ВЕФР-А, високим рівнем тропоніну І, ускладненим перебігом гострого періоду ІМ ($p<0,0001$).
6. Використання тікагрелору у носіїв алелю С поліморфного G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А, при проведенні ПАТТ протягом року спостереження, знижує частоту виникнення несприятливих серцево-судинних подій з 51,8% до 15,4% ($p=0,002$) у порівнянні з пацієнтами, які отримували клопідогрель. У пацієнтів з генотипом GG відмінностей при порівнянні досліджуваних препаратів не встановлено.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для підвищення точності прогнозування та попередження несприятливих подій у пацієнтів з ГІМеСТ доцільно використовувати розроблену модель з визначенням рівня ВЕФР-А, Хс ЛПНЩ та наявності ускладнень в гострий період захворювання.
2. Для визначання найбільш уразливих пацієнтів з ГІМеСТ рекомендовано визначати генотип поліморфного локусу G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А. Групу дуже високого ризику становлять носії С алелю (GC+CC)
3. З метою зменшення частоти серцево-судинних ускладнень після перенесеного ГІМеСТ у пацієнтів з генотипом GC+CC гена ВЕФР-А при проведенні ПАТТ доцільно віддавати перевагу призначенню тикагрелору в дозі 90 мг 2 рази на добу.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Гаврилова НЕ, Метельская ВА, Перова НВ, Яровая ЕБ, Бойцов СА, Мазаев ВП. Выбор метода количественной оценки поражения коронарных артерий на основе сравнительного анализа ангиографических шкал. Российский кардиологический журнал. 2014;6 (110):24–9.
2. Груздева ОВ, Акбашева ОЕ, Учасова ЕГ, Дылева ЮА, Федорова НВ, Каретникова ВН, и др. Клинико-лабораторное значение стимулирующего фактора роста в стратификации риска у пациентов с инфарктом миокарда. Лабораторная диагностика. 2017;(10 Спецвыпуск):19-22.
3. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, редактори. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема; Нац. акад. мед. наук України, Держ. установа «Нац. наук. центр «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска». Київ : ДУ «ННЦ «Ін-т кардіології ім. М. Д. Стражеска»; 2014. 279 с.
4. Коваленко ВМ, Корнацький ВМ, Манойленко ТС, та ін. Динаміка стану здоров'я народу України та регіональні особливості: Аналітично-статистичний посібник НАМН України. Київ;2012. 211 с.
5. Коваленко ВМ, Кучменко ОБ, Мхітарян ЛС. Роль одиночних нуклеотидних поліморфізмів та мікроРНК у патогенезі захворювань серцево-судинної системи. Журнал НАМН України. 2014;20(1):62-73.
6. Коваль СМ, Мисниченко ОВ, Снігурська ІО, Висоцька ОВ, Циганков ОІ, Корнейчук ІА, Пенькова МЮ. Активатори ангіогенезу і серцево-судинні захворювання. Результати вивчення рівнів васкулоендотеліального фактора росту та ангіопоетину-2 в крові у хворих на гіпертонічну хворобу. Артериальная гипертензия. 2016;(6):51-6. doi:10.22141/2224-1485.6.50.2016.89774
7. Копица НП, Кутя ИН, Вишневская ИР. Роль васкулоэндотелиального фактора роста-А при остром инфаркте миокарда. Кардиология: от науки к практике. 2018; (2):31-47. doi: 10.30702/card:sp.2018.06.031/s3

8. Копица НП, Кутя ИН, Вишневская ИР. Патогенетические механизмы развития рестеноза стентированных коронарных артерий и роль васкулоэндотелиального фактора роста А. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2019;(3):14-21. doi: 10.31928/2305-3127-2019.3.1421
9. Копица МП, Кутя ІМ. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих гострим інфарктом міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;2:40-5. doi: 10.30978/UTJ2018-2-40
10. Копица МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115
11. Копица МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ, Родіонова ЮВ, Петеньова ЛЛ. Ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2020; (4)16-24 doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-16>.
12. Копица МП, Кутя ІМ, Петюніна ОВ, Вишневська ІР. Рівень васкулоендотеліального фактору росту-А при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST залежно від медіанного рівню. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 178.
13. Копица МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. World Science. 2018;(8):11-17. doi: 10.31435/tsglobal_ws/30082018/6061
14. Копица МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль васкулоендотеліального фактора росту А в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду

спостереження. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;(2):18–27. doi: 10.31928/2305-3127-2020.2.1827

15. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом 6-місячного періоду спостереження. В: The 5 th International scientific and practical conference «SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS»; 2020 Apr.12-14; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv;2020. с.128-129.

16. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ. Рівень біомаркера ВЕФР –А та поліморфізм G634C гена ВЕФР –А (rs 2010963) у хворих гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;25(Дод. 1). с.88-89.

17. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А в прогнозуванні розвитку багатосудинного ураження коронарних артерій у хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26 (Дод. 1). с. 101-102.

18. Кутя ІМ. Ефективність антиагрегантної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання. Клінічна та профілактична медицина. 2020;2(12):110-119. doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.07

19. Кутя ІМ, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегменту ST. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 32.

20. Кутя ІМ, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Значение васкулоэндотелиального фактора роста-А в поражении коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих

вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки. 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 20

21. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, Гільова ЯВ, Кобець АВ, Петюнінв ОВ, винахідники; Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ. Патент України на корисну модель № 143779 від 10.08.2020, МПК (2006), G01N33/50 (2006.01), A61K 31/00 A61P 9/00. Бюл 15.

22. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А та поліморфізму його гена в прогнозуванні розвитку несприятливих подій у хворих гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. В: Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2019 лист. 29; Харків, Україна. Харків;2019. с. 47.

23. Кутя І М, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Вишневська ІР, та ін. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм гена ВЕФР-А(RS 2010963) у хворих на інфаркт міокарда в гострий та віддалений періоди. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.135

24. Кутя ІМ, Копиця МП, Титаренко Н, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, винахідники; Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Патент № 132218 від 11.02.2019, МПК: (2018.01), A61B 10/00, C12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48 (2006.01). Бюл. № 3.

25. Сиволоб АВ, Рушковський СР, Кир'яченко СС. Генетична структура популяції. Закон Харді – Вайнберга. Генетика. К: Видавничо-поліграфічний центр «Київський університет»;2008: 253-257.

26. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST» : наказ МОЗ України № 455 від 02.07.2014.
URL:http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2014_455_GKS/2014_455%20YKPMD_GKS.pdf
27. Al-Habboubi HH, Sater MS, Almawi AW, Al-Khateeb GM, Almawi WY. Contribution of VEGF polymorphisms to variation in VEGF serum levels in a healthy population. *Eur Cytokine Netw.* 2011;22(3):154-8. doi: 10.1684/ecn.2011.0289
28. Bagyura Z, Kiss L, Berta B, Berta B, Szeplaki G, Lux A, et al. Association between VEGF Gene Polymorphisms and In-Stent Restenosis after Coronary Intervention Treated with Bare Metal Stent. *Dis Markers.* 2017;7:9548–9612. doi: 10.1155/2017/9548612
29. Banai S, Jaklitsch MT, Shou M, Lazarous DF, Scheinowitz M, Biro S, et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs. *Circulation.* 1994;89:2183–9.
30. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, Steg PG, Storey RF, Jensen EC, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2015;372(19):1791–1800. doi: 10.1056/NEJMoa1500857
31. Bräsen JH, Kivelä A, Röser K, Rissanen TT, Niemi M, Luft FC, et al. Angiogenesis, vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor-BB expression, iron deposition, and oxidation-specific epitopes in stented human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(11):1720-6. doi: 10.1161/hq1101.098230
32. Burchfield JS, Xie M, Hill JA. Pathological ventricular remodeling. *Circulation.* 2013;128(4):388–400.
33. Castilla MA, Caramelo C, Gazapo RM, Martin O, Gonzalez-Pacheco FR, Tejedor A, et al. Role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in endothelial cell protection against cytotoxic agents. *Life Sci.* 2000;67(9):1003-13. doi: 10.1016/s0024-3205(00)00693-7

34. Cannon CP, Harrington RA, James S, Ardissino D, Becker RC, Emanuelsson H, et al.; PLATelet inhibition and patient Outcomes Investigators. Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet*. 2010;375(9711):283-93. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62191-7
35. Cesari F, Marcucci R, Gori AM, Caporale R, Fanelli A, Casola G, et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients. Insights from the AMI-Florence 2 Study. *Thromb Haemost*. 2013;109(5):846-53. doi: 10.1160/TH12-09-0709
36. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP, Xie JX, Pan HC, Peto R, et al; COMMIT (Clopidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1607-21. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67660-X
37. Cheng G, Chang FJ, Wang Y, You PH, Chen HC, Han WQ, et al. Factors Influencing Stent Restenosis After Percutaneous Coronary Intervention in Patients with Coronary Heart Disease: A Clinical Trial Based on 1-Year Follow-Up. *Med Sci Monit*. 2019;25:240-247. doi: 10.12659/MSM.908692
38. Cosentino N, Campodonico J, Faggiano P, De Metrio M, Rubino M, Milazzo V, et al. A new score based on the PEGASUS-TIMI 54 criteria for risk stratification of patients with acute myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2019;278:1-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.11.142
39. Douvaras P, Antonatos DG, Kekou K, Patsilidakos S, Chouliaras G, Christou A, et al. Association of VEGF gene polymorphisms with the development of heart failure in patients after myocardial infarction. *Cardiology*. 2009;114(1):11-8. doi: 10.1159/000210189
40. Ebrahimian TG, Tamarat R, Clergue M, Duriez M, Levy BI, Silvestre JS. Dual effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on angiogenesis in type 1 diabetic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(1):65–70.

41. Fan ZG, Zhang WL, Xu B, Ji J, Tian NL, He SH. Comparisons between ticagrelor and clopidogrel following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a comprehensive meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:719-30. doi: 10.2147/DDDT.S196535
42. Ferrara N. Molecular and biological properties of VEGF. *J. Mol. Med.* 1999;77:527-43.
43. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr. Rev.* 1997;18:4–10. doi: 10.1210/edrv.18.1.0287
44. Ferroni P, Della-Morte D, Palmirotta R, Rundek T, Guadagni F, Roselli M. Angiogenesis and hypertension: the dual role of anti-hypertensive and anti-angiogenic therapies. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012;10(4):479–93.
45. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats A, Gibbs J, Underwood S, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J.* 2001;22:228–36. doi: 10.1053/euhj.2000.2289
46. Fraccarollo D, Galuppo P, Bauersachs J. Novel therapeutic approaches to post-infarction remodeling. *Cardiovascular research.* 2012;94(2):293–303.
47. Freynhofer MK, Iliev L, Bruno V, Rohla M, Egger F, Weiss TW, et al. Platelet turnover predicts outcome after coronary intervention. *Thromb Haemost.* 2017;117(5):923-933. doi: 10.1160/TH16-10-0785
48. Gale CP, Allan V, Cattle BA, Hall AS, West RM, Timmis A, et al. Trends in hospital treatments, including revascularisation, following acute myocardial infarction, 2003-2010: a multilevel and relative survival analysis for the National Institute for Cardiovascular Outcomes Research (NICOR). *Heart.* 2014;100(7):582–589.
49. Garcia R, Bouleti C, Sirol M, Logeart D, Monnot C, Ardidie-Robouant 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. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.02.067
50. Giezen van JJ, Sidaway J, Glaves P, Kirk I, Björkman JA. Ticagrelor inhibits adenosine uptake in vitro and enhances adenosine-mediated hyperemia responses in a

- canine model. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2012;17(2):164-72. doi: 10.1177/1074248411410883
51. Goto S, Huang CH, Park SJ, Emanuelsson H, Kimura T. Ticagrelor vs clopidogrel in Japanese, Korean and Taiwanese patients with acute coronary syndrome – randomized, double-blind, phase III PHILO study. *Circ J.* 2015;79:2452–60.
 52. Hagikura K, Fukuda N, Yokoyama S, Yuxin L, Kusumi Y, Matsumoto T, et al. Low invasive angiogenic therapy for myocardial infarction by retrograde transplantation of mononuclear cells expressing the VEGF gene. *Int J Cardiol.* 2010;142:56– 64.
 53. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(23):2999-3054. doi: 10.1093/eurheartj/ehr236
 54. Han X, Liu L, Niu J, Yang J, Zhang Z. Association between VEGF polymorphisms (936c/t, -460t/c and -634g/c) with haplotypes and coronary heart disease susceptibility. *Int J Clin-Exp Pathol.* 2015;8(1):922-7.
 55. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML; CAPTURE (c7E3 Anti-Platelet Therapy in Unstable REfractory angina) Investigators: Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation.* 2003;107:524-30.
 56. Held C, Asenblad N, Bassand JP, Becker RC, Cannon CP, Claeys MJ, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: results from the PLATO (Platelet Inhibition and Patient Outcomes) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(6):672-84. doi: 10.1016/j.jacc.2010.10.029
 57. Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, Simons M, et al. Intracoronary administration of recombinant human vascular endothelial growth

- factor to patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 2001;142(5):872-880. doi: 10.1067/mhj.2001.118471
58. Hojo Y, Ikeda U, Zhu Y, Okada M, Ueno S, Arakawa H, et al. Expression of vascular endothelial growth factor in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:968–73.
59. Husted S, Storey RF, Harrington RA, Emanuelsson H, Cannon CP. Changes in inflammatory biomarkers in patients treated with ticagrelor or clopidogrel. *Clin Cardiol*. 2010;33(4):206-12. doi: 10.1002/clc.20732
60. Hutter R, Carrick FE, Valdiviezo C, Wolinsky C, Rudge JS, Wiegand SJ, et al. Vascular endothelial growth factor regulates reendothelialization and neointima formation in a mouse model of arterial injury. *Circulation*. 2004;110(16):2430-5. doi: 10.1161/01.CIR.0000145120.37891.8A
61. Huttin O, Coiro S, Selton-Suty C, Juillière Y, Donal E, Magne J, et al. Prediction of Left Ventricular Remodeling after a Myocardial Infarction: Role of Myocardial Deformation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168349. doi: 10.1371/journal.pone.0168349
62. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, 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):119-77. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393
63. Ibrahim H, Schutt RC, Hannawi B, DeLao T, Barker CM, Kleiman NS. Association of immature platelets with adverse cardiovascular outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(20):2122-9. doi: 10.1016/j.jacc.2014.06.1210
64. Iraqi W, Rossignol P, Angioi M, Fay R, Nuee J, Ketelslegers JM, et al. Extracellular cardiac matrix biomarkers in patients with acute myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure: insights from the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study

- (EPHESUS) study. *Circulation*. 2009;119(18):2471–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.809194
65. Kang HJ, Clare RM, Gao R, Held C, Himmelmann A, James SK, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Asian patients with acute coronary syndrome: A retrospective analysis from the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) Trial. *Am Heart J*. 2015;169(6):899–905.e1. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.015
 66. Katsaros KM, Kastl SP, Krychtiuk KA. An increase of VEGF plasma levels is associated with restenosis of drug-eluting stents. *EuroIntervention*. 2014;10(2):224–30. doi: 10.4244/EIJV10I2A36
 67. Kellum JA; WORK GROUP. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1). doi:10.1038/kisup.2012.1
 68. Kobayashi K, Maeda K, Takefuji M, Kikuchi R, Morishita Y, Hirashima M, Murohara T. Dynamics of angiogenesis in ischemic areas of the infarcted heart. *Scientific RepoRts*. 2017;7:7156. doi:10.1038/s41598-017-07524
 69. Kopytsya MP, Kutya IM, Storozhenko TY. Vascular endothelial growth factor-A and polymorphism of G634C gene in patients with myocardial infarction in acute and distant periods. In: *Biological markers in fundamental and clinical medicine: collection of abstracts*; 2018 Oct. 31 – Nov. 02; Prague, Czech Republic. Prague;2018;2(2):62.
 70. Kopytsa MP, Rodionova J, Kutya IN, Hilova Y, Petyunina O. The VEGF-A gene polymorphism in prognosis of outcomes in patients with STEMI. In: *Abstracts ESC Congress*; 2020 Aug. 29 - Sept. 1. *Eur Heart J*. 2020;41(Suppl 1).
 71. Korybalska K, Ruykovski R, Luczak J, Czepulis N, Kaprinski K, Witkowski J. The role of purinergic p2y12 receptor blockers on the angiogenic properties of endothelial cells: an in vitro study. *J Physiol Pharmacol*. 2018;69(4). doi: 10.26402/jpp.2018.4.06
 72. Kranz A, Rau C, Kochs M, Waltenberger J. Elevation of vascular endothelial growth factor-A serum levels following acute myocardial infarction. Evidence for its origin and functional significance. *J Mol Cell Cardiol*. 2000;32:65–72.
 73. Kucukardali Y, Aydogdu S, Ozmen N, Yonem A, Solmazgul E, Ozyurt M, et al. The relationship between severity of coronary artery disease and plasma level of

vascular endothelial growth factor. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2008; 9(2):66-70. doi: 10.1016/j.carrev.2007.11.005

74. Kutia IM, Kopytsya MP, Hilova YaV, Petyunina OV, Berezin AE. The predictive value of vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism for clinical outcomes among acute ST-segment elevation myocardial infarction patients: A single center prospective study. *Biomedical Research and Therapy.* 2020;7(5):3744-59. doi : 10.15419/bmrat.v7i5.602

75. Kutia IM, Kopytsya MP, Hilova YV, Petyunina OV, Berezin AE. The vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism predicts clinical outcomes among acute ST-segment elevation myocardial infarction patients. *Pharmacophores.* 2020;11(1):100-14.

76. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova IV, Berezin AE. The role of single-nucleotide G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction in the short- and long-term period. In: *Heart Failure 2020, 7th World Congress on Acute Heart Failure; 2020 May 23-26. Spain, Barcelona. European Journal of Heart Failure.* 2020; 22 (Suppl. S1):271, P1473.

77. Kutya I, Rodionova I, Hilova Y, Kopytsya M. The interrelation between VEGF-A level and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. В: *Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»;* 2020 трав. 22; Харків, Україна. Харків;2020. с.62

78. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16(3):233–71. doi: 10.1093/ehjci/jev014

79. Lacchini R, Luizon MR, Gasparini S, Ferreira-Sae MS, Schreiber R, Nadruz W, Tanus-Santos JE. Effect of Genetic Polymorphisms of Vascular Endothelial Growth

- Factor on Left Ventricular Hypertrophy in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol.* 2014;113:491e496. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.10.034
80. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation.* 2011;124(23):e574-651. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ba622
 81. Leychenko A, Konorev E, Jijiwa M, Matter M. Stretch-Induced Hypertrophy Activates NFkB-Mediated VEGF Secretion in Adult Cardiomyocytes. *PLoS ONE.* 2011;6(12):e29055. doi: 10.1371/journal.pone.0029055
 82. Li J, Hampton T, Morgan J P, Simons M. Stretch-induced VEGF expression in the heart. *J Clin Invest.* 1997;100(1): 18–24. doi: 10.1172/JCI119510
 83. Li L, Pan Y, Zhang D. Association of Genetic Polymorphisms on Vascular Endothelial Growth Factor and its Receptor Genes with Susceptibility to Coronary Heart Disease. *Med Sci Monit.* 2016;22:31–40. doi: 10.12659/MSM.895163
 84. Li P, Kondo T, Numaguchi Y, Kobayashi K, Aoki M, Inoue N, et al. Role of bradykinin, nitric oxide, and angiotensin II type 2 receptor in imidapril-induced angiogenesis. *Hypertension.* 2008;51(2):252–58.
 85. Lichtenauer M, Jirak P, Wernly B, Paar V, Rohm I, Jung C, et al. A comparative analysis of novel cardiovascular biomarkers in patients with chronic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2017;44:31-8. doi: 10.1016/j.ejim.2017.05.027
 86. Linden MD, Jackson DE. Platelets: pleiotropic roles in atherogenesis and atherothrombosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42:1762–6.
 87. Lupyn J, Sanders-van Wijk S, Januzzi JL, de Antonio M, Gaggind HK, Pfisterer M, et al. Prediction of survival and magnitude of reverse remodeling using the ST2-R2 score in heart failure: A multicenter study. *Int J Card.* 2016;204:242–7. doi: 10.1053/euhj.2000.2289
 88. Manginas A, Tsiavou A, Chaidaroglou A, Giamouzis G, Degiannis D, Panagiotakos D, Cokkinos DV. Inflammatory cytokine gene variants in coronary artery

- disease patients in Greece. *Coron Artery Dis.* 2008;19(8):575-82. doi: 10.1097/MCA.0b013e32831286e8
89. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* 1985;28(7):412–9.
 90. Matsudaira K, Maeda K, Okumura N, Yoshikawa D, Morita Y, Mitsuhashi H, et al.; Nagoya Acute Myocardial Infarction Study (NAMIS) Group. Impact of low levels of vascular endothelial growth factor after myocardial infarction on 6-month clinical outcome. Results from the Nagoya Acute Myocardial Infarction Study. *Circ J.* 2012;76(6):1509-16. doi: 10.1253/circj.cj-11-1127
 91. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med.* 2011;124(1):40–7.
 92. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, Shen L, Hockett RD, Brandt JT, et al. Cytochrome P450 genetic polymorphisms and the response to prasugrel: relationship to pharmacokinetic, pharmacodynamic, and clinical outcomes. *Circulation.* 2009;119(19):2553-60. doi: 10.1161/Circulationaha.109.851949
 93. Minicucci MF, Farah E, Fusco DR, Cogni AL, Azevedo PS, Okoshi K, et al. Infarct size as predictor of systolic functional recovery after myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(6):549-56. doi: 10.5935/abc.20140051
 94. Nia SK, Ziaee S, Boroumand MA, Anvari MS, Pourgholi L, Jalali A. The impact of vascular endothelial growth factor +405 C/G polymorphism on long-term outcome and severity of coronary artery disease. *J Clin Lab Anal.* 2017; 31(4): e22066. doi:10.1002/jcla.22066
 95. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update. *Eur Heart J.* 2014;35(42):2929. doi: 10.1093/eurheartj/ehu378
 96. Nicholls SJ. Using genetics to guide treatment and drug development in cardiovascular medicine: time to reveal the proof in the pudding. *Cardiovasc Res.* 2020;116(Issue 2):e30–e32. doi:10.1093/cvr/cvz284

97. Niu J, Han X, Qi H, Yin J, Zhang Z, Zhang Z. Correlation between vascular endothelial growth factor and long-term prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Exp Ther Med*. 2016;12(1):475-9. doi: 10.3892/etm.2016.3286
98. Nör JE, Christensen J, Mooney DJ, Polverini PJ. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-mediated angiogenesis is associated with enhanced endothelial cell survival and induction of Bcl-2 expression. *Am J Pathol*. 1999;154(2):375-84. doi: 10.1016/S0002-9440(10)65284-4
99. O'Connor RE, Bossaert L, Arntz HR, Brooks SC, Diercks D, Feitosa-Filho G, et al.; Acute Coronary Syndrome Chapter Collaborators. Part 9: Acute coronary syndromes: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science With Treatment Recommendations. *Circulation*. 2010;122(16 Suppl 2):S422-65. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.985549
100. Osadnik T, Strzelczyk JK, Reguia R, Bujak K, Fronczek M, Gonera M, et al. The relationships between polymorphisms in genes encoding the growth factors TGF- β 1, PDGFB, EGF, bFGF and VEGF-A and the restenosis process in patients with stable coronary artery disease treated with bare metal stent. *Plos one*. 2016; 11(3): e0150500. doi: 10.1371/journal.pone.0150500.e150500
101. 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;7:872–9.
102. Park SD, Lee MJ, Baek YS, Kwon SW, Shin SH, Woo SI, et al. Randomised trial to compare a protective effect of Clopidogrel Versus Ticagrelor on coronary Microvascular injury in ST-segment Elevation myocardial infarction (CV-TIME trial). *EuroIntervention*. 2016;12(8):e964-e971. doi: 10.4244/EIJV12I8A159
103. Petrovic D, Verhovc R, Globocnik PM, Osredkar J, Peterlin B. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes. *Cardiology*. 2007;107(4):291-5. doi: 10.1159/000099064
104. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment

of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129-2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128

105. Ramos C, Napolero P, Selas M, Freixo C, Viegas Crespo AM, Mota Carmo M, et al. Prognostic Value of VEGF in Patients Submitted to Percutaneous Coronary Intervention. *Dis Markers*. 2014;2014:135357. doi: 10.1155/2014/135357

106. Redfors B, Volz S, Angeras O, Haraldsson I, Ioanes D, Odenstedt J, et al. TCT-107 Ticagrelor is not superior to clopidogrel in patients with acute coronary syndrome—A report from SCAAR. *J Am Coll Cardiol*. 2016;68(18 Supplement):B43.

107. Reinhardt D, Sigusch HH, Hensse J, Tyagi SC, Korfer R, Figulla HR. Cardiac remodelling in end stage heart failure: upregulation of matrix metalloproteinase (MMP) irrespective of the underlying disease, and evidence for a direct inhibitory effect of ACE inhibitors on MMP. *Heart*. 2002;88:525–30.

108. Rodionova J, Kopytsya M, Kutia I, Tytarenko N, Buriakovska O. Vascular endothelial growth factor-a role in coronary arteries lesions in patients with acute myocardial infarction. In: Meeting Abstracts of 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastricht, Nederland. *Atherosclerosis*. 2019; 287:e162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.489

109. Rodionova J, Kutya IN, Kopytsa MP, Samburg Y, Tytarenko N, Shelest BA. VEGF-A gene polymorphism and VEGF-A level association with the development of heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: Meeting Abstract Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure; 2019 May 25-29; Athens Greece. *European Journal of Heart Failure*;21(Suppl. S1):451, P1790.

110. Rodionova I, Kutya I, Samburg Y. VEGF 6-month dynamics in dependance of the polymorphism of the gene (RS 2010963) in hypertensive patients with STEMI. In: Meeting Abstracts 29th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection of the European-Society-of-Hypertension (ESH), 2019 Jun 21-24; Milan, Italy. *J Hypertension*. 2019;37: E216-E216. doi: 10.1097/01.hjh.0000572780.18333.db

111. Rosengart TK. Angiogenesis gene therapy: phase I assessment of direct intramyocardial administration of an adenovirus vector expressing VEGF121 cDNA to individuals with clinically significant severe coronary artery disease. *Circulation*. 2009; 100:468–74.
112. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lypez-Sendyn JL, Montalescot G, Theroux P, et al.; CLARITY-TIMI 28 Investigators. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1179-89. doi: 10.1056/NEJMoa050522
113. Sahlen A, Varenhorst C, Lagerqvist B, Renlund H, Omerovic E, Erlinge D, et al. Outcomes in patients treated with ticagrelor or clopidogrel after acute myocardial infarction: experiences from SWEDEHEART registry. *Eur Heart J*. 2016;37(44):3335-42. doi: 10.1093/eurheartj/ehw284
114. Serebruany VL, Tomek A, Pya Y, Bekbossynova M, Kim MH. Inferiority of ticagrelor in the PHILO trial: play of chance in East Asians or nightmare confirmation of PLATO-USA? *Int J Cardiol*. 2016;215:372–6.
115. Shimokawahara H, Jougasaki M, Setoguchi M, Ichiki T, Sonoda M, Nuruki N, et al. Relationship between vascular endothelial growth factor and left ventricular dimension in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiol*. 2014;64(5):360-5. doi: 10.1016/j.jjcc.2014.02.017
116. Soeki T, Tamura Y, Shinohara H, Tanaka H, Bando K, Fukuda N. Serial changes in serum VEGF and HGF in patients with acute myocardial infarction. *Cardiology*. 2000;93(3):168-74. doi: 10.1159/000007022
117. Sutton JM, Scott CN. A prediction role for left ventricular dilatation post-MI? *Europ. Heart J*. 2002; 23:509-11.
118. Tang X, Li R, Jing Q, Wang Q, Liu P, Zhang P, Liu Y. Assessment of Ticagrelor Versus Clopidogrel Treatment in Patients With ST-elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016;68(2):115-20. doi: 10.1097/FJC.0000000000000390
119. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW,

Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28(13):1598-660. doi: 10.1093/eurheartj/ehm161

120. Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, et al.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2006;113(6):e85-151. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.171600

121. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD.; ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J*. 2019;40(3):237-69. doi: 10.1093/eurheartj/ehy462

122. Valgimigli M, Bueno H, Byrne RA, Collet JP, Costa F, Jeppsson A, et al.; ESC Scientific Document Group; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG); ESC National Cardiac Societies. 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2018;39(3):213-60. doi: 10.1093/eurheartj/ehx419

123. Vander MP, De Boer RA, White HL, Van der Steege G, Hall AS, Voors AA, van Veldhuisen DJ. The VEGF +405 CC promoter polymorphism is associated with an impaired prognosis in patients with chronic heart failure: a MERIT-HF substudy. *J Card Fail*. 2005;11(4):279-84.

124. Vysotska OV, Koval SM, Besspalov YuG, Pecherska AI, Lytvynova OM, Dyvak AM. Mathematical simulation of the structure of pulsed arterial pressure relations with vascular damage factors in patients with arterial hypertension. In: Waldemar Wyjck, Sergii Pavlov, Maksat Kalimoldayev, editors. *Information Technology in Medical Diagnostics II*. London: CRC Press; 2019. p.324.

125. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held CD, et al.; for the PLATO Investigators. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute

- Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361:1045-57. doi: 10.1056/NEJMoa0904327
126. Wang Y, Huang Q, Liu J, Wang Y, Zheng G, Lin L, et al. Vascular endothelial growth factor A polymorphisms are associated with increased risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(18):30539-51. doi: 10.18632/oncotarget.15546
127. Watson CJ, Webb NJ, Bottomley MJ, Brenchley PEC. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor (VEGF) gene: correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*. 2000;12(8):1232–5. doi: 10.1006/cyto.2000.0692
128. Wojakowski W, Maslankiewicz K, Ochala A, Wyderka R, Zuk-Popiolek I, Flak Z, et al. The pro- and anti-inflammatory markers in patients with acute myocardial infarction and chronic stable angina. *Int J Mol Med*. 2004;14(2):317-22.
129. Yin R, Feng J, Chen D, Wu H. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with angina pectoris and acute myocardial infarct. *Chin Med Sci J*. 2000;15:205-9.
130. Yusuf S, Mehta SR, Zhao F, Gersh BJ, Commerford PJ, Blumenthal M, Budaj A, Wittlinger T, Fox KA; Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events Trial Investigators. Early and late effects of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107(7):966-72. doi: 10.1161/01.cir.0000051362.96946.15
131. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, Chrolavicius S, Tognoni G, Fox KK; Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med*. 2001;345(7):494-502. doi: 10.1056/NEJMoa010746
132. Zheng W, Seftor EA, Meininger CJ, Hendrix MJ, Tomanek RJ. Mechanisms of coronary angiogenesis in response to stretch: role of VEGF and TGF-beta. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280(2):H909-17.

133. Zhao T, Zhao W, Chen Y, Ahokas RA, Sun Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-A: role on cardiac angiogenesis following myocardial infarction. *Microvasc Res.* 2010;80(2):188-94. doi: 10.1016/j.mvr.2010.03.014

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Копиця МП, Кутя ІМ. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих гострим інфарктом міокарда. Український терапевтичний журнал. 2018;2:40-45. doi: 10.30978/UTJ2018-2-40 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено асоціацію поліморфних генотипів з вмістом ВЕФР-А та структурними змінами лівого шлуночку, написано та оформлено статтю до друку).*
2. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ. Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих інфарктом міокарда в гострий та віддалений періоди. World science. 2018;8(36):11-17. doi: 10.31435/rsglobal_ws/30082018/6061 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з факторами серцево-судинного ризику, ускладненнями та динамікою структурно-функціональних параметрів міокарда ЛШ, написано та оформлено статтю до друку).*
3. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ. Роль однонуклеотидного поліморфізму G634C у хворих з гострим інфарктом міокарда в найближчий та віддалений періоди. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(1):115-124. doi: 10.26693/jmbs05.01.115 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) з характером перебігу післяінфарктного періоду протягом року спостереження, написано статтю).*

4. Копиця МП, Кутя ІМ, Гільова ЯВ, Родіонова ЮВ, Петеньова ЛЛ. Ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST. Український терапевтичний журнал. 2020;(№4):16-24. doi: <https://doi.org/10.30978/UTJ2020-4-16> *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, проведено формування електронної бази даних, статистичну обробку отриманих результатів, вивчено ефективність диференційованого підходу при виборі подвійної антитромбоцитарної терапії в залежності від поліморфізму G634C (rs 2010963) гена ВЕФР-А при ГІМ з елевацією сегмента ST, написано та оформлено статтю до друку).*

5. Копиця НП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія. 2020;(2):18-27. doi: 10.31928/2305-3127-2020.2.1827 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено прогностичну роль ВЕФР-А у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження, написано та оформлено статтю до друку).*

6. Кутя ІМ. Ефективність антиагрегантної терапії залежно від поліморфізму G634C гена ВЕФР-А при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після черезшкірного коронарного втручання. Клінічна та профілактична медицина. 2020;2(12):110-119. doi: 10.31612/2616-4868.2(12).2020.07 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено ефективність антитромбоцитарної терапії у хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST в залежності від поліморфізму G634C(rs 2010963) гена, написано та оформлено статтю до друку).*

7. Kutia IM, Kopytsya MP, Hilova YaV, Petyunina OV, Berezin AE. The predictive value of vascular endothelial growth factor-A gene polymorphism for clinical

outcomes among acute ST-segment elevation myocardial infarction patients: A single center prospective study. Biomedical Research and Therapy. 2020;7(5):3744-3759. doi : 10.15419/bmrat.v7i5.602 (**Web of Science**). *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено асоціацію поліморфних варіантів гена ВЕФР-А (G634C) та концентрацію ВЕФР-А з характером перебігу післяінфарктного періоду, розвитком ускладнень у віддалений період, написано статтю)*

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Копиця МП, Кутя ІМ, Петюніна ОВ, Вишневська ІР. Рівень васкулоедотеліального фактору роста-А при інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST залежно від медіанного рівню. В: Науково-практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та профілактики; 2018 квіт. 20; Харків, Україна. Харків;2018. с. 178. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

9. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ. Рівень біомаркера ВЕФР –А та поліморфізм G634C гена ВЕФР –А (rs 2010963) у хворих гострим інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST. В: XIX конгрес кардіологів України; 2018 верес. 26-28; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2018;(Дод. 1). с.88-89. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено рівень біомаркера залежно від поліморфізма гена та вплив на перебіг хвороби, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено написано та оформлено тези до друку).*

10. Кутя ІМ, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Дослідження алельного поліморфізму G634C гена ВЕФР-А (rs 2010963) у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з підйомом сегменту ST. В: Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок

молодих спеціалістів; 2018 травень 24; Харків, Україна. Харків;2018. с. 32. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, досліджено розповсюдженість поліморфізму гена ВЕФР-А у хворих, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

11. Kopytsya MP, Kutya IM, Storozhenko TY. Vascular endothelial growth factor-A and polymorphism of G634C gene in patients with myocardial infarction in acute and distant periods. In: Biological markers in fundamental and clinical medicine: collection of abstracts; 2018 Oct. 31 – Nov. 02; Prague, Czech Republic. Prague;2018;2(2):62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з виникненням несприятливих подій у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

12. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А в прогнозуванні розвитку багатосудинного ураження коронарних артерій у хворих на гострий ІМ з елевацією сегмента ST. В: XX конгрес кардіологів України; 2019 верес. 25-27; Київ, Україна. Український кардіологічний журнал. 2019;26(Дод. 1). с. 101-102. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено роль ВЕФР-А у розвитку багатосудинного ураження коронарних судин, написано тези).*

13. Кутя ІН, Кобець АВ, Родіонова ЮВ. Значение васкулоендотелиального фактора роста-А в поражении коронарных артерий у пациентов с острым инфарктом миокарда. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки. 2019 трав. 23; Харків, Україна. Харків;2019. с. 20. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, досліджено вплив ВЕФР-А на*

розвиток атеросклерозу коронарних судин, написано та оформлено тези до друку).

14. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ, Кобець АВ. Роль біомаркера ВЕФР-А та поліморфізму його гена в прогнозуванні розвитку несприятливих подій у хворих гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST. В: Медицина XXI століття. Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю; 2019 лист. 29; Харків, Україна. Харків;2019. с. 47. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, виявлено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з несприятливим перебігом ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

15. Кутя І М, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Титаренко НВ, Гільова ЯВ, Вишневська ІР, Кобець АВ, Бабічев ДП. Васкулоендотеліальний фактор росту-А та поліморфізм гена ВЕФР-А (RS 2010963) у хворих на інфаркт міокарда в гострий та віддалений періоди. В: Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку», присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої; 2019 квіт. 11-12; Харків, Україна. Харків;2019. с.135. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, розроблено, написано та оформлено тези до друку).*

16. Rodionova J, Kopytsya M, Kutia I, Tytarenko N, Buriakovska O. Vascular endothelial growth factor-a role in coronary arteries lesions in patients with acute myocardial infarction. In: Meeting Abstracts of 87th EAS Congress; 2019 May 26-29; Maastricht, Nederland. Atherosclerosis. 2019; 287: e162. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.489 *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

17. Rodionova J, Kutya IN, Kopytsa MP, Samburg Y, Tytarenko N, Shelest BA. VEGF-A gene polymorphism and VEGF-A level association with the development of heart failure in patients with ST-elevation myocardial infarction. In: Meeting Abstract Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure; 2019 May 25-29; Athens Greece. European Journal of Heart Failure;21(Suppl. S1):451, P1790. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив ВЕФР-А на ремоделювання ЛШ, написано та оформлено тези до друку).*

18. Rodionova I, Kutya I, Samburg, Y. VEGF 6-month dynamics in dependance of the polymorphism of the gene (RS 2010963) in hypertensive patients with STEMI. In: Meeting Abstracts 29th European Meeting of Hypertension and Cardiovascular Protection of the European-Society-of-Hypertension (ESH), 2019 Jun 21-24; Milan, Italy. J Hypertension. 2019;37: E216-E216. doi: 10.1097/01.hjh.0000572780.18333.db *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, вивчено асоціацію поліморфізму гена ВЕФР-А з артеріальним тиском у хворих на ГІМ, написано та оформлено тези до друку)*

19. Копиця МП, Кутя ІМ, Родіонова ЮВ, Гільова ЯВ. Прогностична роль ВЕФР-А у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт міокарда з елевацією сегменту ST протягом 6-місячного періоду спостереження. В: The 5 th International scientific and practical conference «SCIENCE, SOCIETY, EDUCATION: TOPICAL ISSUES AND DEVELOPMENT PROSPECTS»; 2020 Apr.12-14; Kharkiv, Ukraine. Kharkiv;2020. с.128-129. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, визначено роль ВЕФР-А пацієнтів з ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

20. Kopytsa MP, Rodionova J, Kutya IN, Hilova Y, Petyunina O. The VEGF-A gene polymorphism in prognosis of outcomes in patients with STEMI. In: Abstracts ESC Congress; 2020 Aug. 29-Sept. 1. Eur Heart J. 2020; 41(Suppl 1). *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено*

статистичну обробку отриманих результатів, вивчено вплив поліморфізму гена ВЕФР-А на прогноз після перенесеного ГІМ, написано та оформлено тези до друку).

21. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I, Berezin AE. The role of single-nucleotide G634C polymorphism of the VEGF-A gene in patients with acute myocardial infarction in the short- and long-term period. In: Heart Failure 2020, 7th World Congress on Acute Heart Failure; 2020 May 23-26. Spain, Barcelona. European Journal of Heart Failure. 2020; 22 (Suppl. S1):271, P1473. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, досліджено участь поліморфізму гена ВЕФР-А в несприятливому перебігу ГІМ, написано та оформлено тези до друку).*

22. Kutya I, Rodionova I, Hilova Y, Kopytsya M. The interrelation between VEGF-A level and left ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. В: Матеріали науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів, присвяченої дню науки «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення»; 2020 трав. 22; Харків, Україна. Харків;2020. с.62. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

23. Kutya IM, Kopytsya M, Hilova YV, Rodionova I Vascular endothelial growth factor e a genotype (VEGF-A gene polymorphism) as predictor for lipid profile changes in patients with acute myocardial infarction: Abstracts 88 EAS Congres; 2020 oct 4-7. Atherosclerosis J. 2020;(315) e108-e281. *(Здобувачем розроблено дизайн дослідження, створено електронну базу даних, проведено статистичну обробку отриманих результатів, написано та оформлено тези до друку).*

Наукові праці, які додатково відображають наукові результати дисертації:

24. Кутя ІМ, Копиця МП, Тітаренко Н, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, винахідники; Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на

гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST. Патент № 132218 від 11.02.2019, МПК: (2018.01), A61B 10/00, C12Q 1/68 (2018.01), G01N 33/48 (2006.01). Бюл.№ 3. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*


25. Кутя ІМ, Копиця МП, Родіонова ЮВ, Вишневська ІР, Гільова ЯВ, Кобець АВ, Петюнінв ОВ, винахідники; Спосіб терапії на підставі генетичних особливостей хворого при гострому інфаркті міокарда з елевацією сегмента ST після ЧКВ. Патент України на корисну модель № 143779 від 10.08.2020, МПК (2006), **G01N33/50** (2006.01), **A61K 31/00** A61P 9/00. Бюл 15. *(Здобувачем проведено збір матеріалу, його аналіз, подано заявку на корисну модель, оформлено патент).*

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались і обговорювались на наступних конференціях: Науково–практична конференція з міжнародною участю «Щорічні терапевтичні читання. Профілактика неінфекційних захворювань – пріоритет сучасної науки та практики» 20 квітня 2018р (м. Харків); Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Профілактична медицина сьогодні: внесок молодих спеціалістів» 24травня 2018р; XIX конгрес кардіологів України, 26-28 вересня 2018 р (Київ); Heart Failure 2019 - 6th World Congress on Acute Heart Failure 2019, (Greece, Athens); 87 EAS Congress Maastricht The Netherlands 26-29 May 2019 (Maastricht, Nederland); 29 th Europeanmeeting on hypertension and cardiovascular protection, 21-24 June 2019 (Milan, Italia); KSC Congress 2019 october 18-20 (Seoul, Korea) oral presentation; Науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Досягнення профілактичної медицини як основа збереження здоров'я і благополуччя», присвячена Дню науки, 23 травня 2019 р. (м. Харків); «Науково-практична конференція. Ювілейні терапевтичні читання. Клінічна та профілактична медицина: досвід та нові напрямки розвитку» присвячена 100-річчю від дня народження академіка Л. Т. Малої, 11-12 квітня

2019 року (м. Харків); XX Національний з'їзд кардіологів України, 25-27 вересня 2019 р. (м. Київ), Науково-практичної конференції молодих вчених за участю міжнародних спеціалістів «Сучасна медицина очима молоді: проблеми і перспективи вирішення» 22 травня 2020 (м. Харків); Heart Failure 2020 - 7th World Congress on Acute Heart Failure 2020, May 23-26 (Spain, Barcelona); ESC Congress 2020 (The Digital Experience), 29 August - 1 September, XXI конгрес кардіологів України, 21-25 вересня 2020 р (Київ); KSC Congress 2020 october 16-18 (Seoul, Korea).

ДОДАТОК Б

Акти впровадження


 "Затверджую"
 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 " 10 " 02 2019 р.
 АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST.» КПКВ 6561040 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
 Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В., Вишневська І.Р., Родіонова Ю.В.

3. Джерело інформації – Патент на корисну модель № 132218 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019 бюл. № 3.

4. Де і коли впроваджено: *ХНП ЛОР Львівського обласного центру радіаційного захисту населення*

5. Загальна кількість спостережень:

6. Результати застосування за період: з 06.02.19 по 10.02.2019

Кількість позитивних результатів

Кількість невизначених результатів

Кількість негативних результатів

7. Ефективність

впровадження: *Впровадження даного методу дозволяє виявляти пацієнтів високого ризику розвитку раннього рецидивування ІМІ та на ранніх етапах розпочати інтенсивне лікування що дуже ефективно впливає на розвиток серцевої недостатності в післяінфарктному періоді. Економічне обґрунтування впровадження пропонує спостереження за пацієнтами 3-6 місяців на рік*

8. Зауваження до пропозиції

Немає

" 10 " вересня 2019 р.

Анна Герасим
 (відповідальний за впровадження)
 Заст. директора
 ЛОСХ

Форма N ІВ-6
10.08.2004

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т.Малої НАМН України»

Організація, де використовують об'єкт
04528465 Ідентифікаційний код ЄДРПОУ

Акт про використання об'єкта права інтелектуальної власності « » 2020 р.

Назва і номер охоронного документа
Патент України № 143779 , 10.08.2020, бюл. № 15/2020

Назва об'єкта права інтелектуальної власності (винаходу, корисної моделі, промислового зразка, компонування інтегральних мікросхем, раціоналізаторської пропозиції)
СПОСІБ ТЕРАПІЇ НА ПІДСТАВІ ГЕНЕТИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ХВОРОГО ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST ПІСЛЯ ЧКВ

Технічний або інший об'єкт (виріб, технологія виробництва, процес організації виробництва тощо), в якому використана винахід, корисна модель, промисловий зразок, компонування ІМС або раціоналізаторську пропозицію)

Спосіб використаний в наукових дослідженнях у відділі профілактики та лікування невідкладних станів та опрацьований у клінічній практиці у відділенні реанімації та інтенсивної терапії.

Ефективність використання (скорочення строку перебування у стаціонарах, зниження інвалідності, летальності, покращення якості життя, підвищення точності та чутливості діагностики та інші медико-соціальні показники)

Використання способу у медичній практиці дозволяє забезпечити можливість простим та доступним способом підвищити ефективність лікування та запобігти розвитку несприятливих подій у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST на підставі вивчення вмісту рівня біомаркеру васкулоендотеліального фактору росту-А (ВЕФР-А) та поліморфізму G634C гена ВЕФР-А.

Дата початку використання 12.08.2020 р.

Керівник організації
або інша уповноважена особа
Директор
ДУ «НІТ ім. Л.Т.Малої НАМН України»



Фадєєнко Г.Д.

підпис

Члени комісії:

Зав. відділом профілактики та лікування невідкладних станів

Копиця М.П.

Зав. відділенням
реанімації та інтенсивної терапії.

Аболмасов О.М.

Фахівець з питань
інтелектуальної власності

Лерантович Е.Т.

З актом ознайомлено (винахідник(и), автор(и)): Кутя І.М. Кутя І.М.; Копиця М.П. Копиця М.П.; Гільова Я. В. Гільова Я. В.; Петюніна О.В. Петюніна О.В.; Родіонова Ю.В. Родіонова Ю.В.; Вишневська І.Р. Вишневська І.Р.; Кобець А.В. Кобець А.В.

дата .2020 р.

"Затверджую"

керівник закладу, в якому проведено
впровадження

" 22 " 02 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST.» КПКВ 6561040 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В., Вишнеvsька І.Р., Родіонова Ю.В.

3. Джерело інформації – Патент на корисну модель № 132218 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019 бюл. № 3.

4. Де і коли впроваджено: КНПТ Тернопільська
тесська лікарня "Тернопільської обласної ради" універс.

5. Загальна кількість спостережень:

6. Результати застосування за період:

з 18.04.2018 по 22.10.2018

Кількість позитивних результатів

55

Кількість невизначених результатів

1

Кількість негативних результатів

1

**7. Ефективність
впровадження:**

Даний спосіб прогнозування дозволяє виявляти пацієнтів високого ризику розвитку серцевої недостатності після перенесеного гострого інфаркта міокарда 79 на ранніх етапах розвитку захворювання направлено на покращення результату свого процесу експертною ефективність впровадження зростає вкотре при лікуванні 4562,64 т/рі

7. Зауваження пропозиції

немає

" 22 " 10 2019 р.

(відповідальний за впровадження)


 "Затверджую"
 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 "10.02.18" 2018 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Метод прогнозування раннього ремоделювання лівого шлуночку у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST.» КПКВ 6561020 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
 Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В.

3. Джерело інформації – Нововведення, стаття «Васкулоендотеліальний фактор росту А та поліморфізм G634C гена ВЕФР-А у хворих на гострий інфаркт міокарда». 2018. № 2, 44-49.

4. Де і коли впроваджено: Хмельницький обласний кардіологічний диспансер.

5. Загальна кількість спостережень:

46

6. Результати застосування за період:

з 20.02.18 по 28.09

Кількість позитивних результатів

39 (85%)

Кількість невизначених результатів

4 (9%)

Кількість негативних результатів

3 (6%)

7. Ефективність

впровадження: При використанні запропонованого методу здійснюється корекція терапії в гострий період інфаркту міокарда з підвищенням сегмента ST що дозволяло знизити ризик смертності міокарда в гострий період захворювання на 88%

7. Зауваження до пропозиції

Не має

"10" 10 2018 р.


 (відповідальний за впровадження)



керівник закладу, в якому проведено
впровадження

“ 15 ” квітня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST.» КПКВ 6561040 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В., Вишневська І.Р., Родіонова Ю.В.

3. Джерело інформації – Патент на корисну модель № 132218 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019 бюл. № 3.

4. Де і коли впроваджено: Коломацька ЦРЛ.

5. Загальна кількість спостережень: 49

6. Результати застосування за період:

з 10.05.19 по 11.06.19

Кількість позитивних результатів

46

Кількість невизначених результатів

2

Кількість негативних результатів

1

7. Ефективність

впровадження: Впровадження даного методу дозволяє
вчасно виявити ризики розвитку захворювання, а саме
напередити розвиток серцевої недостатності
у пацієнтів, що перенесли гострий інфаркт
міокарда.

7. Зауваження пропозиції

немає

“ 15 ” квітня 2019 р.

(відповідальний за впровадження)



“Затверджую”

Зеринік закладу, в якому проведено
впровадження

” травня 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST.» КПКВ 6561040 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В., Вишнеvsька І.Р., Родіонова Ю.В.

3. Джерело інформації – Патент на корисну модель № 132218 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019 бюл. № 3.

4. Де і коли впроваджено: КЗ „Чернівецький обласний кардіологічний диспансер“

5. Загальна кількість спостережень:

6. Результати застосування за період: з 13.02.2019 по 21.05.2019

Кількість позитивних результатів

80

Кількість невизначених результатів

1

Кількість негативних результатів

1

7. Ефективність

впровадження: Запропонований метод прогнозування дозволяє виявити пацієнтів високого ризику розвитку дисциплінального синдрому на ранніх стадіях розвитку захворювання, чималою на попередження цього процесу розвитку серцевої недостатності. Єдиний на впровадження цього методу єдиний в Україні на сьогодні 43626499 м.

8. Зауваження пропозиції

немає

” 21 ” травня 2019 р.

Гу
(відповідальний за впровадження)


 керівник закладу, в якому проведено
 впровадження
 " 17 " червень 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження:

«Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST.» КПКВ 6561040 (фундаментальна).

2. Ким і коли запропонований:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», 61039, м. Харків, пр. Л.Т. Малої 2-А, відділ профілактики та лікування невідкладних станів
Копиця М.П., Кутя І.М., Гільова Я.В., Петюніна О.В., Титаренко Н.В., Вишневська І.Р., Родіонова Ю.В.

3. Джерело інформації – Патент на корисну модель № 132218 «Спосіб прогнозування розвитку серцевої недостатності у хворих на гострий інфаркт міокарда з підйомом сегменту ST». Зареєстровано в Державному реєстрі патентів України на корисні моделі 11.02.2019 бюл. № 3.

4. Де і коли впроваджено:

ДУ « Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої АМН України», відділення кардіології, 74 інтенсивної терапії

5. Загальна кількість спостережень:

6. Результати застосування за період:

з 13.02.19 по 17.05.2019

Кількість позитивних результатів

28.

Кількість невизначених результатів

1

Кількість негативних результатів

1

7. Ефективність

впровадження:

Запропонована методика дозволяє виявляти пацієнтів високого ризику розвитку хронічного серцево-судинного захворювання після перенесеного гострого інфаркту міокарда. 74 пацієнтів становлять порівняльну групу вивчення на предмет попередження цього процесу та розвитку серцевої недостатності. Середній час спостереження за групою пацієнтів становить 7362,64 днів.

7. Зауваження та пропозиції

" 17 " червень 2019 р.


 (відповідальний за впровадження)