

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
і зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar, «Наукова періодика України» та РІНЦ
Національна академія медичних наук України • Асоціація кардіологів України

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



2/2017

ISSN 1608-635X

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

Засновник:
ДУ «Національний науковий центр
"Інститут кардіології імені академіка
М.Д. Стражеска" НАМН України»

Головний редактор: В. О. Шумаков (Київ)
Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков (Київ)
Відповідальний секретар: О. Й. Жарінов (Київ)

Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ), В. В. Братусь (Київ), І. М. Ємець (Київ), В. М. Коваленко (Київ),
В. М. Корнацький (Київ), В. В. Лазоришинець (Київ), М. І. Лутай (Київ), О. І. Мітченко (Київ),
О. Г. Несукай (Київ), В. З. Нетяженко (Київ), О. М. Пархоменко (Київ), Є. П. Свіщенко (Київ),
О. С. Сичов (Київ), Ю. М. Сіренко (Київ), І. П. Смирнова (Київ), Ю. М. Соколов (Київ),
Т. В. Талаєва (Київ), Б. М. Тодуров (Київ), М. К. Фуркало (Київ), В. Й. Целуйко (Харків)

Редакційна рада:

О. Я. Бабак (Харків), І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ), В. А. Візир (Запоріжжя),
В. І. Волков (Харків), Т. І. Гавриленко (Київ), О. С. Гавриш (Київ), В. К. Гринь (Донецьк),
І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), М. М. Долженко (Київ), Є. Ф. Заремба (Львів),
Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), О. А. Коваль (Дніпро), О. В. Коркушко (Київ),
О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб (Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів),
М. В. Рішко (Ужгород), Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця),
В. К. Ташук (Чернівці), М. Тендера (Катовіце), А. В. Токар (Київ), С. В. Федьків (Київ),
В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблчанський (Харків)

Редакція журналу

ДУ «Національний науковий центр "Інститут
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»
вул. Народного Ополчення, 5
м. Київ, Україна, 03680 МСП

Відповідальний секретар:
О. Й. Жарінов (тел. +38 (044) 291-61-30)

Випусковий редактор:
І. М. Чубко (iryana.chubko@gmail.com)

www.ukrcardio.org

Видавець

ТОВ «Четверта хвиля»
просп. В. Лобановського, 119, оф. 213
03039, м. Київ
Тел.: (44) 221-13-82
Факс: (44) 501-68-24
E-mail: 4w@4w.com.ua
www.4w.com.ua

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження / Original articles

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

- Факторы, влияющие на функцию левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST после ургентного первичного перкутанного коронарного вмешательства (данные годичного наблюдения) **15** Factors affecting left ventricular function in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation after successful primary percutaneous coronary intervention (the 1-year follow-up data)
Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.G. Terentyev, I.V. Tarapon, V.Yu. Kobyljak, A.S. Krivchun, S.G. Gerasymchuk, N.O. Kholodii, N.P. Levchuk

Цель работы – оценить функцию левого желудочка в отдаленный период (через 1 год) после проведения первичного перкутанного коронарного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST в зависимости от электрокардиографических и ангиографических показателей, определенных во время процедуры, а также от дополнения стандартного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) внутрикоронарной тромбосакцией. Обследовано 460 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, которым с января 2012 г. по декабрь 2014 г. проведено ПКВ. Больные прошли обследование через 1 год после выполнения процедуры; оценивали функцию левого желудочка (ЛЖ): определяли фракцию выброса ЛЖ, состояние региональной подвижности стенок ЛЖ. По срокам проведения ПКВ от начала развития ИМ больные были распределены на три группы: пациенты, которым ПКВ выполнено в первые 2 ч (1-я группа); пациенты, которым ПКВ выполнено в период от 2 до 6 ч (2-я группа); пациенты, которым ПКВ выполнено через 6 ч и более от начала ОИМ (3-я группа). Через 1 год после ПКВ лучшие показатели левожелудочковой гемодинамики зарегистрированы у больных, которым ПКВ выполнено в первые 2 ч: конечнодиастолический и конечносистолический объем были статистически значимо меньше, а фракция выброса ЛЖ – больше у больных 1-й группы по сравнению с этими показателями у пациентов 3-й группы ($P < 0,05$). Частота возникновения дискинезий была статистически значимо больше в 3-й группе по сравнению с 1-й ($P < 0,05$). Степень восстановления миокардиального кровотока была значительно лучше у больных 1-й группы, чем 3-й ($P < 0,0001$), а фракция выброса ЛЖ в случаях восстановления миокардиальной перфузии до степени MBG 3, по сравнению со степенями MBG 1 или 2, была статистически значимо выше ($P < 0,01$). Сохранение функции миокарда ЛЖ у больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, перенесших ПКВ, зависит от восстановления не только эпикардиальной перфузии, но и миокардиальной. На восстановление миокардиальной перфузии, кроме скорости восстановления кровотока в эпикардиальной артерии, поражение которой вызвало развитие ОИМ, также влияет проведение во время ПКВ тромбосакции, которая позволяет защитить миокардиальное русло от дистальной эмболизации.

- Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда **26** Influence of aldosterone synthetase (CYP11B2) gene polymorphism upon the risk of myocardial infarction
L.E. Lobach, V.E. Dosenko, M.M. Dolzhenko

Мета роботи – визначити вплив варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) порівняно з пацієнтами зі стабільною ішемічною хворобою серця без ІМ в анамнезі, хворими з високим серцево-судинним ризиком та здоровими особами. Проведено загальноклінічне обстеження 378 осіб, розділених на чотири групи: перша – 100 пацієнтів з ПІК (віком у середньому (57,3±0,5) року); друга – 78 пацієнтів з ІХС, верифікованою за даними коронарорентрокулографії, без ІМ в анамнезі (віком у середньому (59,0±0,4) року); третя – 100 пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком – з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією (віком у середньому (59,4±0,3) року); четверта – 100 здорових осіб віком у середньому (59,42±0,30) року. Генетичне тестування виконували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Групи пацієнтів порівнювали за поліморфізмом гена альдостеронсинтази (CYP11B2). При проведенні генотипування поліморфізму –344С/Т гена CYP11B2 у пацієнтів з ПІК визначено, що частка гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС становила відповідно 33; 50 та 12 %, у контрольній групі – відповідно 24; 50 та 26 %. Варіант поліморфізму СС гена альдостеронсинтази у пацієнтів з ПІК був пов'язаний з найменшим ризиком розвитку ІМ порівняно з варіантом ТТ + ТС ($P = 0,01$). При порівнянні пацієнтів інших груп статистично значущих відмінностей щодо розподілу генотипів не виявлено. Встановлено підвищений рівень розвитку ІМ у хворих з ПІК, які мають поліморфізм ТТ + ТС гена CYP11B2.

- Чинники, що впливають на рівень sST2 у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST **31** Factors influencing the level of sST2 in patients with ST segment elevation myocardial infarction
М.П. Копиця, О.В. Петюніна **М.Р. Kopytsya, O.V. Petyunina**

Мета роботи – дослідити вплив різних чинників на рівень sST2 у хворих з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Проаналізовано дані 65 пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST: 54 (83,1 %) чоловіків та 11 (26,9 %) жінок. Середній вік хворих становив (57,0±3,5) року. Дослідження проводили протягом 1 доби після ревазуляризації інфарктзалежної артерії методом стентування. Визначали вміст sST2 імуноферментним методом, його рівень вважали нормальним менше 35 нг/мл. Ехокардіографію здійснювали за допомогою апарату Medison Sono Ace X6 (Корея). Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між вмістом sST2 і частотою скорочень серця ($r=0,25$; $P=0,05$), кінцеводіастолічним ($r=0,31$; $P=0,03$) і кінцевосистолічним ($r=0,38$; $P=0,007$) розміром лівого шлуночка і негативний – з фракцією викиду лівого шлуночка ($r=-0,48$; $P=0,0001$). Згідно з отриманою статистично значущою регресійною моделлю ($P<0,05$) у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST наявність підвищеного рівня sST2 обумовлено впливом таких чинників, як фракція викиду (20,64 %; $P=0,0001$), наявність стабільної стенокардії до розвитку ІМ (11,03 %; $P=0,01$), жіноча стать (9,96 %; $P=0,01$), зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (8,54 %; $P=0,05$) і підвищення вмісту креатиніну (7,83 %; $P=0,046$). Отримані дані свідчать про участь sST2 у ранньому ремоделюванні лівого шлуночка після перенесеного ІМ з елевацією сегмента ST. Використання покрокового регресійного аналізу дозволяє комплексно оцінити ступінь впливу різних клініко-анамнестичних показників на рівень sST2.

- Ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси в пацієнтів з ішемічною хворобою серця **39** Efficacy of trimetazidine and its influence upon metabolic processes in patients with ischemic heart disease
Н.М. Шуба, С.П. Кир'яченко, Т.Д. Воронова, О.С. Залуцька, Г.І. Метеньканич **N.M. Shuba, S.P. Kyriachenko, T.D. Voronova, O.S. Zalutska, H.I. Metenkanich**

Мета – вивчити ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС). Пілотне дослідження проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. Проаналізовано дані 10 хворих (6 жінок та 4 чоловіків) віком 49–80 років з верифікованим діагнозом ІХС: стабільна стенокардія I–III функціонального класу за NYHA. Усім пацієнтам, залученим у дослідження, до початку лікування та через 1 міс терапії триметазидином в дозі 35 мг двічі на добу проводили збір сімейного та індивідуального анамнезу, об'єктивне обстеження, анкетування. Через 1 міс прийому триметазидину в пацієнтів відзначено позитивну динаміку клінічних виявів ІХС, а саме зменшення кількості нападів стенокардії в 2,39 разу та зменшення їх тривалості в 2,32 разу. Також спостерігали статистично значуще зменшення індексу індукованого апоптозу, нормалізацію показників перекисного окиснення ліпідів (зниження рівня малонового діальдегіду та підвищення антиоксидантного статусу), зростання рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, зниження рівня сечової кислоти. Виявлене зниження рівня С-реактивного білка при застосуванні триметазидину підтверджує вплив препарату на зменшення активності запального процесу. Зменшення вмісту натрію та калію свідчить про забезпечення триметазидином належного функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку. Отримані дані щодо клінічної ефективності триметазидину та його позитивного впливу на метаболічні процеси дозволяють рекомендувати цей препарат до застосування у хворих на ІХС.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

- Особливості ремоделювання загальних сонних артерій та його взаємозв'язок зі структурними змінами лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу **45** Common carotid artery remodeling and left ventricular morphological changes in patients with essential hypertension combined with type II diabetes mellitus
С.М. Кожухов, Н.В. Довганич, О.А. Яринкіна, М.Г. Ілляш, О.Є. Базика, С.І. Деяк, О.С. Старшова, Н.В. Тхор **S.M. Kozhukhov, N.V. Dovganych, O.A. Yarynkina, M.G. Illiash, O.Ye. Bazyka, S.I. Deiak, O.S. Starshova, N.V. Tchor**

Мета роботи – вивчити показники ремоделювання загальних сонних артерій (ЗСА) та лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ); провести кореляційний аналіз між показниками ремоделювання ЗСА і ЛШ, артеріального тиску та показниками ліпідного і глікемічного профілів. Обстежено 39 хворих: 1-шу групу становили 9 пацієнтів з ТКІМ менше 0,9 мм; 2-гу групу – 18 хворих з ТКІМ 0,9–1,3 мм, 3-тю групу – 12 хворих з ТКІМ $\geq 1,3$ мм. У хворих 1-ї групи виявлено ексцентричну гіпертрофію (ЕГ) ЛШ. У хворих 2-ї групи виявлено ЕГ в ЗСА і збільшення діаметра ЗСА, ЕГ ЛШ зареєстровано у 44 % хворих, індекс маси міокарда ЛШ та індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ були статистично значуще більшими (на 18 і 14 %) порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи. Кореляційний аналіз встановив загальні ознаки ремоделюван-

ня в ЗСА і ЛШ в осіб 2-ї групи. У 83 % пацієнтів 3-ї групи зареєстровано концентричну гіпертрофію (КГ) ЛШ, більший ступінь діастолічної дисфункції ЛШ; зміни в ЗСА відповідали ЕГ, але відсутність збільшення діаметра ЗСА при статистично значущих величинах ТКІМ, ТКІМ/ЗСА можуть вказувати на початок процесу звуження просвіту ЗСА і формування КГ в ЗСА. У 2-й і 3-й групах частка пацієнтів зі стенозом ЗСА була статистично значущо більшою, ніж у 1-й. У хворих на ГХ і ЦД 2-го типу з ТКІМ 0,9–1,3 мм процеси ремоделювання в серці та судинах мають загальні ознаки: ЕГ в ЗСА і ЛШ, наявність кореляційних взаємозв'язків між показниками ремоделювання ЗСА і ЛШ. Також у цій групі виявлено несприятливий вплив систолічного артеріального тиску (САТ) на показники ремоделювання ЗСА. У хворих на ГХ і ЦД з ТКІМ $\geq 1,3$ мм виявлено переважно КГ ЛШ, більший ступінь діастолічної дисфункції ЛШ, ЕГ у ЗСА, найбільшу частку (75 %) осіб зі стенозом ЗСА, несприятливий вплив САТ, параметрів ліпідного спектра, рівня глюкози на показники ремоделювання ЛШ і ЗСА за даними кореляційного аналізу.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Профіль серцево-судинного ризику та показники структурно-функціонального стану міокарда в госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру

У.П. Черняга-Ройко, А.В. Акер, І.М. Тумак, О.Й. Жарінов

54 Cardiovascular risk factors, myocardial structure and function in hospitalized patients with atrial flutter in one-center registry

U.P. Chernyaha-Royko, A.V. Aker, I.M. Tumak, O.J. Zharinov

Мета роботи – порівняти в умовах реальної клінічної практики особливості профілю серцево-судинного ризику, клінічні характеристики, показники структурно-функціонального стану міокарда та узагальнити дані щодо ведення госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь (ТП) та його поєднанням з фібриляцією передсердь (ФП). Проаналізовано дані 126 госпіталізованих пацієнтів з ТП, у тому числі 86 (68,3 %) чоловіків і 40 (31,7 %) жінок, медіана віку – 65,5 (квартилі 55–73) року. Ізольоване ТП виявлено у 58 (46,0 %) пацієнтів, у решті 68 (54,0 %) пацієнтів ТП поєднувалося з ФП. Порівнювали антропометричні показники, інформацію про чинники ризику, супутні хвороби, лабораторні та ехокардіографічні параметри хворих з ізольованим ТП (n=58) та з ТП у поєднанні з документованою ФП (n=68). Пацієнти з ізольованим ТП були старшими (69,5 (60–75) проти 60,5 (50,5–72,5) року; P=0,003); у них була більшою частка чоловіків (46 (79,3 %) проти 40 (58,8 %); P=0,02). Значущих відмінностей за частотою виявлення поширених супутніх хвороб та чинників серцево-судинного ризику не спостерігали, окрім більшої частки пацієнтів з хронічними хворобами легень у групі ізольованого ТП. Значущих відмінностей між групами за шкалою CHA₂DS₂-VASc не виявлено (2,97 (1,48–4,5) проти 2,62 (1,31–4,3) бала; P=0,26). У групі пацієнтів з ТП та ФП більшою була тривалість аритмії (84 (10–192) проти 10 (1–48) тиж; P=0,006). При вперше зареєстрованому пароксизмі ТП статистично значущо рідше спостерігали супутню ФП (17 (29,3 %) проти 10 (14,7 %) випадків; P=0,05). Пацієнти з ізольованим ТП рідше отримували варфарин, ніж хворі з ТП та ФП (15 (25,9 %) проти 31 (45,6 %) осіб; P=0,02), незважаючи на подібну частку пацієнтів з високим ризиком тромбоемболічних ускладнень у порівнюваних групах. Отже, в 54 % послідовно госпіталізованих хворих з ТП спостерігали його поєднання з ФП. Отримані результати продемонстрували труднощі контролю ритму в пацієнтів з ТП, значну поширеність супутніх захворювань, високий ризик тромбоемболічних ускладнень, невідповідність призначення пацієнтам з ізольованим ТП антитромботичної терапії чинним рекомендаціям, а також нечасте виконання інтервенційних втручань.

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Оцінювання гендерних особливостей систолічної та діастолічної функції серця при гіпертонічній хворобі методом спекл-трекінг ехокардіографії

Й.Й. Гіresh

63 Evaluation of gender features of systolic and diastolic function in patients with essential hypertension using speckle tracking echocardiography

I.I. Giresh

Мета роботи – оцінити повздовжню деформацію міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та скоротливу, резервуарну і кондуктну функції лівого передсердя (ЛП) у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) залежно від статі за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії. Обстежено 92 хворих на ГХ II стадії віком у середньому (56,9 \pm 1,1) року. Сформовано групи пацієнтів: в 1А увійшло 14 жінок без гіпертрофії ЛШ (ГЛШ), в 1Б – 10 чоловіків без ГЛШ, у 2А – 16 жінок з легкою ГЛШ, у 2Б – 14 чоловіків з легкою ГЛШ, у 3А – 13 жінок з помірною ГЛШ, у 3Б – 8 чоловіків з помірною ГЛШ, у 4А – 6 жінок з вираженою ГЛШ, у 4Б – 11 чоловіків з вираженою ГЛШ. Проводили ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимах імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, спекл-трекінг ехокардіографію. Аналізували повздовжню глобальну систолічну деформацію та її швидкість, ранню та пізню діастолічну швидкість деформації ЛШ, ранню діастолічну швидкість деформації ЛП та пізню систолічну деформацію ЛП. Розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ до ранньої діастолічної швидкості деформації ЛШ для оцінки тиску наповнення ЛШ. У чоловіків з ГХ без ГЛШ та з легкою ГЛШ виявлено порушення скоротливої функції ЛШ, про що свідчили менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації порівняно з такими в жінок. У чоловіків з ГХ з легкою гіпертрофією ЛШ при оцінці діастолічної функції методом спекл-трекінг ехокардіографії виявлено зниження ранньої діастолічної швидко-

сті деформації ЛШ та компенсаторне збільшення пізньої діастолічної швидкості його деформації, також статистично значуще більшим був тиск наповнення ЛШ порівняно з таким у жінок. У чоловіків з ГХ у групах без ГЛШ, з легкою та помірною ГЛШ виявлено порушення резервуарної функції ЛП порівняно з таким у жінок. У чоловіків з легкою ГЛШ відзначено порушення кондуктної функції ЛП порівняно з таким у жінок.

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Зв'язок поліморфізму Q223R гена LEPR з кардіо-метаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу

А.А. Аль Салім, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко

68 Relationship of LEPR Q223R gene polymorphism to cardiometabolic risk factors in postmyocardial infarction men with type 2 diabetes mellitus

A.A. Al Salim, M.A. Stanislavchuk, N.V. Zaichko

Мета роботи – визначити зв'язок поліморфізму Q223R гена лептинових рецепторів (*LEPR*) з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Обстежено 147 чоловіків, хворих на стабільну ішемічну хворобу серця (ІХС) з післяінфарктним кардіосклерозом, віком у середньому (53,70±6,97) року. У 64 (43,5 %) хворих ІХС поєднувалася із ЦД 2-го типу. Поліморфізм Q223R гена *LEPR* визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу. Оцінювали поширеність традиційних маркерів дисліпідемії, запального синдрому, інсулінорезистентності залежно від генотипу LEPR Q223R. У хворих на ІХС та ЦД 2-го типу виявлено більшу поширеність поліморфізму Q223R гена *LEPR*, ніж у хворих на ІХС без ЦД (відношення шансів 1,58, 95 % довірчий інтервал 0,99–2,53). Поліморфізм Q223R гена *LEPR* виявився детермінантою вісцерального ожиріння та модифікації проатерогенного патерну в пацієнтів з ІХС, особливо за коморбідності із ЦД 2-го типу. У носіїв генотипу RR частіше реєстрували артеріальну гіпертензію (відношення шансів 2,81; 95 % довірчий інтервал 1,03–7,18), маркери вісцерального ожиріння (відношення шансів 5,37; 95 % довірчий інтервал 2,56–11,3), інсулінорезистентності, дисліпідемії (гіпертригліцеридемію, низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності), підвищені рівні високочутливого С-реактивного білка, ніж у носіїв генотипів QQ та QR. Таким чином, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу поліморфізм Q223R гена *LEPR* виступає чинником, що асоціюється з вісцеральним ожирінням, інсулінорезистентністю та проатерогенним метаболічним патерном.

Спостереження з практики / Case report

Злоякісні шлуночкові порушення ритму серця у хворого з ангіосаркомою серця

Ю.В. Зінченко, О.І. Фролов, В.А. Кричкевич, Є.В. Могильницький, А.Ю. Рибак, О.М. Рожкова, Р.Д. Шевельов

77 Malignant ventricular arrhythmias in patient with cardiac angiosarcoma

Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov, V.A. Krichkevych, Ye.V. Mogilnitsky, A.Yu. Rybak, O.M. Rozhkova, R.D. Shevelyov

Злоякісні новоутворення серця в клінічній практиці трапляються дуже рідко. Причини захворювання досі не встановлено. Представлено випадок прижиттєвої діагностики первинної пухлини серця – ангіосаркоми, що ускладнилася рефрактерною до антиаритмічної терапії шлуночковою тахікардією. Особливістю представленого клінічного спостереження є: рідкість виявлення та діагностики; складності при діагностиці пухлини; відсутність патогномонічних ознак захворювання при рутинних методах дослідження, зокрема при ехокардіографії та коронарорентрикулографії; короткий анамнез клінічних виявів (захворювання перебігло під маскою ішемічної хвороби серця з виявами стенокардії і пароксизмами шлуночкової тахікардії); злоякісний перебіг шлуночкових порушень ритму на тлі синдрому слабкості синусового вузла і неефективність проведеної антиаритмічної терапії; відсутність можливих варіантів лікування злоякісної пухлини: медикаментозного, променевої та хіміотерапії, оперативного, зокрема пересадки серця.

Огляди / Reviews

Сосудистая кальцификация: значимость в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца

Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Братусь

85 Vascular calcification: its meaning in pathogenesis, diagnosis, clinical course and prognosis of atherosclerosis and ischemic heart disease outcome

T.V. Talaieva, V.A. Shumakov, V.V. Bratus

В работе проведен анализ результатов современных клинических и фундаментальных исследований по проблеме диагностики доклинического атеросклероза, прогнозированию его течения и раннему определению риска развития конечных кардиальных точек. Результаты анализа позволяют сделать заключение, что в значительной части популяции среднего возраста существует бессимптом-

ная доклиническая форма атеросклеротического сосудистого поражения в отсутствие традиционных факторов сердечно-сосудистого риска. Показано, что кальцификация сосудистой стенки относится к числу важнейших наиболее распространенных патогенетических механизмов атеросклероза, наиболее ранних и достоверных его признаков. Помимо этого, атеросклероз является генерализованным процессом, и поэтому одновременная визуализация сосудов в ряде областей позволяет значительно повысить точность его диагностики и определения прогноза, особенно в сочетании с учетом наличия и выраженности сосудистой кальцификации. Установленные в настоящее время механизмы кальцификации могут являться мишенью для фармакологических воздействий, что позволит в ближайшее время оказать существенное влияние на характер прогрессирования атеросклероза и угрозу развития его тяжелых клинических проявлений.

Ліве передсердя, фібриляція передсердь і ризик інсульту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка **99** The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

K. Wachtell, R.B. Devereux, P.A. Lyle, P.M. Okin, E. Gerds

K. Wachtell, R.B. Devereux, P.A. Lyle, P.M. Okin, E. Gerds

Дослідження LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) надало вичерпні дані щодо сприятливих і провокаційних чинників, наслідків і профілактики фібриляції передсердь (ФП) у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ). Рандомізована терапія лозартаном продемонструвала кращу ефективність, ніж терапія атенололом, щодо зменшення випадків уперше виявленої ФП і ускладнень, особливо інсульту, пов'язаного з уперше виявленою або діагностованою раніше ФП. Потенційні механізми профілактики ФП шляхом блокади рецепторів ангіотензину, за результатами дослідження LIFE, передбачають значне зменшення розміру лівого передсердя і зменшення гіпертрофії ЛШ. Диференційні ефекти антигіпертензивної терапії на ліве передсердя і ЛШ можуть допомогти запобігти виникненню ФП і знизити ризик розвитку інсульту, пов'язаного з гіпертензивною кардіоміопатією.

Вплив психосоціальних чинників на стан здоров'я та якість життя населення **106** The influence of psychosocial factors upon health status and quality of life of the population

V.M. Kornatsky, L.O. Dyachenko, V.M. Mykhalchuk

V.M. Kornatsky, L.O. Dyachenko, V.M. Mykhalchuk

Мета роботи – вивчити залежність стану здоров'я від екстремальних впливів на організм людини, яка опинилася в умовах гострих або хронічних психотравматичних подій. Представлено огляд літератури з наведенням сучасних даних щодо виникнення функціональних і структурних пошкоджень тканин, органів унаслідок стресового впливу на організм, а також розглянуто доцільність і раціональність залучення лікарів-психологів до роботи з пацієнтами загальномедичного профілю. Наведено нові організаційні рішення питань надання необхідної медичної та психосоціальної допомоги хворим із стресовими розладами.

Інформація / Information

До відома авторів

114 Information for authors

УДК 616.127-005.8-036.11+616.124.2]-089.819.5

Факторы, влияющие на функцию левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST после ургентного первичного перкутанного коронарного вмешательства (данные годичного наблюдения)

Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев, И.В. Тарапон, В.Ю. Кобыляк, А.С. Кривчун, С.Г. Герасимчук, Н.О. Холодий, Н.П. Левчук

ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, перкутанное коронарное вмешательство, функция левого желудочка

Ремоделирование стенки левого желудочка (ЛЖ) в результате острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST (ST elevation myocardial infarction, STEMI), а именно замещение более или менее значительного объема нормально функционирующих кардиомиоцитов миокарда рубцовой соединительной или некротической тканью, предопределяет развитие сердечной недостаточности как в ранний госпитальный, так и в отдаленный период наблюдения [4, 19]. Доказано, что первичное перкутанное коронарное вмешательство (ПКВ) по сравнению с тромболитической терапией способствует более полному восстановлению эпикардального кровотока (III степень по шкале TIMI) [11, 23]. Максимально полное восстановление кровотока в эпикардальных сосудах способствует ограничению инфарктной зоны миокарда. Вследствие этого снижается количество неблагоприятных исходов у больных со STEMI. Однако ряд исследований показывает, что даже после успешного ПКВ у некоторых из этих пациентов может развиваться нарушение функции ЛЖ [2, 15]. Этот факт говорит о том, что сохранение функции ЛЖ зависит не только от полноты восстановления эпикардальной перфузии, но также и

от состояния миокардиальной перфузии (myocardial blush grade, MBG), которая определяется на ангиограмме – от минимальной нулевой до максимальной третьей степени. Отсутствие или низкая степень MBG (0–1) является ангиографическим эквивалентом феномена no-reflow.

При STEMI нарушение миокардиальной перфузии начинается в момент острой тромботической окклюзии эпикардальной венечной артерии (ВА). Процесс повреждения миоцитов в результате нарушения миокардиальной перфузии является многофакторным. Первый фактор – развитие ишемии миоцитов вследствие отсутствия кровотока в эпикардальной артерии (ишемическое повреждение миокарда). Известно, что при восстановлении перфузии в эпикардальной артерии в течение первых 60–120 мин от начала ишемии повреждение миокарда может быть минимальным или же вообще отсутствовать. Если же эпикардальная реперфузия происходит в более поздние сроки, особенно после 6 ч от момента окклюзии, она часто сопровождается отсутствием восстановления перфузии на уровне миокардиальных артерий. Отсутствие восстановления миокардиальной перфузии (второй фактор) – причина реперфу-

зионного повреждения миокарда, которое наступает вслед за ишемическим повреждением. Как правило, в таких случаях развивается синдром no-reflow, который является независимым негативным предиктором выздоровления и долгосрочной выживаемости [21].

Еще одним фактором, вызывающим повреждение миоцитов, является дистальная эмболизация периферического миокардиального русла различными микрочастицами (фрагментами тромбов, частицами бляшки, соизмеримыми с диаметром микрососудов). Массивная эмболизация периферического русла начинается от момента прохождения тромботической окклюзии коронарным проводником и продолжается во время всей процедуры ПКВ (баллонной предилатации, имплантации стента). Экспериментальные работы показали, что в тех случаях, когда эмболической обструкции подверглись более 50 % коронарных капилляров, миокардиальный кровоток нарушается необратимо [13]. Показано также, что эмболы сравнительно больших размеров (более 200 мкм) вызывают обструкцию преартериол [16], которая приводит к более тяжелому нарушению миокардиальной перфузии, чем артериолярная или прекапиллярная эмболизация.

Следовательно, для уменьшения зоны ремоделированного (погибшего) миокарда и максимального сохранения функции ЛЖ необходимо выполнить три условия: 1) восстановление эпикардиальной перфузии должно быть проведено в минимальные сроки от начала STEMI; 2) эпикардиальная перфузия должна быть восстановлена в максимально полном объеме; 3) необходимо защитить периферическое миокардиальное русло от эмболизации. Для соблюдения первых двух условий необходима возможно быстрая доставка больного в центр, где проводится реперфузионная терапия (первичное ПКВ и другие процедуры реваскуляризации) больным со STEMI в режиме 24/7.

Чаще материалом для эмболов, особенно сравнительно больших размеров (диаметром более 200 мкм) являются тромбы, вызвавшие окклюзию эпикардиальной артерии и развитие STEMI. Чем больше объем тромба в общем объеме окклюдированного повреждения (что часто наблюдается при особенно тяжело протекающих инфарктах миокарда), тем более массивной будет перипроцедуральная тромбоэмболия с преобладанием эмболов большого (более

200 мкм) диаметра. Поэтому логично предположить, что механическое удаление тромбов из русла эпикардиальной артерии с помощью тромбосакции уменьшит эмболическую нагрузку на периферическое русло. Ряд исследований показал, что применение внутрикоронарной тромбосакции улучшает непосредственные результаты первичного ПКВ как по данным ангиографии, выполненной после вмешательства (более часто отмечается максимально высокий показатель MDG), так и по данным ЭКГ (наблюдается более быстрое и полное снижение сегмента ST) [9, 17, 22]. Результаты этих исследований указывают на то, что аспирация тромбов (потенциальных внутривидеокардиальных тромбоземболов) с помощью тромбосакции может способствовать выполнению третьего условия уменьшения зоны ремоделированного миокарда.

Цель работы – оценить функцию левого желудочка в отдаленный период (через 1 год) после проведения первичного перкутанного коронарного вмешательства у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST в зависимости от электрокардиографических и ангиографических показателей, определенных во время процедуры, а также от дополнения стандартного перкутанного коронарного вмешательства (коронарного стентирования) внутрикоронарной тромбосакцией.

Материал и методы

Функцию ЛЖ оценивали по фракции выброса (ФВ) и другим показателям левожелудочковой гемодинамики у больных, которым ПКВ выполнялось в разные сроки развития острого инфаркта миокарда.

В исследование вошли 460 пациентов, которым с января 2012 г. по декабрь 2014 г. в отделе интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины проведено первичное ПКВ при развитии STEMI; 110 из этих процедур были выполнены в течение первых 2 ч (1-я группа), 195 – в течение 2–6 ч (2-я группа), и 155 – через 6 ч и больше от начала развития симптомов заболевания (3-я группа).

Больных с диагнозом «острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST в области одной (или нескольких) стенок левого желудочка» доставляли в отделение реанимации и интенсивной терапии. Непосредственно после достав-

ки, при сохранении болей и элевации сегмента ST, пациентов немедленно переводили в отделение интервенционной кардиологии, где выполняли плановое первичное ПКВ в ВА, обусловившей развитие острого коронарного синдрома (ОКС) с элевацией сегмента ST. В некоторых случаях стентирование предварялось коронарной тромбосакцией и/или баллонной преддилатацией.

Первичное ПКВ начиналось с проведения коронарной ангиографии, причем в первую очередь проводили ангиографию ВА, которая, согласно данным ЭКГ, не была связана с развивающимся ОКС. Затем проводили ангиографию контралатеральной ВА и таким образом получали возможность анализировать поражение коронарных сегментов в полном объеме. Цель анализа – выявление сегмента ВА, поражение которого вызвало развитие STEMI, для последующего восстановления перфузии в данном сегменте. При наличии хронических поражений в других коронарных сегментах мероприятия по реперфузии в таких сегментах не проводили. Больным с подобными поражениями рекомендовали дальнейшее плановое восстановление коронарного кровотока (плановое многососудистое стентирование или плановое коронарное шунтирование).

Как правило, поражение, обусловившее развитие STEMI, представляло собой острую тромботическую окклюзию; реже – сложный субтотальный (> 90 %) стеноз с ангиографическими признаками пристеночного тромбоза и периферическим кровотоком I–II степени по шкале TIMI. В случае острой тромботической окклюзии тактика интервенционного кардиолога зависела от результатов ангиографии, полученных после прохождения поврежденного участка коронарным проводником. В случае стеноза с четкими контурами и легко определяемыми размерами без явных признаков внутрипросветного тромбоза и периферическим кровотоком III степени по шкале TIMI выполняли прямое стентирование без предварительной тромбосакции. При выраженном внутрипросветном тромбозе и слабом заполнении просвета, расположенного дистальнее поражения (I или II степень по шкале TIMI), выполняли тромбосакцию: катетер для тромбосакции, при созданном в нем отрицательном давлении подводили к тромбированному сегменту и далее по проводнику в дистальное русло инфарктной артерии с последующей ретракцией. При этом извлекали

тромбы различных объемов, в дальнейшем эти тромбы помещали в фиксирующий раствор и исследовали их морфологию (рис. 1). Если после проведения проводника через окклюзию периферический кровоток отсутствовал, выполняли преддилатацию с использованием баллонного катетера (иногда требовалось повторять баллонную дилатацию несколько раз, используя разные режимы раздувания баллона). После того как появлялся периферический кровоток, проводили его оценку. Если периферический кровоток не был достаточным (I или II степень по шкале TIMI) и имелись признаки периферического тромбоза, внутрикоронарную тромбосакцию повторяли, после чего периферический кровоток заметно улучшался. Преддилатацию выполняли также при наличии субтотальных стенозов с ангиографическими признаками преобладания в структуре повреждения тканей жесткой разрушенной атеросклеротической бляшки с малым количеством пристеночных тромбов. Во всех перечисленных случаях первичное ПКВ заканчивалось имплантацией стентов в поврежденные сегменты ВА, которые стали причиной развития STEMI (рис. 2).

Для определения исходной функции ЛЖ больным во время ПКВ выполняли вентрикулографию с определением следующих показателей: конечный систолический объем (КСО), конечный диастолический объем (КДО), сегментарная подвижность стенки ЛЖ, ФВ ЛЖ. Всем пациентам, вошед-



Рис. 1. Тромб, аспирированный из венечной артерии.

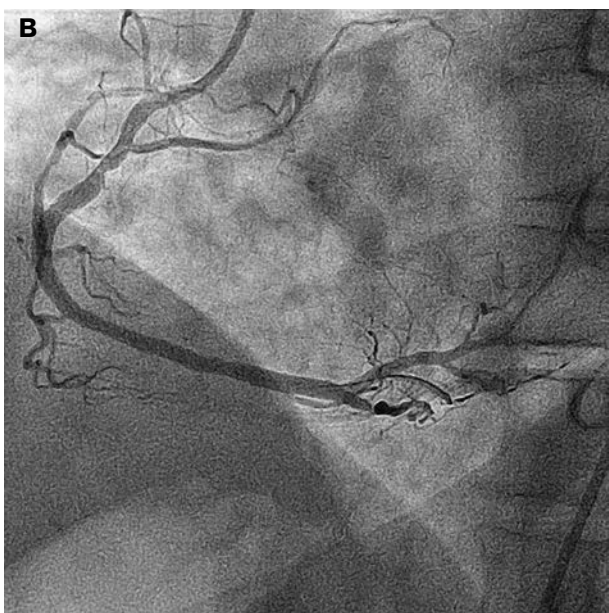
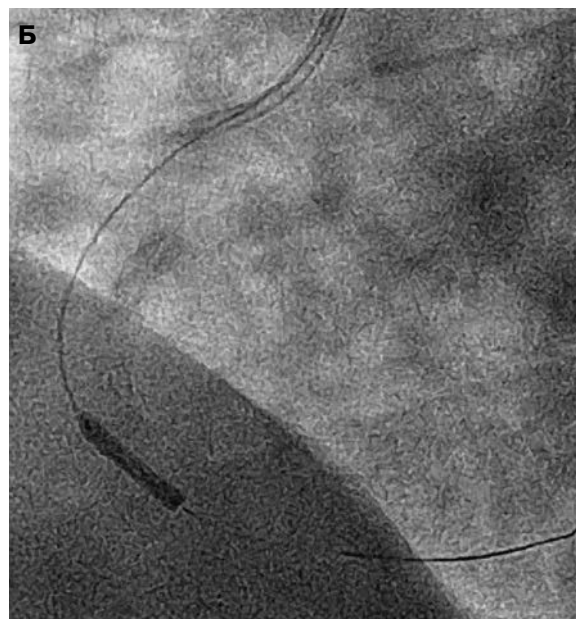
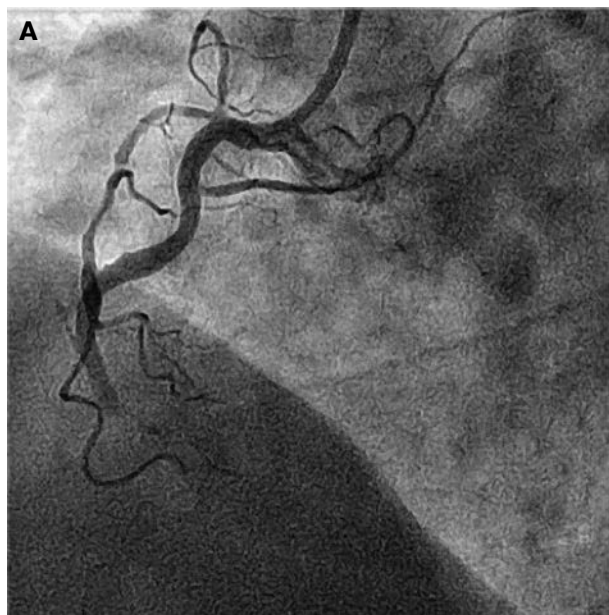


Рис. 2. Коронарограмма пациента в первые 4 ч от начала симптомов STEMI. А – тромботическая окклюзия в средней трети правой венечной артерии без признаков дистального кровотока, степень эпикардиального кровотока – TIMI 0, степень миокардиальной перфузии – MBG 0. Б – момент имплантации стента в зону тромботической окклюзии. В – кровоток восстановлен после имплантации интراكоронарного стента, степень эпикардиального кровотока – TIMI 3, степень миокардиальной перфузии – MBG 3.

лей определяли с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у пациентов, которым реперфузионную терапию (первичное ПКВ) проводили в первые 2 ч от начала заболевания, показатели функции ЛЖ в течение первого года наблюдения были статистически значимо лучше, чем у больных, которым ПКВ проводили через 6 ч и более (таблица). Так, КСО и КДО у пациентов 1-й группы были статистически значимо меньше, а ФВ ЛЖ – больше, чем у больных 3-й группы ($P < 0,05$). Таким образом, раннее ПКВ статистически значимо улучшает основные показатели функции ЛЖ.

Сегментарная сократимость ЛЖ, не различавшаяся у больных трех групп исходно, статистически значимо различалась у этих пациентов через год после ПКВ. В 1-й группе дискинезии отмечены у одного (0,9 %) пациента, в 3-й группе – у 15 (9,6 %) больных ($P < 0,05$).

шим в исследование, через 6 и 12 мес выполняли эхокардиографию с определением тех же показателей левожелудочковой гемодинамики; затем сравнивали полученные данные у больных указанных групп. Кроме того, определяли зависимость показателей левожелудочковой гемодинамики от проведения тромбасакции во время ПКВ и от состояния миокардиальной реперфузии после ПКВ на основании MBG.

Статистический анализ результатов выполняли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и программы Statistica 6. Статистическую значимость различий показате-

Таблиця

Показатели левожелудочковой гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST через год после первичного перкутанного коронарного вмешательства

Показатель	1-я группа (n=110)	2-я группа (n=195)	3-я группа (n=155)
КДО ЛЖ, мл ³	124±15	174,0±11,5	182,0±8,3*
КСО ЛЖ, мл ³	38,0±5,7	79,0±7,4	84,0±5,4*
ФВ ЛЖ, %	58,0±4,4	61,2±7,4	47,0±4,0*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы ($P<0,05$).

У 101 (21,9 %) из 460 пациентов выполнена аспирация тромбов из инфарктобуловившей ВА (тромбосакция). У 77 (76,2 %) больных этой группы получен показатель миокардиального кровотока MBG 3. У 359 (78,0 %) пациентов аспирацию тромбов не проводили, тем не

менее показатель миокардиального кровотока MBG 3 в этой группе после ПКВ наблюдался у 263 (73,2 %) лиц. Однако уровень миокардиальной перфузии MBG 0–1 степени после ПКВ у больных, которым была проведена тромбосакция, не отмечен (рис. 3).

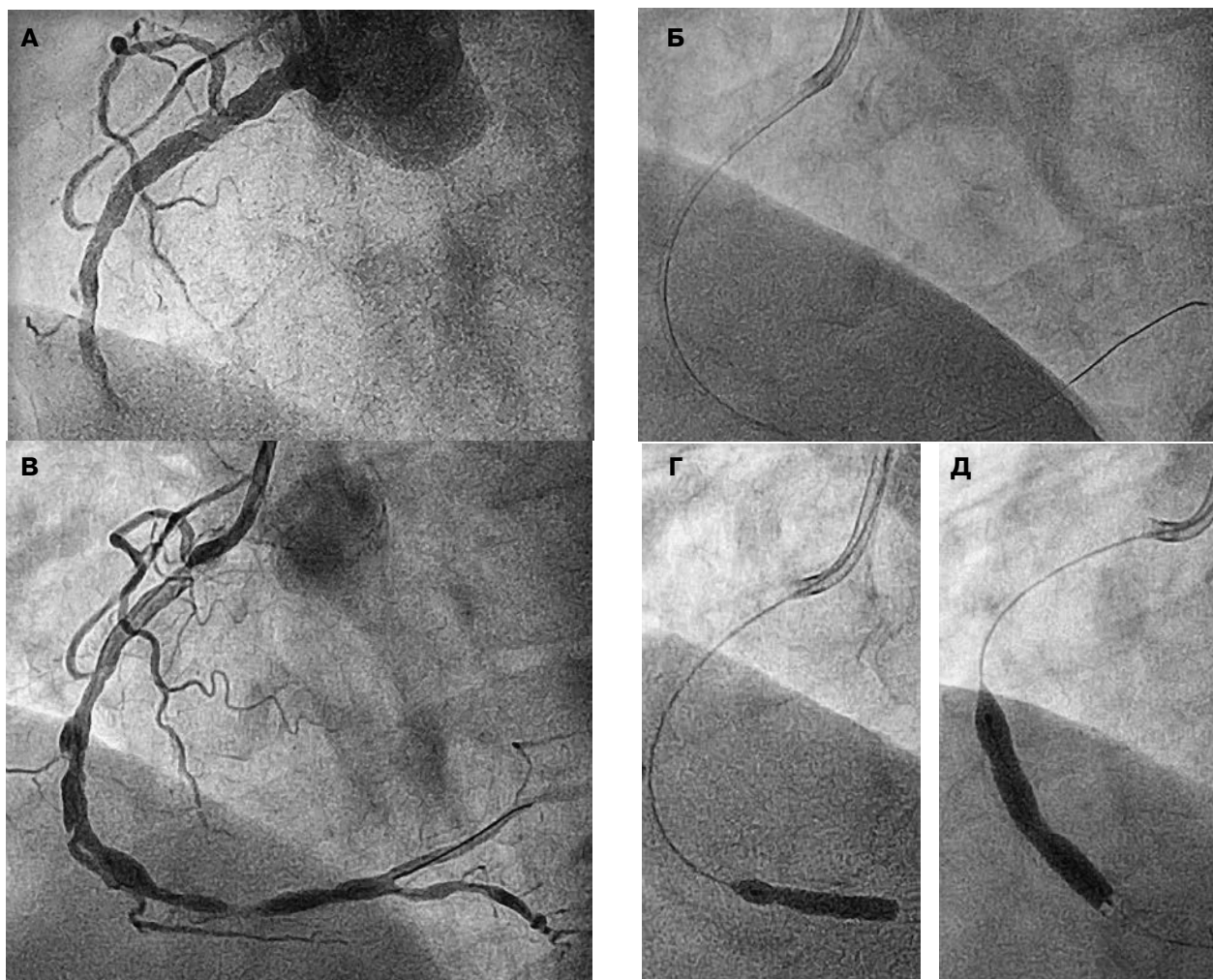


Рис. 3. Коронарограмма пациента в первые 3 ч от начала симптомов STEMI. А – тромботическая окклюзия в средней трети правой венечной артерии без признаков дистального кровотока, степень эпикардиального кровотока – TIMI 0, степень миокардиальной перфузии – MBG 0. Б – процесс аспирации внутрикоронарного тромба. В – кровоток частично восстановлен после аспирации внутрикоронарного тромба, степень эпикардиального кровотока – TIMI 2, степень миокардиальной перфузии – MBG 2. Г, Д – момент имплантации стентов в зону тромботической окклюзии и проксимальный сегмент правой венечной артерии.

Обследование пациентов со STEMI через год после первичного ПКВ показало, что у больных с миокардиальной перфузией MBG 3 после ПКВ функция ЛЖ страдает меньше, чем у больных с перфузией уровня MBG 1–2. У пациентов с MBG 3 после ПКВ (n=340) ФВ ЛЖ составила $(60,4 \pm 7,9) \%$, а с MBG 1–2 (n=120) – $(46,0 \pm 5,8) \%$ ($P < 0,01$).

Показатель миокардиального кровотока MBG 2–3 после первичного ПКВ отмечен у 98 (89,1 %) пациентов 1-й группы, у 156 (80,0 %) – 2-й и у 86 (55,4 %) – 3-й группы ($P < 0,0001$ по сравнению с 1-й группой).

Ремоделирование миокарда ЛЖ является причиной развития сердечной недостаточности у больных, перенесших ОКС с элевацией сегмента ST. Объем миокарда, замещенного соединительной тканью вследствие его гибели, прямо пропорционален вероятности развития неблагоприятных кардиальных событий у таких пациентов как в ранний, так и в отдаленный период наблюдения. Первичное ПКВ, как метод реперфузионной терапии, способно наиболее полно восстановить просвет ВА, подвергшейся деструкции, которая вызвала развитие STEMI. Полное восстановление эпикардиальной перфузии (кровоток TIMI 3), которого позволяет добиться коронарное стентирование, является

одним из важнейших условий уменьшения объема измененного миокарда (рис. 4). Однако не всегда восстановление эпикардиальной перфузии обеспечивает адекватную миокардиальную перфузию в ишемизированной зоне миокарда. Известно, что миокард при его внезапной ишемии отвечает отеком кардиомиоцитов, потерей их сократимости, увеличением внутриклеточной концентрации кальция и свободных радикалов и последующей биологической гибелью мышечных клеток. Доказано, что, восстановив эпикардиальную перфузию в течение первых 60–120 мин ишемии, можно добиться сохранения функции пострадавшего миокарда. В более поздние сроки спасение всего объема пострадавшего миокарда не представляется возможным, однако более раннее восстановление эпикардиальной перфузии позволяет сохранить миокард, не подвергшийся необратимому некрозу, что предотвращает образование обширных зон некроза, сопровождающегося миомаляцией с последующим разрывом миокарда или, в лучшем случае, развитием аневризм. В нашем исследовании показатели левожелудочковой гемодинамики были статистически значимо лучше у пациентов 1-й группы (ПКВ выполнено в период до 2 ч от начала STEMI), чем 3-й (ПКВ выполнено через 6 ч и более от начала STEMI).

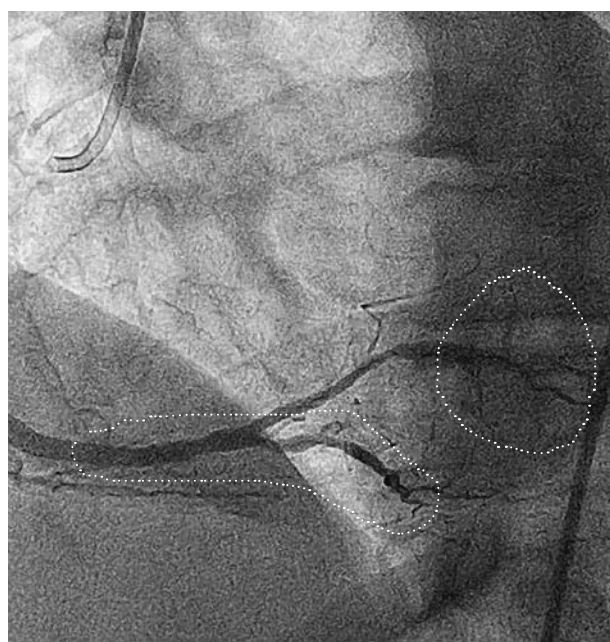
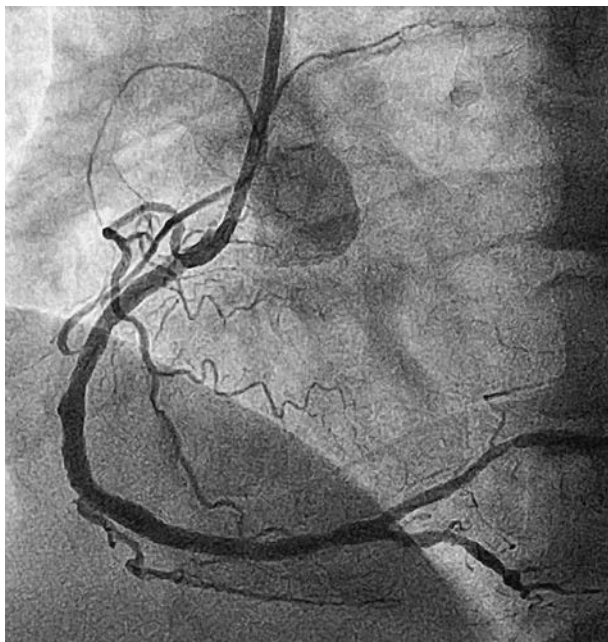


Рис. 4. Восстановление кровотока у пациента со STEMI после последовательной имплантации стентов: степень эпикардиального кровотока – TIMI 3, степень миокардиальной перфузии – MBG 3 (А); ангиографические признаки восстановления перфузии миокарда в зоне инфаркта, пунктиром показан миокардиальный blush (Б).

Таким образом, время проведения реперфузионной терапии у больных со STEMI играет важнейшую роль для достижения максимально благоприятных результатов. Если просвет инфарктной артерии удастся восстановить в первые два часа от момента ее тромботической окклюзии, в то время, когда ишемические повреждения миокарда и микрососудов обратимы, можно ожидать быстрого наступления миокардиальной реперфузии, без которой невозможно восстановление функции миокарда, несмотря на наличие эпикардиального коронарного кровотока. При раннем и полном восстановлении просвета эпикардиальной артерии не запускается каскад патологических механизмов развития синдрома no-reflow. Вследствие того, что зона ишемизированного миокарда минимальная, активации нейтрофилов, попадающих с восстановленным кровотоком в ишемизированную зону, не отмечается. Не высвобождаются свободные радикалы; ксантинооксидаза, протеолитические ферменты и медиаторы воспаления не продуцируются. Поэтому разрушения эндотелия миокардиальных сосудов не происходит, и кровотоки в них сохраняется. Представляется, что такая профилактика развития синдрома no-reflow, имеющая в основе эндокардиальную реперфузию в самые ранние сроки, позволяет сохранить миокардиальный кровоток, а вместе с ним и миокард в ишемизированной зоне при ОКС с элевацией сегмента ST.

Хотя первичное ПКВ признано лучшим методом реперфузионной терапии больных со STEMI, имеется информация, что почти в 40 % случаев стандартного стентирования наблюдается отсутствие или неполное восстановление миокардиальной перфузии (синдром no-reflow, или уровень MBG 0–1). В исследовании A.W. van't Hof и соавторов показано, что уровень MBG, наблюдаемый после ПКВ, является независимым предиктором увеличения показателя смертности в отдаленный период. Долгосрочное наблюдение в этом исследовании (в среднем $1,9 \pm 1,7$ года) показало, что общий уровень смертности в группе больных, у которых показатель MBG после ПКВ соответствовал 3-й степени, составил 3 %, а у пациентов с MBG < 3 – 29 % [21]. Причиной отсутствия или неполного восстановления миокардиальной перфузии рассматривают не только позднее восстановление эпикардиального кровотока, но и дистальную эмболизацию (ДЭ) [14].

Впервые ДЭ у человека была описана в 1986 г. в двух независимых исследованиях, проведенных морфологами E. Falk [8] и M.J. Davies [5]. Оба автора сообщили о том, что большинство коронарных тромбов имеют слоеную структуру, состоящую из тромботического материала разного возраста. Время от времени происходит фрагментация тромботических масс, сопровождающаяся периферической эмболизацией, что становится причиной окклюзии мелких миокардиальных артерий, что в 73 % случаев связывается с развитием микроинфарктов [5, 8]. В настоящее время, кроме вышеописанной «спонтанной» ДЭ, определяют также «процедуральную» ДЭ, то есть такую, которая связана с механическим разрушением коронарных поврежденных во время выполнения ПКВ. Морфологическая структура эмболов при спонтанной и процедуральной ДЭ одинакова: это атеротромботические фрагменты, тромбоцитарные и тромбоцитарные скопления, микротромбы, микрочастицы, кристаллы холестерина, аморфный материал [7]. Учитывая такое морфологическое разнообразие становится ясно, что с состоявшейся эмболизацией периферического артериального русла справиться медикаментозно практически невозможно. Поэтому механическая аспирация тромбов до их массивного разрушения во время баллонной дилатации и имплантации стента является в настоящее время лучшим методом профилактики периферической тромботической эмболизации. Тромбосакция позволяет защитить периферическое артериальное русло от тромбоемболов большого диаметра (более 200 мкм).

Тромбы на ангиограмме определяются как дефект наполнения просвета артерии, который окружен контрастом (при неполной окклюзии), или как окклюзия с выпуклым неровным размытым краем; структура, которая удерживает контраст после ангиографической съемки. Предложена ангиографическая классификация объема внутрикоронарных тромбов: шкала TIMI TG (Thrombolysis in Myocardial Infarction; Thrombus Grade Score). Эта шкала рассматривает 6 ангиографических степеней тромбоза – от 0 (отсутствие тромбоза) до 5-й степени (тотальная тромботическая окклюзия, когда размер тромба не определяется). 1-я степень – невыраженные признаки тромбоза; 2-я степень – признаки тромбоза определяются; его наибольший размер менее $\frac{1}{2}$ диаметра артерии; 3-я степень –

наибольший размер тромба больше $\frac{1}{2}$ диаметра артерии, но меньше двух диаметров сосуда; 4-я степень – тромб имеет длину больше двух диаметров. Во время STEMI, по данным G. Sianos и соавторов [18], тотальная тромботическая окклюзия наблюдается в 60 % случаев. После прохождения окклюзии проводником или спущенным баллоном малого диаметра появляется периферический кровоток, и тромб 5-й степени по шкале TIMI TG надо повторно классифицировать. Поэтому G. Sianos и соавторы предложили классифицировать тромбы как малые (TIMI TG 0–3) и большие (TIMI TG 4 и больше). Большие тромбы, как и большой объем бляшки, являются независимыми предикторами развития ДЭ [10, 18] и коррелируют со слабым эпикардиальным кровотоком, низкой степенью MBG, возникновением смерти в течение 2 лет и развитием неблагоприятных кардиальных событий [18]. При STEMI объем тромба больше, чем при других ОКС. Особенно опасны большие тромбы в сосудах большого диаметра (например, в большой правой ВА, в аневризматически расширенной артерии, в венозных шунтах). T. Chechi и соавторы [3] сообщили, что STEMI, развившийся при тромбозе стентов, гораздо чаще вызывается большими тромбами, чем STEMI, возникший вследствие коронарного тромбоза *de novo*.

Опираясь на информацию данных исследований, можно более точно определить, в каких ситуациях применение тромбосакции при STEMI будет наиболее эффективным. Результаты клинических исследований, в которых сравниваются результаты стандартного ПКВ при STEMI и ПКВ с применением внутрикоронарной тромбосакции, показывают, что применение тромбосакции улучшало непосредственные результаты первичного ПКВ, что было связано с улучшением миокардиальной реперфузии: увеличивалась степень MBG, уменьшалось время снижения элевации сегмента ST. Этот факт находил отражение в улучшении показателей левожелудочковой гемодинамики в ранний и отдаленный периоды наблюдения. Однако не во всех исследованиях указанные улучшения привели к уменьшению 30-дневной и отдаленной смертности или снижению количества неблагоприятных коронарных событий.

В исследовании TAPAS (n=1071) больных были рандомизированы на группу аспирационной тромбэктомии перед стентированием (n=535) и группу стандартного стентирования

без предварительного проведения аспирационной тромбэктомии (n=536). Оценивали степень MBG и скорость снижения элевации сегмента ST, а также появление патологического зубца Q после вмешательства. У пациентов группы аспирационной тромбэктомии отмечена более высокая степень MBG (P<0,001), меньшее количество случаев стойкой элевации сегмента ST (P<0,001), большее снижение элевации сегмента ST (P<0,001) и меньшее количество появившихся зубцов Q (P=0,001). В течение 30-дневного наблюдения у больных группы аспирационной тромбэктомии отмечена тенденция к снижению смертности (P=0,07), количества реинфарктов (P=0,11) и неблагоприятных кардиальных событий (P=0,12). На основании этих данных авторы сделали заключение, что аспирационная тромбэктомия, выполненная перед стентированием, уменьшает микрососудистую обструкцию и улучшает миокардиальную реперфузию [20]. Наблюдение за больными в течение 1 года выявило снижение количества неблагоприятных событий в группе аспирационной тромбэктомии: общей смертности (P=0,04), кардиальной смертности (P=0,02) и уровня реинфарктов (P=0,05) [22]. Непосредственную и отдаленную оценку гемодинамической функции ЛЖ в этом исследовании не проводили.

Эффективность аспирационной тромбэктомии оценивали также в исследовании REMEDIA. В группе аспирационной тромбэктомии уровень MBG и степень снижения элевации сегмента ST были значимо выше, чем в группе стандартного стентирования (MBG ≥ 2 : 68,0 и 58,0; P=0,034; снижение элевации сегмента ST: 44,9 и 36,7; P=0,02). По данным миокардиальной контрастной эхокардиографии, выполненной через 6 мес после первичного ПКВ, выявлена тенденция к снижению ремоделирования ЛЖ после STEMI [9].

Исследование со схожим дизайном было выполнено L. De Luca и соавторами [6]. Получены результаты, аналогичные предыдущему исследованию. Снижение элевации сегмента ST в группе аспирационной тромбэктомии наблюдали в 81,6 % случаев, а в группе стандартного стентирования – в 55,3 % (P=0,02); MBG 3 в группе аспирационной тромбэктомии отмечено в 36,8 % случаев, а в группе стандартного стентирования – в 13,1 % (P=0,03).

В исследовании, проведенном H. Kondo и соавторами [12], проверяли эффективность

тромбэктомии, дополняющей стентирование при первичном ПКВ больным со STEMI, оценивая показатели левожелудочковой гемодинамики. В исследование вошли пациенты, которым проводили стандартное стентирование (86 лиц), и те, у которых стентирование предварялось тромбэктомией из инфарктзависимой артерии (109 лиц). По уровню значительных неблагоприятных событий (количество случаев смерти, реинфарктов, реваскуляризации целевых сосудов) различий между группами не было (33 по сравнению с 27 %; $P=0,44$). Не было также различий по ФВ ЛЖ в течение 6 мес наблюдения ($P=0,22$). Количество случаев выраженного ремоделирования стенки ЛЖ, определяемое как увеличение КДО на 20 % и более от исходного объема (в госпитальный период), было значимо меньше в группе тромбэктомии ($P=0,01$).

Целью исследования A. Araszkiwicz и соавторов [1] было определение зависимости между ремоделированием стенки ЛЖ и степенью MBG на ангиограмме, выполненной непосредственно после ПКВ. Выраженным ремоделированием стенки ЛЖ считали случаи увеличения КДО на 20 % и более от исходного объема. Больные ($n=145$) были разделены на две группы: с MBG 2–3-й степени ($n=86$) и MBG 0–1 степени. Ремоделирование стенки ЛЖ отмечено в 21 % случаев от общего количества пациентов. Низкая степень миокардиальной перфузии (BMG 0–1) значимо чаще связывалась с развитием ремоделирования ЛЖ (32 % в группе с MBG 0–1 и 14 % в группе с MBG 2–3; $P=0,014$). Сердечная недостаточность также значимо чаще развивалась у больных с MBG 0–1, по сравнению с группой MBG 2–3 (35,6 и 18,6 %, соответственно; $P=0,032$). Мультивариантный статистический анализ показал, что с развитием левожелудочковой дилатации связаны такие показатели, как пожилой возраст ($P=0,02$) и MBG 0 или 1-й степени ($P=0,008$). Вывод авторов следующий: развитие ремоделирования ЛЖ и сердечной недостаточности у пациентов, перенесших первичное ПКВ по поводу STEMI, связано со сниженной миокардиальной перфузией после процедуры.

Выводы

1. Сохранение функции миокарда левого желудочка у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, перенесших первичное перкутанное коронарное вмешатель-

ство, зависит не только от восстановления перфузии в эпикардиальных артериях, но и от миокардиальной реперфузии.

2. На восстановление миокардиальной перфузии оказывают влияние, кроме восстановления максимального объема кровотока в месте поражения инфаркт-обусловившей артерии, еще и время, прошедшее от начала острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST до стентирования, а также проведение тромбосакции, которая позволяет защитить миокардиальное артериальное русло от дистальной эмболизации.

Концепция и проект исследования – Ю.С., М.С.; сбор материала – М.С., В.Т., И.Т., В.К., А.К., С.Г., Н.Х., Н.Л.; статистическая обработка данных – И.Т., В.Т.; обзор литературы – В.Т.; написание статьи – В.Т., М.С., И.Т.; редактирование текста – Ю.С., М.С., В.Т.

Література

1. Araszkiwicz A., Grajek S., Lesiak M. et al. Effect of impaired myocardial perfusion on left ventricular remodeling in patients with anterior wall acute myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention // *Am. J. Cardiol.*– 2006.– Vol. 98.– P. 725–728.
2. Bolognese L., Carrabba N., Parodi G. et al. Impact of microvascular dysfunction on left ventricular remodeling and long-term clinical outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 1121–1126.
3. Chechi T., Vecchio S., Vittori G., Giuliani G. et al. ST-segment elevation myocardial infarction due to early and late stent thrombosis a new group of high-risk patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 50.– P. 2396–2402.
4. Cohn J.N., Ferrari R., Sharpe N. Cardiac remodeling – concept and clinical implication: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. On behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35.– P. 569–582.
5. Davies M.J., Thomas A.C., Knapman P.A. et al. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death // *Circulation.*– 1986.– Vol. 73.– P. 418–427.
6. De Luca L., Sardella G., Davidson C.J. et al. Impact of intracoronary aspiration thrombectomy during primary angioplasty on left ventricular remodeling in patients with anterior ST evaluation myocardial infarction // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 951–957.
7. De Maria G.L., Patel N., Kassimis G. et al. Spontaneous and procedural plaque embolization in native coronary arteries: pathophysiology, diagnosis, and prevention // *Scientifica, Hindawi Publishing Corporation.*– 2013.– P. 1–15.
8. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization cumulating in total vascular occlusion // *Circulation.*– 1985.– Vol. 71.– P. 699–708.
9. Galiuto L., Garramone B., Burzotta F. et al. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 1355–1360.

10. Gibson C.M., de Lemos J.A., Murphy S.A. et al. Combination therapy with abciximab reduced angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy // *Circulation*.– 2001.– Vol. 103.– P. 2550–2554.
11. Keeley E.C., Boura J.A., Grines C.L. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomized trials // *Lancet*.– 2003.– Vol. 361.– P. 13–20.
12. Kondo H., Suzuki T., Fukutomi T. et al. Effects of percutaneous coronary arterial thrombectomy during acute myocardial infarction on left ventricular remodeling // *Am. J. Cardiol*.– 2004.– Vol. 93 (5).– P. 527–531.
13. Malyar N.M., Lerman L.O., Gossel M. et al. Relation of nonperfused myocardial volume and surface area to left ventricular performance in coronary microembolization // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 1946–1952.
14. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L. et al. Myocardial no-reflow in humans // *JACC*.– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292.
15. Roe M.T., Ohman E.M., Maas A.C.P. et al. Shifting the open-artery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2001.– Vol. 37.– P. 9–18.
16. Saeed M., Hets S.W., Do L., Wilson M.W. Coronary microemboli effects in preexisting acute infarcts in a swine model: cardiac MR imaging indices, injury biomarkers, and histopathologic assessment // *Radiology*.– 2013.– Vol. 268.– P. 98–108.
17. Sardella G., Stio R.E. Thrombus aspiration in acute myocardial infarction: Rationale and indication // *World J. Cardiol*.– 2014.– Vol. 6 (9).– P. 924–928.
18. Sianos G., Papafaklis M.I., Daemen J. et al. Angiographic stent thrombosis after routine use of drug-eluting stent thrombosis in ST-segment elevation myocardial infarction: the importance of thrombus burden // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2007.– Vol. 50.– P. 573–583.
19. Spencer F.A., Meyer T.E., Goldberg R.J. et al. Twenty year trends (1975–1995) in the incidence, in-hospital and long-term death rates associated with heart failure complicating acute myocardial infarction: a community-wide perspective // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1999.– Vol. 34.– P. 1378–1387.
20. Svilaas T., Vlaar P.J., van der Horst I.C. et al. Thrombus aspiration during primary percutaneous coronary intervention // *New Engl. J. Med*.– 2008.– Vol. 358.– P. 557–567.
21. Van't Hof A.W., Liem A., Suryapranata H. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. Zwolle Myocardial Infarction Study Group // *Circulation*.– 1998.– Vol. 97.– P. 2302–2306.
22. Vlaar P.J., Svilaas T., van der Horst I.J. et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study // *Lancet*.– 2008.– Vol. 371.– P. 1915–1920.
23. Widimský P., Budesínský T., Vorác D. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multi-centre trial PRAGUE-2 // *Eur. Heart J*.– 2003.– Vol. 24.– P. 94–104.

Надійшла 12.01.2017 р.

Фактори, які впливають на функцію лівого шлуночка у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST після ургентного первинного перкутанного коронарного втручання (дані річного спостереження)

Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терент'єв, І.В. Тарапон, В.Ю. Кобиляк, А.С. Кривчун, С.Г. Герасимчук, Н.О. Холодїй, Н.П. Левчук

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Мета роботи – оцінити функцію лівого шлуночка (ЛШ) у віддалений період (через 1 рік) після проведення первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ) у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST залежно від електрокардіографічних і ангиографічних показників, визначених під час процедури, а також від доповнення стандартного перкутанного коронарного втручання (коронарного стентування) внутрішньокоронарною тромбосакцією.

Матеріал і методи. Обстежено 460 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST, яким із січня 2012 р. до грудня 2014 р. було проведено ПКВ. Хворі пройшли обстеження через 1 рік після виконання процедури; оцінювали функцію ЛШ (визначали фракцію викиду ЛШ, стан регіональної рухливості стінок ЛШ). За термінами проведення ПКВ від початку розвитку ГІМ хворі були розподілені на три групи: пацієнти, яким ПКВ виконано в перші 2 год (1-ша група); пацієнти, яким ПКВ виконано в період від 2 до 6 год (2-га група); пацієнти, яким ПКВ виконано через 6 год і більше від початку ГІМ (3-тя група).

Результати. Через 1 рік після ПКВ найкращі показники лівошлуночкової гемодинаміки зареєстровано у хворих, яким ПКВ виконано в перші 2 год: кінцеводіастолічний і кінцевосistolічний об'єм були статистично значуще меншими, а фракція викиду ЛШ – більшою у хворих 1-ї групи порівняно з цими показниками в пацієнтів 3-ї групи ($P < 0,05$). Частота виникнення дискінезії була статистично значуще більшою у 3-й групі порівняно з 1-ю ($P < 0,05$). Ступінь відновлення міокардіального кровоплину був значно кращий у хворих 1-ї групи, ніж 3-ї ($P < 0,0001$), а фракція викиду ЛШ у випадках відновлення міокардіальної перфузії до ступеня MBG 3, порівняно зі ступенями MBG 1 або 2, була статистично значуще вищою ($P < 0,01$).

Висновки. Збереження функції міокарда ЛШ у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST, які перенесли ПКВ, залежить від відновлення не тільки епікардіальної перфузії, а й міокардіальної. На відновлення міокардіальної перфузії, окрім швидкості відновлення кровоплину в епікардіальній артерії, ураження якої викликало розвиток ГІМ, також впливає проведення під час ПКВ тромбосакції, яка дозволяє захистити міокардіальне русло від дистальної емболізації.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, перкутанне коронарне втручання, функція лівого шлуночка.

Factors affecting left ventricular function in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation after successful primary percutaneous coronary intervention (the 1-year follow-up data)

Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.G. Terentyev, I.V. Tarapon, V.Yu. Kobylak, A.S. Krivchun, S.G. Gerasymchuk, N.O. Kholodii, N.P. Levchuk

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to determine influence of angiographic and electrocardiographic signs that appear during primary percutaneous coronary intervention (pPCI) in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation (ST elevation myocardial infarction – STEMI) upon left ventricular function at 1-year follow-up. In addition, we evaluated the long-term results of intervention including aspiration thrombectomy.

Material and methods. 460 consecutive patients with STEMI underwent emergent pPCI. Indicators of left ventricular function, such as ejection fraction and regional wall motion were examined at 1-year follow up. The patients were divided into three groups: PCI performed during first two hours after infarction development (group 1); 2–6 hours (group 2) and 6 hours and more (group 3).

Results. One-year follow up revealed best condition of left ventricular hemodynamics in patients with early pPCI as compared to patients with late pPCI: the end-systolic volume and the end-diastolic volume were significantly lower in group 1 compared to group 3 ($P<0.05$). Left ventricular ejection fraction was significantly higher in group 1 than in group 3 ($P<0.05$). Number of dyskinesias was significantly higher in group 3 than in group 1 ($P<0.05$). At the same time, the degree of myocardial blood flow was much higher in group 1 compared with group 3 ($P<0.0001$). Ejection fraction in cases of myocardial perfusion recovery to the level of myocardial blood grade (MBG) 3, as compared with MBG 1 or 2, was significantly higher ($P<0.01$).

Conclusions. The study showed that preservation of left ventricular hemodynamics in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation undergoing pPCI depends not only on the recovery of epicardial perfusion, but also on the recovery of myocardial perfusion. Blood clots aspiration during pPCI plays an important role in the treatment of patients with STEMI.

Key words: ST elevation myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, left ventricular function.

УДК 616.127-005.8-056.7-092.12/.19:575.191

Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда

Л.Є. Лобач¹, В.Є. Досенко², М.М. Долженко¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліморфізм –344C/T гена CYP11B2, ішемічна хвороба серця, післяінфарктний кардіосклероз, інфаркт міокарда, серцево-судинний ризик

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – одна з основних причин захворюваності та смертності, тому багато зусиль зосереджено на виявленні чинників ризику і розробленні стратегій для запобігання їх наслідкам. До чинників ризику належать гіперліпідемія, порушення вуглеводного обміну, артеріальна гіпертензія, які зумовлюють виникнення атеросклерозу. Додаткові чинники ризику пов'язані з коморбідністю в пацієнтів. До них належать гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), порушення функції вегетативної системи, зниження барорефлекторної чутливості (здатності до зменшення частоти скорочень серця у відповідь на підвищення артеріального тиску) [8, 15]. Більшість із чинників ризику можна модифікувати за допомогою корекції способу життя, дієти, прийому медикаментозної терапії [4].

Як відомо, ренін-ангіотензин-альдостеронова система – це важливий регулятор артеріального тиску, а поліморфізм у генах, які кодуєть компоненти цієї системи, пов'язаний з патофізіологічними чинниками ризику розвитку ІХС. Альдостеронсинтаза – ключовий ензим у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі. Доведено, що підвищення рівня альдостерону в деяких пацієнтів після гострого інфаркту міокарда (ІМ) пов'язано з певним поліморфізмом гена альдостеронсинтази (CYP11B2) [16]. Однак дані щодо впливу поліморфізму гена CYP11B2 на ризик виникнення ІМ і міокардіальну функцію в пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом (ПІК) обмежені й суперечливі. Встановлено, що

дилатація ЛШ, яка виникає після ІМ, зумовлює активацію нейрогуморальної системи. У деяких пацієнтів з ПІК виявлено підвищення рівня альдостерону, що призводило до ремоделювання ЛШ та впливало на довгострокові прогнози [12, 14, 17].

Доведено, що певний поліморфізм гена CYP11B2 потенційно впливав на рівень альдостерону [16]. Оскільки підвищений рівень альдостерону пов'язаний зі збільшенням діаметра ЛШ та збільшенням його маси, висунуто гіпотезу, що ремоделювання ЛШ після ІМ може бути спричинене поліморфізмом гена альдостеронсинтази [3, 9–11, 13]. Однак не виявлено залежності кінцево-діастолічного діаметра ЛШ, товщини стінок або зміни маси ЛШ від наявності певного поліморфізму гена альдостеронсинтази. Деякі дослідження сфокусовані на взаємозв'язку поліморфізму гена CYP11B2 з гіпертрофією ЛШ, однак отримані результати суперечливі [2, 5, 8, 15].

Таким чином, дані щодо впливу поліморфізму гена альдостеронсинтази на ризик виникнення ІМ суперечливі [1, 6], та немає досліджень, які б оцінювали цей вплив в Україні.

Мета роботи – визначити вплив варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда у хворих з післяінфарктним кардіосклерозом порівняно з пацієнтами зі стабільною ішемічною хворобою серця без інфаркту міокарда в анамнезі, хворими з високим серцево-судинним ризиком та здоровими особами.

Матеріал і методи

Проведено загальноклінічне обстеження 378 осіб. До контрольної групи залучено 100 здорових добровольців віком у середньому ($59,42 \pm 0,30$) року (відсутність серцево-судинних захворювань підтверджено даними анамнезу, результатами ЕКГ, вимірювання артеріального тиску, проби з фізичним навантаженням). Також сформовано три групи хворих: перша – 100 пацієнтів з ПІК (віком у середньому ($57,3 \pm 0,5$) року); друга – 78 пацієнтів з ІХС, верифікованою за даними коронарентрикулографії, без ІМ в анамнезі (віком у середньому ($59,0 \pm 0,4$) року); третя – 100 пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком – з цукровим діабетом, артеріальною гіпертензією або дисліпідемією (віком у середньому ($59,4 \pm 0,3$) року).

Генетичне тестування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в лабораторії Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України.

Критеріями вилучення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність та імплантований кардіовертер-дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel, SPSS 13 (США). Статистично значущою вважали різницю показників при $P < 0,05$. Аналіз генетичних даних здійснювали за допомогою онлайн-калькулятора (URL: <https://thething.shinyapps.io/SNPcalc/>).

Результати та їх обговорення

При проведенні генотипування поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* у пацієнтів з ПІК встановлено, що частка гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС становила відповідно 33; 50 та 12 %, у контрольній групі відповідно – 24; 50 та 26 % (рисунки).

Розподіл генотипів у контрольній групі відповідав закону Харді–Вайнберга ($P > 0,05$), що перевірено за допомогою тесту χ^2 з одним ступенем свободи, без використання корекції Йейтса.

Проведено аналіз поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* за різними моделями успадкування: кодомінантною, домінантною, рецесивною,

наддомінантною та адитивною (таблиця). Використавши тест χ^2 із двома ступенями свободи, виявили статистично значущу різницю щодо розподілу генотипів у групі хворих з ПІК та у групі контролю ($P < 0,05$).

Аналіз за кодомінантною моделлю успадкування показав, що пацієнти з поліморфізмом СС мали найменший ризик розвитку ІМ порівняно з особами з поліморфізмом ТС та ТТ гена *CYP11B2* ($P = 0,03$).

При аналізі за домінантною моделлю успадкування (порівняння домінантного поліморфізму ТТ з варіантом ТС + СС у пацієнтів з ПІК та осіб контрольної групи) статистично значущої різниці не виявлено.

Аналіз за рецесивною моделлю успадкування (порівняння варіантів ТТ + ТС та СС поліморфізму гена *CYP11B2*) показав, що пацієнти з варіантом СС поліморфізму гена *CYP11B2* мали менший ризик розвитку ІМ порівняно з особами з поліморфізмом ТТ + ТС при порівнянні даних пацієнтів з ПІК та осіб контрольної групи ($P = 0,01$).

При аналізі за наддомінантною моделлю успадкування (порівнювали варіанти ТТ + ТС та СС поліморфізму гена *CYP11B2*) статистично значущих відмінностей між варіантами поліморфізму не виявлено.

Аналіз за адитивною моделлю успадкування (порівнювали варіанти 2СС + ТС та ТТ поліморфізму гена *CYP11B2*) показав, що пацієнти з варіантом 2СС + ТС мали статистично значуще нижчий ризик розвитку ІМ, ніж домінантні гомозиготи ТТ ($P = 0,02$).

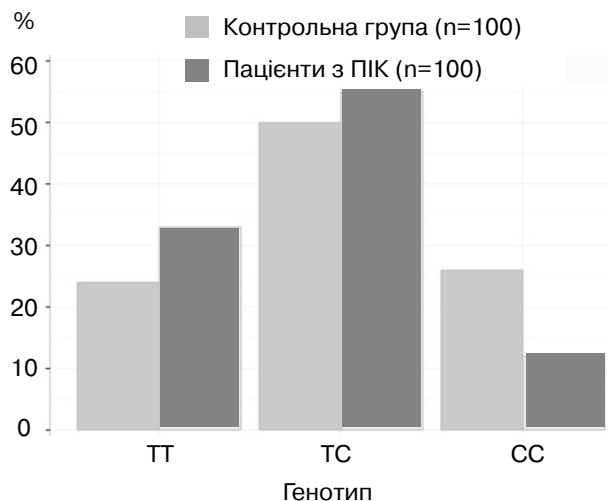


Рисунок. Розподіл генотипів у здорових осіб та хворих з післяінфарктним кардіосклерозом.

Таблиця

Аналіз поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2* за різними моделями успадкування у здорових осіб та хворих з післяінфарктним кардіосклерозом

Генотип	Здорові	ПІК	Відношення шансів	P	AIC
Кодомінантна модель					
ТТ	24 (24 %)	33 (33 %)	1,00		
ТС	50 (50 %)	55 (55 %)	0,8 (0,41–1,53)	0,03	19,55
СС	26 (26 %)	12 (12 %)	0,34 (0,14–0,78)		
Домінантна модель					
ТТ	24 (24 %)	33 (33 %)	1,00		
ТС + СС	76 (76 %)	67 (67 %)	0,64 (0,34–1,19)	0,16	22,5
Рецесивна модель					
ТТ + ТС	74 (74 %)	88 (88 %)	1,00		
СС	26 (26 %)	12 (12 %)	0,39 (0,18–0,81)	0,01	18
Наддомінантна модель					
ТТ + СС	50 (50 %)	45 (45 %)	1,00		
ТС	50 (50 %)	55 (55 %)	1,22 (0,7–2,14)	0,48	23,99
Аддитивна модель					
ТТ	–	–	1,00		
2СС + ТС	–	–	0,6 (0,39–0,91)	0,02	18,76

Найінформативнішу модель обирали за найменшим значенням інформаційного критерію Акаїке (Akaike information criterion – AIC). Найменшим цей показник був у рецесивній моделі (див. таблицю), згідно з якою, пацієнти з поліморфізмом ТТ + ТС мали статистично значуще ($P=0,01$) вищий ризик виникнення ІМ, ніж пацієнти з варіантом СС поліморфізму –344С/Т гена *CYP11B2*.

При порівнянні генотипів у пацієнтів зі стабільною ІХС ($n=78$) та осіб контрольної групи ($n=100$) для аналізу використовували кодомінантну, домінуючу, рецесивну, наддомінантну та адитивну моделі успадкування. Розподіл генотипів у групі пацієнтів зі стабільною ІХС відповідав закону Харді–Вайнберга ($P>0,05$). Застосувавши тест χ^2 з двома ступенями свободи, не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів між групами пацієнтів зі стабільною ІХС та практично здорових осіб ($P>0,05$).

При порівнянні пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком ($n=100$) та осіб контрольної групи ($n=100$) використовували аналогічні моделі успадкування. Розподіл генотипів у групі високого серцево-судинного ризику відповідав закону Харді–Вайнберга. Статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах пацієнтів з високим ризиком та практично здорових осіб не виявлено.

При порівнянні хворих з ПІК ($n=100$) та пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком

($n=100$) використовували кодомінантну, домінуючу, рецесивну, наддомінантну та адитивну моделі успадкування. За допомогою тесту χ^2 з двома ступенями свободи не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах пацієнтів з високим ризиком та пацієнтами з ПІК ($P>0,05$).

При порівнянні пацієнтів зі стабільною ІХС ($n=78$) та хворих з ПІК ($n=100$) аналіз успадкування проводили з використанням кодомінантної, домінуючої, рецесивної, наддомінантної та адитивної моделей. За допомогою тесту χ^2 з двома ступенями свободи не виявили статистично значущої різниці щодо розподілу генотипів у групах хворих зі стабільною ІХС та пацієнтів з ПІК ($P>0,05$).

Висновки

1. Особи з поліморфізмом ТТ + ТС гена альдостеронсинтази (*CYP11B2*) мають підвищений ризик розвитку інфаркту міокарда.

2. При порівнянні генотипів у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та практично здорових осіб не виявлено статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (*CYP11B2*).

3. При порівнянні генотипів у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком та практично здорових осіб не виявлено статистично значущої

різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2).

4. Не зареєстровано статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2) у групах пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця.

5. Не встановлено статистично значущої різниці щодо розподілу варіантів поліморфізму –344С/Т гена альдостеронсинтази (CYP11B2) у групах пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.Л., В.Д., М.Д.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – Л.Л.; критичний огляд матеріалу – В.Д., М.Д.

Література

1. Cohn J.N., Colucci W. Cardiovascular effects of aldosterone and post-acute myocardial infarction pathophysiology // *Amer. Cardiol.*– 2006.– Vol. 97.– P. 4–12.
2. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2 // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 33.– P. 703–707.
3. Duprez D.A., Bauwens F.R., De Buyzere M.L. et al. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on left ventricular hypertrophy in moderate essential hypertension // *Am. J. Cardiol.*– 1993.– Vol. 71.– P. 17A–20A.
4. Ebrahim S., Smith G.D. Systematic review of randomised controlled trials of multiple risk factor interventions for preventing coronary heart disease // *Brit. Med. J.*– 1997.– Vol. 314.– P. 1666–1674.
5. Hautanen A., Lankinen I., Koskinen P. et al. Associations between human aldosteronesynthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 569–575.
6. Kupari M., Hautanen A., Lankinen I. et al. Associations between human aldosteronesynthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97.– P. 569–575.
7. La Rovere M.T., Bigger J.T., Marcus F.I. et al. Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction // *Lancet.*– 1998.– Vol. 351.– P. 478–484.
8. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.*– 1990.– Vol. 322.– P. 1561–1566.
9. Muscholl M., Schunkert H., Muders F. et al. Neurohormonal activity and left ventricular geometry in patients with essential arterial hypertension // *Am. Heart J.*– 1998.– Vol. 135.– P. 58–66.
10. Navarro-Lopez F., Coca A., Pare J.C. et al. Left ventricular hypertrophy in asymptomatic essential hypertension: its relationship with aldosterone and the increase in sodium-proton exchanger activity // *Eur. Heart J.*– 1993.– Vol. 14 (Suppl. J).– P. 38–41.
11. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction // *Hypertension.*– 2000.– Vol. 35.– P. 704–709.
12. Rouleau J.L., Packer M., Moya L. et al. Prognostic value of neurohumoral activation in patients with an acute myocardial infarction: effect of captopril // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994.– Vol. 24.– P. 583–591.
13. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 2255–2260.
14. Swinfard R.W., Diaz-Arias A.A. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
15. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese // *Hypertension.*– 1999.– Vol. 33.– P. 266–270.
16. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // *Steroids.*– 1995.– Vol. 60.– P. 125–132.
17. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action // *N. Engl. J. Med.* 1994.– Vol. 331.– P. 250–258.

Надійшла 26.12.2016 р.

Влияние полиморфизма гена альдостеронсинтазы (CYP11B2) на риск развития инфаркта миокарда

Л.Е. Лобач¹, В.Е. Досенко², М.Н. Долженко¹

¹ *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев*

² *Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев*

Цель работы – определить влияние вариантов полиморфизма гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*) на риск развития инфаркта миокарда (ИМ) у больных с постинфарктным кардиосклерозом (ПИК) по сравнению с пациентами со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) без ИМ в анамнезе, пациентами с высоким сердечно-сосудистым риском и здоровыми лицами.

Материал и методы. В результате общеклинического обследования 378 лиц сформированы следующие группы: пациенты с ПИК (n=100), пациенты с ИБС без ИМ в анамнезе (n=78); пациенты с высоким сердечно-сосудистым риском (n=100) и здоровые (n=100). Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Группы пациентов сравнивали по полиморфизму гена альдостеронсинтазы (*CYP11B2*).

Результаты. При проведении генотипирования полиморфизма –344С/Т гена *CYP11B2* у пациентов с ПИК установлено, что доля гомозигот ТТ, гетерозигот ТС и гомозигот СС составила соответственно 33; 50 и 12 %. Вариант СС полиморфизма гена альдостеронсинтазы был связан с меньшим риском развития ИМ по сравнению с вариантом ТТ + ТС при сравнении данных пациентов с ПИК и лиц контрольной группы (P=0,01). При сравнении пациентов других групп статистически значимых различий в распределении генотипов не обнаружено.

Выводы. Установлен повышенный риск развития ИМ у пациентов с ПИК с полиморфизмом ТТ + ТС гена *CYP11B2*.

Ключевые слова: полиморфизм –344С/Т гена *CYP11B2*, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, инфаркт миокарда, сердечно-сосудистый риск.

Influence of aldosterone synthetase (CYP11B2) gene polymorphism upon the risk of myocardial infarction

L.E. Lobach¹, V.E. Dosenko², M.M. Dolzhenko¹

¹ *Shupryk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

² *Bogomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv*

The aim – to determine the effect of certain variant of aldosterone synthase gene polymorphism (*CYP11B2*) upon the risk of myocardial infarction (MI) in postinfarction patients compared to the patients with stable coronary heart disease without previous MI, patients at high cardiovascular risk and healthy volunteers.

Material and methods. 378 subjects examined by general clinical methods were divided into four groups: 100 patients with postinfarction cardiosclerosis, 78 patients with coronary artery disease without a history of heart attack, 100 high cardiovascular risk patients and 100 healthy subjects. Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real time. The comparison of groups was performed regarding aldosterone synthase (*CYP11B2*) gene polymorphism.

Results. During genotyping *CYP11B2* –344C/T polymorphism in postinfarction patients the following relationship was shown: TT homozygotes, TC heterozygotes and CC homozygotes – 33; 50 and 12 %, respectively. CC variant of gene polymorphism *CYP11B2* showed the lowest risk of myocardial infarction compared to TT + TC, while comparing postinfarction patients to healthy volunteers (P=0.01).

Conclusion. We demonstrated the increased risk of myocardial infarction in postinfarction patients with TT + TC polymorphism of aldosterone synthase gene (*CYP11B2*).

Key words: aldosteronesynthase gene polymorphism *CYP11B2* –344C/T, ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis, myocardial infarction, cardiovascular risk.

УДК 616.127-005.8-003.725

Чинники, що впливають на рівень sST2 у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

М.П. Копиця, О.В. Петюніна

*ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST, sST2, ремоделювання лівого шлуночка

Термін біомаркер уперше був запропонований у 1989 р., а пізніше схвалений робочою групою Національного інституту охорони здоров'я США (National Institute of Health) у 2001 р., означає «об'єктивно визначений параметр, що є індикатором нормального біологічного процесу, патогенетичного процесу або відповіддю на фармакологічну терапію» [1].

Серед відомих біомаркерів привертає увагу ST2. Підвищення його рівня обумовлено механічним перевантаженням кардіоміоцитів, отже, цей білок може експресуватися в життєздатному міокарді, який схильний до стресу. Дія ST2 у серцевому м'язі є комплексною та тісно пов'язана з інтерлейкіном-33 (ІЛ-33) – механічне розтягнення кардіоміоцитів може посилювати вивільнення ІЛ-33 із цитоплазматичних везикул. Кардіоміоцити та серцеві фібробласти паралельно вивільняють як ST2L, так і sST2 під час біомеханічного розтягнення. ІЛ-33 може посилювати антигіпертрофічний ефект шляхом блокування дії ангіотензину II або фенілепінеприну на міокард. Наступна гіпертрофія кардіоміоцитів, активність фібробластів та апоптоз призводять до активізації структурного ремоделювання серця [4].

Показано, що sST2 підвищується при гострому інфаркті міокарда (ІМ) та асоціюється з нижчою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і побічними серцево-судинними подіями. sST2 був статистично значуще вищим у пацієнтів з більш тяжким трансмуральним ІМ та наявністю мікроциркуляторного ушкодження, його рівень

статистично значуще корелював з вмістом альдостерону [2, 14].

За даними S. Demyanets та співавторів, рівень sST2 був статистично значуще підвищеним у пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST, ніж у хворих з ІМ без елевації сегмента ST і стабільною стенокардією, та був предиктором виникнення смерті в загальній когорті. Коли пацієнти були стратифіковані відповідно до їх клінічної презентації, найвищий квінтиль sST2 був статистично значущим предиктором комбінованої кінцевої точки у хворих з ІМ з елевацією сегмента ST [5].

Не виявлено значення рівня sST2 для швидкої діагностики серцевої недостатності; при підозрі на серцеву недостатність слід визначати вміст натрійуретичних пептидів. Як sST2, так і натрійуретичні пептиди, відображують різні біологічні процеси, надаючи незалежну та взаємодоповнювальну прогностичну інформацію.

На рівень sST2 впливають різні чинники. У статті було здійснено спробу виявити, які з них найбільш вагомі, та комплексно оцінити ремоделювання ЛШ після перенесеного гострого ІМ.

Мета роботи – дослідити вплив різних чинників на рівень sST2 у хворих з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи

Проаналізовано дані 65 пацієнтів з гострим ІМ з елевацією сегмента ST: 54 (83,1 %) чоловіків та 11 (26,9 %) жінок. Середній вік хворих стано-

вив ($57,0 \pm 3,5$) року. Всі пацієнти були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України». Діагноз гострого ІМ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних та біохімічних досліджень згідно з чинними рекомендаціями [6].

Протокол дослідження було схвалено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України».

Зразки крові для загальноклінічного, біохімічного дослідження було взято з вени в пацієнтів при госпіталізації у першу добу після проведеної селективної коронарографії (СКГ) та стентування інфарктзалежної вінцевої артерії. Кров для визначення sST2 зберігали в морозильній камері при температурі -70 °C, його рівень визначали імуноферментним методом з використанням набору реактивів Presage ST2 Assay (Critical Diagnostics, США). Рівень sST2 вважали нормальним при його значенні менше ніж 35 нг/мл.

Ехокардіографію здійснювали на апараті Medison Sono Ace X6 (Корея) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц у день госпіталізації. Оцінювали розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розмір ЛШ, масу міокарда ЛШ (ММЛШ), ФВ ЛШ за Сімпсоном, діастолічну функцію ЛШ – максимальну швидкість раннього діастолічного наповнення E, максимальну швидкість передсердного діастолічного наповнення A та їх відношення E/A.

Вимірювали систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск і частоту скорочень серця (ЧСС).

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США) та Microsoft Office Excel 2003. Для визначення ступеня впливу на рівень sST2 досліджуваних показників використовували покроковий регресійний аналіз. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента і непараметричних методів дослідження, а саме критерію Манна – Уїтні та критерію χ^2 . Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Середній рівень sST2 становив ($77,75 \pm 8,96$) нг/мл. При аналізі досліджуваних показників виявлено вищий рівень sST2 у жінок, ніж у чоловіків ($P=0,02$), статистично значущу різницю його рівня залежно від локалізації ушкодження серця: найбільш високий вміст sST2 спостерігали при ІМ передньої локалізації, коли обсяг ушкодження максимальний. Стабільна стенокардія до виникнення ІМ асоціювалася з нижчим рівнем sST2, ніж у хворих без стенокардії в анамнезі ($P=0,01$; табл. 1).

Хворих розподілили на групи залежно від рівня sST2: 47 пацієнтів з sST2 ≥ 35 нг/мл (у середньому ($97,49 \pm 11,13$) нг/мл) та 18 хворих з sST2 < 35 нг/мл (у середньому ($26,21 \pm 1,06$) нг/мл).

Статистично значущої різниці досліджуваних показників залежно від рівня sST2 не виявлено (табл. 2). Спостерігали лише тенденцію щодо нижчого рівня ДАТ у хворих із sST2 ≥ 35 нг/мл.

У хворих з рівнем sST2 ≥ 35 нг/мл статистично значуще частіше спостерігали двосудинне ураження (табл. 3). Не виключено, що в цієї категорії хворих ще не розвинувся колатеральний кровообіг, а ступінь ішемічного ушкодження і розвитку фіброзу міокарда був більш вираженим.

Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між рівнем sST2 і ЧСС ($r=0,25$; $P=0,05$), КДР ЛШ ($r=0,31$; $P=0,03$), КСР ЛШ ($r=0,38$; $P=0,007$) та негативний – з ФВ ЛШ ($r=-0,48$; $P=0,0001$), що може свідчити про участь sST2 у ранньому ремоделюванні ЛШ.

Покроковий регресійний аналіз виявив незалежний і статистично значущий зв'язок між підвищенням sST2 та низкою показників. Згідно з отриманою статистично значущою регресійною моделлю ($P < 0,05$) у хворих з гострим ІМ з елевацією сегмента ST наявність підвищеного рівня sST2 обумовлено впливом таких чинників, як ФВ ЛШ (20,64 %; $P=0,0001$), наявність стабільної стенокардії до ІМ (11,03 %; $P=0,01$), жіноча стать (9,96 %; $P=0,01$), зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (8,54 %; $P=0,05$) та підвищення вмісту креатиніну (7,83 %; $P=0,046$) (табл. 4).

Слід зауважити, що ступінь відносного впливу ФВ ЛШ має найбільший вплив на підвищення рівня sST2 при гострому ІМ, що співвідноситься з даними літератури та свідчить про те, що цей

Таблиця 1

Рівень sST2 у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від клінічних показників

Показник	Кількість пацієнтів	sST2, нг/мл (M±d)	P (t-критерій)
Чоловіки	54 (83,1 %)	73,54±29,35	P=0,02
Жінки	11 (26,9 %)	98,41±36,64	
Локалізація ІМ			
Передня	36 (55,4 %)	88,84±33,66	P ₁₋₂ =0,02 P ₁₋₃ =0,003 P ₂₋₃ =0,03
Задня	22 (33,8 %)	69,38±23,81	
Інша	7 (10,8 %)	47,03±12,74	
Цукровий діабет			
Є	9 (13,8 %)	47,34±28,72	P=0,01
Немає	56 (86,2 %)	82,63±37,16	
Куріння			
Є	43 (66,2 %)	81,13±41,13	P=0,85
Немає	22 (33,8 %)	83,16±30,01	
Обтяжена спадковість (для чоловіків < 55 років, для жінок < 65 років)			
Є	36 (55,4 %)	76,20±37,15	P=0,68
Немає	29 (44,6 %)	72,69±29,49	
Стабільна стенокардія до ІМ			
Є	25 (38,5 %)	47,42±28,89	P=0,01
Немає	40 (61,5 %)	84,09±47,78	
Нестабільна стенокардія до ІМ			
Є	28 (43,1 %)	76,43±37,44	P=0,83
Немає	37 (56,9 %)	78,58±43,15	
Кількість уражених судин (за даними СКГ)			
Одна	15 (23,1 %)	70,50±27,43	P ₁₋₂ =0,01 P ₁₋₃ =0,054 P ₁₋₄ =0,42 P ₂₋₃ =0,34 P ₂₋₄ =0,001 P ₃₋₄ =0,01
Дві	18 (27,7 %)	118,26±57,67	
Три	15 (23,1 %)	99,75±49,34	
Більше трьох	17 (26,1 %)	61,79±31,98	

Таблиця 2

Клінічна характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST залежно від рівня sST2 (M±d)

Показник	sST2 ≥ 35 (n=47)	sST2 < 35 (n=18)	P (критерій Манна – Уїтні)
ЧСС за 1 хв	76,55±2,68	75,47±2,44	0,90
САТ, мм рт. ст.	133,19±4,64	140,88±5,98	0,16
ДАТ, мм рт. ст.	79,45±2,07	84,47±2,61	0,09
КДР ЛШ, см	5,21±0,08	4,96±0,15	0,23
КСР ЛШ, см	3,82±0,12	3,57±0,16	0,19
ФВ ЛШ, %	49,07±1,65	52,77±2,43	0,16
Е/А	1,01±0,08	1,25±0,23	0,55
ММЛШ, г	237,63±9,97	213,63±26,85	0,27

Таблиця 3

Залежність рівня sST2 від кількості уражених судин у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

Показник	sST2 ≥ 35 нг/мл	sST2 < 35 нг/мл	χ ²
ІМ в анамнезі	6 (12,8 %)	2 (11,1 %)	0,03; P=0,86
Ураження 1 судини	10 (21,3 %)	8 (44,4 %)	2,09; P=0,15
Ураження 2 судин	14 (29,8 %)	1 (5,6 %)	4,31; P=0,04
Ураження ≥ 3 судин	23 (48,9 %)	9 (50,0 %)	0,01; P=0,94

Таблиця 4

Вплив різних чинників на рівень sST2 у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST (регресійний аналіз; $R_2=0,58$)

Показник	β	B	Ступінь впливу, %	P
ФВ ЛШ	-0,58	0,12	20,64	0,0001
Стабільна стенокардія до ІМ	-0,31	0,12	11,03	0,01
Жіноча стать	0,28	0,11	9,96	0,03
ХС ЛПВЩ	-0,24	0,12	8,54	0,05
Креатинін	0,22	0,12	7,83	0,046

цитокін залучений до раннього патологічного ремоделювання.

Наявність стабільної стенокардії до розвитку ІМ сприяє тому, що внаслідок розвитку колатерального кровообігу міокард протягом тривалого періоду пристосовується до стресу та дозволяє створити умови для менш вираженого ремоделювання ЛШ.

Незважаючи на твердження, що молоді жінки захищені від серцевих захворювань, ІМ є однією з основних причин смерті жінок віком 55 років та менше. У молодих жінок з гострим ІМ присутній екстремальний фенотип ішемічної хвороби серця, що асоціюється з підвищеним ризиком смерті. У дослідженні VIRGO вивчали чинники, які впливають на виникнення гострого ІМ та перебіг післяінфарктного періоду. У жінок реєстрували більшу частоту випадків цукрового діабету, депресії та анамнезу черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) порівняно з чоловіками. Стрес у жінок був більш значущим чинником, ніж у чоловіків. Високий вихідний рівень стресу асоціювався з повільнішим відновленням показників здоров'я через місяць після гострого ІМ [8].

У дослідженні INTERHEART також вивчали особливості перебігу ішемічної хвороби серця в жінок. Виявлено, що психологічні чинники й емоційний стрес сприяли розвитку ІМ та впливали на його клінічний перебіг, особливо в жінок. Розвиток ІМ був пов'язаний із сукупністю психоемоційних чинників ризику (депресія, стрес тощо), скориговане відношення ризиків становило 3,5 [16].

У нашому дослідженні відносний внесок впливу жіночої статі на рівень sST2 становив 9,96 %, що свідчить про більшу уразливість жінок до ішемії та виникнення в них патологічного ремоделювання після перенесеного гострого ІМ.

Відносний внесок впливу зниженого рівня ХС ЛПВЩ на рівень sST2 становив 8,54 % ($P=0,05$). Проте дані літератури щодо цього суперечливі.

Роль загального холестерину та холестерину ліпопротеїнів низької щільності складно недооцінити. Але внесок рівня ХС ЛПВЩ у розвитку атеросклерозу та його значення як терапевтичної цілі останніми роками ретельно вивчають. Антиатерогенна дія ХС ЛПВЩ здійснюється завдяки їх здатності виводити холестерин з клітин, тканин, зокрема стінок артерій та транспортувати його в печінку. Дані останніх досліджень свідчать про те, що ХС ЛПВЩ відіграє комплексну роль в атерогенезі, а наявність дисфункції їх регуляції може бути більш значущим для розвитку атеросклерозу, ніж вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності. Але в багатоцентричних дослідженнях застосування високих доз ніацину або інгібіторів етерифікованих жирних кислот не поліпшувало серцево-судинний прогноз, незважаючи на підвищення вмісту ХС ЛПВЩ. A.V. Khera та співавтори вивчали зворотний транспорт холестерину (cholesterol efflux capacity) – показник, що передуює транспорту ХС ЛПВЩ з периферії в печінку. Завдяки цьому процесу холестерин, вивільнений з макрофагів, поєднується з ХС ЛПВЩ. Виявили, що рівень cholesterol efflux capacity негативно асоціювався з виникненням атеросклерозу [7, 12, 13].

Підвищення відносного серцево-судинного ризику асоціювалося з низьким вмістом ХС ЛПВЩ, особливо при рівні 0,65–1,17 ммоль/л (25–45 мг/дл). Результати метааналізу чотирьох досліджень, які передбачали використання внутрішньосудинного ультразвукового дослідження для оцінки змін розміру коронарної атероми, показали, що зростання рівня ХС ЛПВЩ на більш ніж 7,5 % разом зі зниженням вмісту холестерину ліпопротеїнів низької щільності до цільового 2,0 ммоль/л (< 80 мг/дл) приводило до регресу атеросклеротичної бляшки [3, 10].

В огляді A. Ramirez та співавторів відзначено, що вміст ХС ЛПВЩ знижений у багатьох пацієнтів з гострим ІМ. Показано, що підвищення його концентрації може бути недостатнім для захисту від ІМ. Однак рівень ХС ЛПВЩ < 40 мг/дл може бути ефективною ознакою для початку спостереження за розвитком атеросклерозу [11].

У дослідженні Brazilian Heart Study обстежили 180 пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST.

Дослідження рівня ХС ЛПВЩ проводили на 5-ту та 30-ту добу.

Аналіз показав, що вищий рівень ХС ЛПВЩ (третій тертиль, > 42 мг/дл) асоціювався зі зниженням рівня оксиду азоту в плазмі крові на 50 % порівняно з пацієнтами з рівнем ХС ЛПВЩ < 33 мг/дл, в яких ендотеліальна функція покращувалася лише на 40 % до 30-ї доби [9]. Отримані дані стосовно ХС ЛПВЩ потребують подальшого вивчення.

Добре відомо про ускладнення з боку нирок після перенесеного ЧКВ у пацієнтів з ГІМ. Однак недостатньо даних, що стосуються рівня креатиніну при госпіталізації та коронарного і міокардіального потоку. У дослідженні L. Zhao та співавторів вивчали рівні креатиніну в сироватці крові при госпіталізації в пацієнтів з ІМ з елевацією сегмента ST та їх вплив на прогноз захворювання. Підвищений рівень креатиніну спостерігали у 86 пацієнтів, він асоціювався з порушеним міокардіальним кровоплином та несприятливим прогнозом у досліджуваних хворих [17].

У дослідженні J. Yamaguchi та співавторів показано вплив підвищеного рівня креатиніну в сироватці крові на прогноз у пацієнтів з гострим ІМ, яким проводили ЧКВ. З огляду на те, що дослідження не було рандомізованим контрольованим, важко довести сприятливий ефект реперфузійної терапії в пацієнтів з гострим ІМ, ускладненим нирковою недостатністю, але вміст креатиніну в сироватці крові у хворих з гострим ІМ при госпіталізації був незалежним предиктором довгострокової смертності [15].

Ступінь впливу підвищеного рівня креатиніну на вміст sST2 у нашому дослідженні становив 7,83 % (P=0,046). Можна стверджувати, що внесок рівня креатиніну в розвиток раннього ремоделювання ЛШ очевидний.

Таким чином, встановлено, що на зміни рівня sST2 у хворих з гострим ІМ різною мірою впливають такі чинники, як знижена ФВ ЛШ (20,64 %; P=0,0001), наявність стабільної стенокардії до розвитку ІМ (11,03 %; P=0,01), жіноча стать (9,96 %; P=0,01), зниження вмісту ХС ЛПВЩ (8,54 %; P=0,05) та підвищений рівень креатиніну (7,83 %; P=0,046).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, опрацювання висновків – М.К., О.П.; збір матеріалу, огляд літератури, написання тексту – О.П.

Література

1. Abela M. A biomarker guided approach in heart failure // Malta Med. J. – 2014. – Vol. 26, Issue 3. – P. 46–51.
2. Anand I.S., Rector T.S., Kuskowski M. et al. Prognostic value of soluble ST2 in the Valsartan Heart Failure Trial // Circ. Heart Fail. – 2014. – Vol. 7. – P. 418–426.
3. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>
4. Ciccone M.M., Cortese F., Gesualdo M. et al. A novel cardiac bio-marker: ST2: a review // Molecules. – 2013. – Vol. 18. – P. 15324–15328.
5. Demyanets S., Speidl V.S., Tentzeris I. et al. Soluble ST2 and Interleukin-33 in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome // Plos One. – 2014. – Vol. 9 (4). – P. e95055. Doi:10.1371/journal.pone.0095055
6. Hamm C.W., Bassand J.P., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.
7. Khera A.V., Cuchel M., de la Llera-Moya M. et al. Cholesterol efflux capacity, high-density lipoprotein function, and atherosclerosis // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 364. – P. 127–135.
8. Lichtman J.H., Lorenze N.P., D'Onofrio G.D. et al. Variation in recovery: role of gender on outcomes of young AMI patients (VIRGO) study design // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. – 2010. – Vol. 3 (6). – P. 684–693.
9. Martin S.S., Joshi P.H., Blaha M.J. High-density lipoprotein and endothelial function in patients with myocardial infarction: Pieces in a puzzle // Atherosclerosis. – 2014. – Vol. 237, Issue 2. – P. 838–839.
10. Nicholls S.J., Tuzcu E.M., Sipahi I. et al. Statins, high-density lipoprotein cholesterol, and regression of coronary atherosclerosis // JAMA. – 2007. – Vol. 297. – P. 499–508.
11. Ramirez A., Hu P.P. Low high-density lipoprotein and risk of myocardial infarction // Clin. Med. Insights Cardiol. – 2015. – Vol. 9. – P. 113–117.
12. Rohatgi A., Khera A., Berry J.D. et al. HDL cholesterol efflux capacity and incident cardiovascular events // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 2383–2393.
13. Stone N.J., Robinson J.G., Lichtenstein A.H. et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in Adults // Circulation. – 2014. – Vol. 129. – P. S1–S45.
14. Weir R.A.P., Miller A.M., Murphy G.E.J. et al. Serum soluble ST2: a potential novel mediator in left ventricular and infarct remodeling after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2010. – Vol. 55. – P. 243–250.
15. Yamaguchi J., Kasanuki H., Ishii Y. et al. Serum Creatinine on Admission Predicts Long-Term Mortality in Acute Myocardial Infarction Patients Undergoing Successful Primary Angioplasty Data From the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction (HIJAMI) Registry // Circ. J. – 2007. – Vol. 71. – P. 1354–1359.
16. Yusuf S., Hawken S., Ôunpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. – 2004. – Vol. 364, N 9438. – P. 937–952.
17. Zhao L., Wang L., Zhang Y. Elevated admission serum creatinine predicts poor myocardial blood flow and one-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing primary percutaneous coronary intervention // J. Invasive Cardiol. – 2009. – Vol. 10. – P. 493–498.

Факторы, влияющие на уровень sST2 у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Н.П. Копица, О.В. Петюнина

ГУ «Национальный институт терапии им. Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

Цель работы – изучить влияние различных факторов на уровень sST2 у больных с инфарктом миокарда (ИМ) с элевацией сегмента ST.

Материал и методы. Проанализированы данные 65 пациентов с острым ИМ с элевацией сегмента ST, из них мужчин – 54 (83,1 %), женщин – 11 (26,9 %). Средний возраст больных составил (57,0±3,5) года. Исследование проводили в течение 1 сут после реваскуляризации инфарктзависимой артерии методом стентирования. Определяли содержание sST2 иммуноферментным методом, его уровень считали нормальным менее 35 нг/мл. Эхокардиографию выполняли при помощи аппарата Medison Sono Ace X6 (Корея).

Результаты. Выявлена положительная корреляционная связь между содержанием sST2 и частотой сокращений сердца ($r=0,25$; $P=0,05$), конечнодиастолическим ($r=0,31$; $P=0,03$) и конечносистолическим ($r=0,38$; $P=0,007$) размером левого желудочка и отрицательная – с фракцией выброса левого желудочка ($r=-0,48$; $P=0,0001$). Согласно полученной статистически значимой регрессионной модели ($P<0,05$) у больных с ИМ с элевацией сегмента ST наличие повышенного уровня sST2 обусловлено влиянием таких факторов, как фракция выброса (20,64 %; $P=0,0001$), наличие стабильной стенокардии до развития ИМ (11,03 %; $P=0,01$), женский пол (9,96 %; $P=0,01$), снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (8,54 %; $P=0,05$) и повышение содержания креатинина (7,83 %; $P=0,046$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют об участии sST2 в раннем ремоделировании левого желудочка после перенесенного ИМ с элевацией сегмента ST. Использование пошагового регрессионного анализа позволяет комплексно оценить степень влияния различных клинико-anamnestических данных на уровень sST2.

Ключевые слова: инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST, sST2, ремоделирование левого желудочка.

Factors influencing the level of sST2 in patients with ST segment elevation myocardial infarction

М.Р. Копытська, О.В. Петюнина

SI «National Institute of Therapy named after L.T. Mala of NAMS of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the influence of different factors on sST2 level in patients with ST segment elevation myocardial infarction.

Material and methods. The study involved 65 patients with ST segment elevation myocardial infarction, 54 (83.1 %) men and 11 (26.9 %) women, average age 57.0±30.5 years. All patients were hospitalized on the first day after stenting of infarct-related coronary artery. ST2 was detected by immune fermentation method. Its level less than 35 ng/ml was regarded as normal.

Results. All patient revealed positive correlation between sST2 level and heart rate ($r=0.25$; $P=0.05$), left ventricular diastolic diameter ($r=0.31$; $P=0.03$), left ventricular systolic diameter ($r=0.38$; $P=0.007$) and negative – with left ventricular ejection fraction ($r=-0.48$; $P=0.0001$). In the regressive model ($P<0.05$), the level of ST2 was caused by low ejection fraction (20.64 %; $P=0.0001$), angina pectoris before index event (11.03 %; $P=0.01$), female gender (9.96 %; $P=0.01$), low HDL-C (8.54 %; $P=0.05$) and high level of creatinine (7.83 %; $P=0.046$).

Conclusions. Received data show influence of sST2 upon left ventricular remodeling early after ST segment elevation myocardial infarction. Incremental regressive analysis allows to assess the influence of different factors on the sST2 level.

Key words: ST segment elevation myocardial infarction, sST2, left ventricular remodeling.

УДК 616.127-005.4:615.22

Ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

Н.М. Шуба, С.П. Кир'яченко, Т.Д. Воронова, О.С. Залуцька, Г.І. Метеньканич

*Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *триметазидин, ішемічна хвороба серця, апоптоз, перекисне окиснення ліпідів, С-реактивний білок*

Стабільна ішемічна хвороба серця (ІХС) характеризується розвитком епізодів ішемії, які обумовлені дисбалансом між потребами та кровопостачанням міокарда. Як правило, такі епізоди провокуються фізичними або емоційними навантаженнями чи іншими стресовими ситуаціями, проте можуть з'являтися спонтанно. Класичним виявом ішемії міокарда є напади стенокардії. В деяких випадках захворювання певний час може мати безсимптомний перебіг і дебютувати гострим коронарним синдромом. ІХС може мати тривалий доклінічний період на тлі підтвердженого атеросклерозу вінцевих артерій. Стенокардію спокою, спричинену спазмом вінцевих судин, розглядають як одну із форм ІХС [2].

Фармакотерапія пацієнтів зі стабільною ІХС передбачає зменшення клінічної симптоматики та запобігання розвитку серцево-судинних ускладнень. Оптимальною медикаментозною терапією стабільної ІХС вважають призначення як мінімум одного антиангінального/антиішемічного засобу для зменшення клінічних виявів захворювання (стенокардії) в поєднанні з препаратами, які поліпшують прогноз пацієнта (ацетилсаліцилова кислота і статини), а також інгібіторами ангіотензинперетворювального ферменту за показаннями.

Незважаючи на певні успіхи в профілактиці та лікуванні ІХС, це захворювання все ще залишається одною з основних причин втрати пра-

цездатності та смертності населення економічно розвинених країн світу [9]. З огляду на це важливим залишається пошук ефективних способів захисту міокарда від ішемічного пошкодження.

За даними сучасних рекомендацій Європейського товариства кардіологів, Американського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України щодо лікування ІХС, препарати, дія яких спрямована на стабілізацію метаболізму міокарда, повинні бути обов'язковим компонентом терапії ІХС.

Одним із найбільш ефективних препаратів метаболічної дії, достовірний кардіопротекторний ефект якого підтверджено в міжнародних багатоцентрових дослідженнях, є оригінальний триметазидин. На сьогодні триметазидин добре вивчений і широко використовується в клінічній практиці. В одному з метааналізів 12 клінічних досліджень із оригінальним триметазидином показано значне зменшення частоти ангінальних нападів у пацієнтів зі стабільною стенокардією [3, 7].

Мета роботи – вивчити ефективність триметазидину та його вплив на метаболічні процеси у хворих з ішемічною хворобою серця.

Матеріал і методи

Пілотне дослідження проведено на базі терапевтичного відділення клінічної міської лікарні № 7 м. Києва. Проаналізовано дані 10 хворих

(6 жінок та 4 чоловіків) віком 49–80 років з верифікованим діагнозом ІХС: стабільна стенокардія I–III функціонального класу (ФК) за NYHA.

Критерії вилучення з дослідження: гіперчутливість до діючих речовин досліджуваних препаратів або до будь-яких допоміжних речовин; хронічна хвороба нирок II стадії і більше (кліренс креатиніну менше 30 мл/хв); ожиріння (індекс маси тіла понад 30 кг/м²); інфаркт міокарда та його ускладнення; гостре порушення мозкового кровообігу; наявність злоякісних новоутворень; хвороба Паркінсона, симптоми паркінсонізму, тремор, синдром неспокійних ніг та інші рухові розлади; відмова від участі в дослідженні; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні; хронічне обструктивне захворювання легень; природжені та набуті вади серця.

Усім пацієнтам, залученим у дослідження, до початку лікування та через 1 міс терапії триметазидином проводили збір сімейного та індивідуального анамнезу, об'єктивне обстеження, анкетування. Біохімічний аналіз крові виконували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора Labline-100 (WestMedika, Австрія).

Концентрацію тригліцеридів визначали з використанням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія), концентрацію загального холестерину (ЗХС) – Cholesterol liquicolor (Human, Німеччина), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) – HDL Cholesterol liquicolor (Human, Німеччина). Вміст натрію у плазмі крові, досліджували за допомогою ферментативного колориметричного методу з використанням набору готових реагентів (Human, Німеччина), вміст хлоридів у сироватці крові заліза, фосфору – за допомогою наборів готових реагентів (Human, Німеччина), калію у крові – за допомогою ферментного УФ-методу з використанням набору готових реагентів (Human, Німеччина). Рівень С-реактивного білка (С-РБ) визначали турбідиметричним методом із застосуванням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія). Вміст ферментів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) вимірювали з використанням набору готових реагентів (BioSystems, Іспанія), концентрацію білка – Liquick Cor-Total Protein (Cormay, Польща).

Дослідження загального антиоксидантного статусу виконували з використанням набору готових реагентів (Randox, Великобританія). В основі методу оцінки рівня малонового діальде-

гіду (МДА) лежать реакції із 2-тіобарбітуровою кислотою вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, у результаті яких утворюється речовина із максимумом поглинання оптичного випромінювання при 532 нм.

Індекс індукції апоптозу мононуклеарних клітин визначали у два етапи: перший – дослідження рівня спонтанного апоптозу, другий – дослідження рівня індукованого апоптозу. Дослідження спонтанного апоптозу дає змогу оцінити вихідний стан організму. Таким чином, це дає змогу виявити внутрішні порушення, які не виявляються звичайними методами, а саме визначити ступінь виснаження або функціонального резерву клітин організму. Індекс індукції апоптозу розраховували як відношення відсотка спонтанного апоптозу до відсотка індукованого.

У лікуванні пацієнтів застосовували оригінальний триметазидин (Предуктал MR, Серв'є Індастрі, Франція) у дозі 35 мг двічі на добу протягом 1 місяця.

Статистичне опрацювання даних виконували із застосуванням програм Microsoft Excel 2007, SPSS Statistics 20 (IBM, США).

Результати та їх обговорення

Кількість нападів стенокардії оцінювали за допомогою адаптованих опитувальників, які пацієнти заповнювали до та після курсу лікування. Аналіз результатів анкетування показав значне зниження кількості нападів стенокардії та їх тривалості порівняно з даними до прийому препарату. До початку лікування середня кількість нападів стенокардії становила 7,4 на місяць (від 3 до 15 на місяць) із середньою тривалістю до 6 хв. Через 1 міс після прийому триметазидину середня кількість нападів стенокардії зменшилася в 2,39 рази і становила в середньому 3 напади на місяць, із середньою тривалістю нападу 2,5 хв (у однієї пацієнтки під час прийому триметазидину не спостерігали жодного нападу стенокардії за місяць).

При лікуванні триметазидином відзначено зниження концентрації МДА ($P=0,012$) та нормалізацію загального антиоксидантного статусу ($P=0,012$), що свідчить про позитивний вплив на показники перекисного окиснення ліпідів у хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (табл. 1).

Аналіз впливу триметазидину на ліпідний обмін у хворих на ІХС під час лікування виявив статистично значуще ($P=0,012$) підвищення

Таблиця 1

Динаміка показників антиоксидантного захисту та вмісту малонового діальдегіду в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній квартиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Антиоксидантний статус, ммоль/л	1,3–1,77	1,25 (0,92–1,55)	1,30 (1,27–1,46)*
МДА, мкмоль/л	< 1	1,53 (1,39–1,89)	1,47 (1,28–1,81)*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($P < 0,05$ при застосуванні критерію Вілкоксона). Те саме в табл. 2–6.

Таблиця 2

Динаміка показників ліпідного обміну в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній квартиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	> 1	1,07 (0,92–1,43)	1,94 (1,21–3,91)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	< 3	3,60 (2,40–4,60)	2,33 (1,30–3,25)
ЗХС, ммоль/л	< 5	5,65 (4,93–7,21)	5,05 (3,56–5,70)
Тригліцериди, ммоль/л	< 2	1,68 (0,68–3,23)	0,96 (0,26–2,10)

Таблиця 3

Динаміка показників водно-електролітного обміну в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній квартиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Натрій, ммоль/л	123–140	140,20 (128,65–151,80)	129,57 (124,39–133,35) *
Кальцій, ммоль/л	2,15–2,65	2,28 (2,18–2,56)	2,19 (2,15–2,31)*
Фосфор, ммоль/л	0,87–1,45	1,02 (0,89–1,35)	0,94 (0,87–1,18)*
Калій, ммоль/л	3,5–5,5	5,03 (4,13–6,97)	4,84 (3,97–5,48)*
Залізо, мкмоль/л	8,95–30,43	11,73 (9,56–19,01)	12,29 (10,61–19,99)*
Магній, ммоль/л	0,8–1,2	0,82 (0,78–1,73)	0,80 (0,79–0,7)
Хлориди, ммоль/л	95,0–110	102,20 (97,70–106,10)	99,44 (96,55–104,85)

Таблиця 4

Динаміка рівня С-реактивного білка та печінкових маркерів в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній квартиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
С-РБ, мг/л	< 5	4,78 (4,21–8,92)	3,41 (2,19–4,27)*
АЛТ, од./л	< 45 (чоловіки) < 34 (жінки)	21,66 (15,50–30,42)	21,66 (20,75–22,98)
АСТ, од./л	< 41 (чоловіки) < 31 (жінки)	52,06 (43,66–68,29)	28,23 (21,69–34,33)*
ЛДГ, г/дл	20–30	28,29 (18,85–37,13)	22,92 (18,46–24,43)

Примітка. ЛДГ – лактатдегідрогеназа.

рівня ХС ЛПВЩ, що може свідчити про позитивний ефект досліджуваного препарату на показники ліпідного обміну, в той час як концентрації тригліцеридів, ЗХС та холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) змінювалися не суттєво (табл. 2).

При дослідженні водно-мінерального обміну виявлено статистично значуще зниження рівнів натрію ($P=0,05$), кальцію ($P=0,012$), калію ($P=0,018$), фосфору ($P=0,012$), підвищення вмісту заліза ($P=0,012$), що може свідчити про належне функціонування іонних насосів та транс-

мембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу (табл. 3).

В обстежених хворих спостерігали значне ($P=0,012$) зменшення рівня С-РБ, що свідчить про зниження активності запального процесу, який є важливим чинником у розвитку та перебігу ІХС (табл. 4).

При дослідженні печінкових маркерів виявлено статистично значуще ($P=0,012$) зниження рівня АСТ, що може свідчити про позитивний вплив триметазидину на клітинний стан печінки (див. табл. 4).

Таблиця 5

Динаміка показників білкового обміну та вмісту сечової кислоти в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	Норма	До лікування	Після лікування
Альбумін, г/л	35–54	35,45 (32,67–37,69)	39,92 (38,47–41,05)
Загальний білок, г/л	64–83	65,12 (58,59–75,88)	67,96 (65,08–69,36)
Сечова кислота, мкмоль/л	180–360	389,12 (246,33–492,74)	264,18 (246,33–382,84)*

Таблиця 6

Динаміка показників апоптозу в обстежених пацієнтів з ІХС (медіана, нижній – верхній кuartиль)

Показник	До лікування	Після лікування
Індукований апоптоз	13,52 (11,26–20,48)	12,67 (12,15–16,00)
Спонтанний апоптоз	19,56 (17,58–29,36)	20,43 (16,35–32,90)
Індекс індукції апоптозу	0,66 (0,58–0,77)	0,58 (0,53–0,60)*

При дослідженні показників білкового обміну змін не виявлено (табл. 5).

Статистично значуще ($P=0,036$) зниження рівня сечової кислоти свідчить про позитивний вплив триметазидину на пуриновий обмін, оскільки гіперурикемія є незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинної патології (див. табл. 5).

Через 1 міс після проведеного лікування триметазидином спостерігали статистично значуще ($P=0,018$) зниження індексу індукції апоптозу, що свідчить про поліпшення функції клітин (табл. 6).

Аналіз рівня креатиніну не виявив статистично значущих змін.

За результатами проведеного дослідження відзначено позитивний вплив оригінального триметазидину на кількість та тривалість нападів стенокардії, а також позитивний вплив на метаболічні процеси, який виявлявся нормалізацією перекисного окиснення ліпідів, а саме зниженням рівня МДА та підвищенням антиоксидантного статусу, зменшенням концентрації С-РБ, сечової кислоти. Встановлено позитивний вплив триметазидину на ліпідний обмін (підвищення рівня ХС ЛПВЩ), водно-електролітний обмін (зниження рівня натрію та калію), що забезпечує належне функціонування іонних насосів та трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу, а також зниження індексу індукції апоптозу, що є важливим у оцінці перебігу, прогнозу та лікуванні хворих на ІХС.

Триметазидин є першим представником нового фармакологічного класу – інгібіторів ферменту 3-кетואцил-коензим-А-тіолази (3-КАТ). Блокування ферменту 3-КАТ в умовах ішемії оптимізує енергетичне забезпечення міокарда через переключення клітинного метаболізму з

окиснення жирних кислот на окиснення глюкози, допомагає зберегти в кардіоміоцитах необхідний рівень АТФ, попередити розвиток внутрішньоклітинного ацидозу та накопичення іонів кальцію. Вказані процеси сприяють нормалізації скоротливої функції міокарда та запобіганню симптомів стенокардії.

Триметазидин статистично значуще зменшує кількість нападів стенокардії, поліпшує переносність фізичних навантажень та скоротливу функцію лівого шлуночка [1]. Завдяки унікальному механізму дії триметазидин покращує ефективність вироблення енергії, зменшує больові відчуття при стенокардії та захищає клітини від ішемії [8].

Таким чином, при ішемії триметазидин діє безпосередньо на рівні кардіоміоцита, оптимізуючи енергетичний обмін [6]. Цей препарат жодним чином не впливає на показники гемодинаміки (частоту скорочень серця та артеріальний тиск). Триметазидин збільшує утворення АТФ у міокарді на 33 % [4]. Достатня кількість енергії сприяє відновленню функції кардіоміоцитів, роботі іонних насосів, запобігає розвитку метаболічного ацидозу, що дозволяє зберегти скоротливу функцію міокарда.

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів триметазидин має зіставну антиангінальну ефективність з пропранололом у дозі 20 мг тричі на добу. Триметазидин (35 мг двічі на добу) у додаванні до β -адреноблокаторів (атенолол) зменшує ішемію міокарда, спричинену фізичним навантаженням [11].

У нових європейських рекомендаціях щодо лікування серцевої недостатності зазначено, що в пацієнтів із серцевою недостатністю та стенокардією триметазидин у додаванні до β -адреноблокаторів посилює позитивні ефекти терапії, зокрема зменшує фракцію викиду лівого шлу-

ночка, збільшує тривалість фізичного навантаження, поліпшує функцію лівого шлуночка.

Лікарська форма модифікуючого вивільнення триметазидину забезпечує в пацієнтів зі стенокардією високу мінімальну концентрацію діючої речовини в плазмі перед черговим прийомом препарату, покращений цілодобовий захист від ішемії. Його ефективність зберігається до ранкових годин, для яких характерний високий ризик серцево-судинних ускладнень [5].

Таким чином, триметазидин є реальною альтернативою або ідеальною комбінацією з класичними гемодинамічними засобами для подальшого зменшення симптомів у пацієнтів з ІХС та стенокардією.

Отримані в проведеному дослідженні дані щодо клінічної ефективності оригінального триметазидину та його позитивного впливу на метаболічні процеси дозволяють рекомендувати цей препарат до застосування у хворих на ІХС.

Висновки

1. Встановлено клінічну ефективність оригінального триметазидину у хворих на ішемічну хворобу серця, про що свідчило зменшення кількості та тривалості нападів стенокардії (більше ніж удвічі).

2. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, виявлено оптимізацію обміну натрію та калію, що свідчить про забезпечення триметазидином належного функціонування іонних насосів і трансмембранного натрієво-калієвого потоку при збереженні клітинного гомеостазу.

3. На тлі лікування триметазидином відзначено підвищення показників загального антиоксидантного статусу поряд зі зниженням рівня малонового діальдегіду; це означає, що, регулярно застосовуючи оригінальний триметазидин, можна підвищити захист клітин від негативної дії вільних радикалів на білки, ліпіди та ДНК.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, виявлено статистично значуще підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що свідчить про позитивний вплив триметазидину на ліпідний обмін.

5. Триметазидин чинить позитивний вплив на показник індексу індукції апоптозу, що підтверджує поліпшення функції клітин та зменшення їх загибелі.

6. Зниження рівня С-реактивного білка при застосуванні триметазидину свідчить про вплив препарату на зменшення активності запального процесу.

7. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які приймали триметазидин, відзначено зниження рівня сечової кислоти, що засвідчує позитивний вплив препарату на пуриновий обмін, оскільки гіперурикемія є незалежним чинником ризику серцево-судинної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: ідея і проект дослідження, огляд літератури, редагування тексту – Н.М.; збір матеріалу, написання тексту – Т.В., О.З., Г.М.; біохімічні дослідження – С.К.

Література

1. Методичні рекомендації щодо лікування стабільної стенокардії Асоціації кардіологів України.– К., 2016.
2. Стабільна ішемічна хвороба серця. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах // Реєстр медико-технологічних документів.– 2016.– URL: http://mtd.dec.gov.ua/images/dodatki/2016_152_IHS/2016_152_AKN_IHS.pdf
3. Di Napoli P, Taccardi A.A., Barsotti A. Long term cardioprotective action of trimetazidine and potential effect on the inflammatory process in patients with ischaemic dilated cardiomyopathy // Heart.– 2005.– Vol. 91.– P. 161–165.
4. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F. et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function with phosphocreatine / adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure // Eur. Heart. J.– 2006.– Vol. 27.– P. 942–948.
5. Génissel P., Chodjania Y., Demolis J.L. et al. Assessment of the sustained release properties of a new oral formulation of trimetazidine in pigs and dogs and confirmation in healthy human volunteers // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokin.– 2004.– Vol. 29 (1).– P. 61–68.
6. Kantor P.F., Lucien A., Kozak R. et al. The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucose oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase // J. Circ. Res.– 2000.– Vol. 86 (5).– P. 580–588.
7. Lee L., Horowitz J., Frenneaux M. Metabolic manipulation in ischaemic heart disease, a novel approach to treatment // Eur. Heart J.– 2004.– Vol. 25.– P. 634–641.
8. Stanley W.C., Lопасчук G.D., Hall J.L., McCormack J.G. Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischaemic conditions. Potential for pharmacological interventions // Cardiovasc. Res.– 1997.– Vol. 33.– P. 243–257.
9. Vande Werf F., Bax J., Betriu A. et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29 (23).– P. 2909–2945.
10. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease // Circulation.– 2012.– 18/25.
11. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease.– Eur Heart J.– 2013.

Надійшла 28.02.2017 р.

Эффективность триметазидина и его влияние на метаболические процессы у пациентов с ишемической болезнью сердца

Н.М. Шуба, С.П. Кирьяченко, Т.Д. Воронова, О.С. Залуцкая, А.И. Метеньканич

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шутика, Киев

Цель работы – изучить эффективность триметазидина и его влияние на метаболические процессы у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Пилотное исследование проведено на базе терапевтического отделения клинической городской больницы № 7 г. Киева. Проанализированы данные 10 больных (6 женщин и 4 мужчин) в возрасте 49–80 лет с верифицированным диагнозом ИБС: стабильная стенокардия I–III функционального класса по NYHA. Всем пациентам, включенным в исследование, до начала лечения и через 1 мес терапии триметазидином в дозе 35 мг дважды в сутки проводили сбор семейного и индивидуального анамнеза, объективное обследование, анкетирование.

Результаты. Через 1 мес приема триметазидина у пациентов отмечена положительная динамика клинических проявлений ИБС: уменьшение количества приступов стенокардии в 2,39 раза и уменьшение их продолжительности в 2,32 раза. Также наблюдали статистически значимое уменьшение индекса индуцированного апоптоза, нормализацию показателей перекисного окисления липидов (снижение уровня малонового диальдегида и повышение антиоксидантного статуса), возрастание уровня холестерина липопротеинов высокой плотности, снижение уровня мочевой кислоты. Выявленное снижение уровня С-реактивного белка при применении триметазидина подтверждает влияние препарата на уменьшение активности воспалительного процесса. Уменьшение содержания натрия и калия свидетельствует об обеспечении триметазидином надлежащего функционирования ионных насосов и трансмембранного натриево-калиевого потока.

Выводы. Полученные данные о клинической эффективности триметазидина и его положительном влиянии на метаболические процессы позволяют рекомендовать этот препарат к применению у больных ИБС.

Ключевые слова: триметазидин, ишемическая болезнь сердца, апоптоз, перекисное окисление липидов, С-реактивный белок.

Efficacy of trimetazidine and its influence upon metabolic processes in patients with ischemic heart disease

N.M. Shuba, S.P. Kyriachenko, T.D. Voronova, O.S. Zalutska, H.I. Metenkanich

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to examine the effectiveness of the trimetazidine and its metabolic influences in patients with ischemic heart disease.

Material and methods. The pilot study was conducted in 10 patients (6 women and 4 men) aged 49–80 years with stable angina pectoris I–III functional class NYHA. All patients were examined at baseline and after 1 month of therapy with trimetazidine 35 mg twice daily.

Results. After 1 month of therapy with trimetazidine we noted decreased number of angina attacks by 2.39 times and reduce of their duration by 2.32 times. We also observed decrease in index-induced apoptosis, normalization of lipid peroxidation (malondialdehyde reducing and increasing antioxidant status), increase of HDL cholesterol, lower levels of uric acid and C-reactive protein.

Conclusions. These data show clinical efficacy of trimetazidine and its positive effects upon metabolic processes.

Key words: trimetazidine, ischemic heart disease, apoptosis, lipid peroxidation, C-reactive protein.

УДК 616.12-008.331.1+616.379-008.64]:615.22

Особливості ремоделювання загальних сонних артерій та його взаємозв'язок зі структурними змінами лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу

С.М. Кожухов, Н.В. Довганич, О.А. Яринкіна, М.Г. Ілляш, О.Є. Бази́ка, С.І. Деяк, О.С. Старшова, Н.В. Тхор

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ремоделювання, загальна сонна артерія, товщина комплексу інтима – медія, гіпертрофія лівого шлуночка, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет

Прогноз перебігу гіпертонічної хвороби (ГХ) зумовлений швидкістю розвитку та тяжкістю ураження органів-мішеней. Одним з найбільш ранніх системних виявів ГХ є ремоделювання сонних артерій. На ранніх стадіях гіпертензивне ремоделювання сонних судин – це потовщення комплексу інтима – медія та компенсаторне збільшення діаметра судини. Збільшення товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) пов'язано з активацією, проліферацією та міграцією гладеньком'язових клітин, а також з перебудовою клітинних елементів та екстрацелюлярного матрикса судинної стінки, що, своєю чергою, призводить до зниження еластичних властивостей артерій, розвитку їх жорсткості, ригідності. Відношення товщини стінки до просвіту судини збільшується, відбувається звуження судини, що призводить до розвитку гемодинамічних порушень кровотоку [13]. Показник ТКІМ загальної сонної артерії (ЗСА) використовується для оцінки атеросклеротичних змін у судинах. Згідно з результатами багатьох проспективних досліджень збільшення ТКІМ є незалежним чинником ризику виникнення транзиторних ішемічних атак, інсультів та інфарктів міокарда [10, 20]. За даними багатьох досліджень, потовщення ТКІМ є встановленим сурогатним маркером атеросклерозу [10, 18].

Атеросклеротичне ураження артерій – одне з основних ускладнень цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Атеросклеротичні зміни судин у хворих

на ЦД виникають на 10–12 років раніше, ніж у осіб з нормальними показниками вуглеводного обміну [6, 8, 14].

Однак збільшення ТКІМ не може відобразити весь процес артеріального ремоделювання, що виникає при поєднанні двох захворювань – ГХ та ЦД. Недостатньо уваги приділяється початковим змінам ЗСА, а саме змінам діаметра ЗСА (ДЗСА) та артеріальної маси судини, збільшення яких може вказувати на початок ремоделювання ЗСА. Згідно з даними літератури, зростання ТКІМ до 1,2 мм супроводжується пропорційним збільшенням просвіту судини. Реагуючи на початкове утворення бляшок та потовщення судинної стінки, судина починає розширюватися. Цей процес називають позитивним ремоделюванням, суть якого полягає в розширенні діаметра судини без значного звуження просвіту. Приріст ТКІМ > 1,3 мм призводить до зворотного процесу – концентричного звуження просвіту судини [11].

Дані окремих досліджень вказують на асоціативний зв'язок ремоделювання сонних артерій з порушенням геометрії лівого шлуночка (ЛШ), більшим рівнем натрійуретичного пептиду та розвитком серцевої недостатності (СН) у хворих зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ [12]. Збільшення маси міокарда (ММ) ЛШ і розвиток гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) – це вагомні предиктори серцево-судинних ускладнень [21].

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від товщини комплексу інтима – медія

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=12)
Вік, роки	58,78±4,37	63,19±1,73	62,83±1,85
Тривалість ГХ, роки	8,14±0,94	12,44±2,08	11,0±1,92
Тривалість ЦД, роки	2,88±0,60	5,33±1,45	5,82±1,50*
Офісний САТ, мм рт. ст.	160,5±5,67	154,56±5,13	159,58±4,65
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	96,56±3,87	88,31±2,22	91,17±3,46
Non-dipper	44 %	44 %	33 %
Night-peaker	33 %	17 %	8 %
ВСАТ	12,20±1,18	15,15±1,06	16,11±0,71**
Глюкоза, ммоль/л	6,97±0,54	9,33±0,78*	7,77±0,53
HbA _{1c} , %	7,19±0,24	7,36±0,23	7,70±0,39
HbA _{1c} > 6,5 %	78 %	67 %	75 %
ІМТ	33,19±1,41	31,44±1,54	31,62±1,52
Ожиріння	66 %	50 %	67 %
ЗХС, ммоль/л	5,80±0,42	5,61±0,29	6,29±0,32 ^Δ
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	85,53±5,66	76,75±3,04	82,50±1,44

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm t$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 1-ї групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 2-ї групи: ^Δ $P < 0,05$.

Таким чином, визначення показників ремоделювання ЗСА та ЛШ на ранніх етапах при ГХ та ЦД є актуальним і може бути основою для розробки індивідуального підходу в профілактиці та лікуванні.

Мета роботи – вивчити показники ремоделювання загальних сонних артерій та лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від товщини комплексу інтима – медія; провести кореляційний аналіз між показниками ремоделювання загальної сонної артерії, лівого шлуночка, артеріального тиску та показниками ліпідного і глікемічного профілів.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 39 хворих (9 чоловіків і 30 жінок) на ГХ II стадії та ЦД 2-го типу. Середній вік хворих становив (62,88±1,12) року (табл. 1). Критеріями вилучення з дослідження були інфаркт міокарда та порушення мозкового кровообігу в анамнезі.

Усім хворим проводили дуплексне сканування брахіоцефальних артерій за стандартною методикою. При дослідженні ЗСА, зовнішньої та внутрішньої сонних артерій визначали діаметр судини, ТКІМ – у дистальних відділах правої та лівої ЗСА на відрізку довжиною 1,0 см від місця

біфуркації по задній стінці. Величину ТКІМ вимірювали тричі, з кожного боку розраховували середнє значення, яке і приймали за величину ТКІМ. У разі наявності атеросклеротичної бляшки визначали ТКІМ в інтактній ділянці. Атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення шару інтима – медія більше 1,5 мм або збільшення ТКІМ на 50 % від поряд розташованої ділянки судини. Відсоток стенозу вимірювали при поперечному скануванні ЗСА як відношення площі бляшки до загальної площі судини. Стенозом вважали ступінь звуження судини понад 20 % [4, 19].

При оцінюванні ТКІМ ЗСА використано нормативи, запропоновані експертами Європейського товариства з гіпертензії [15, 19]. Хворі були розподілені на групи за величиною ТКІМ: 1-шу групу становили 9 пацієнтів з ТКІМ менше 0,9 мм; 2-гу групу – 18 хворих з ТКІМ 0,9–1,3 мм, 3-тю групу – 12 хворих з ТКІМ $\geq 1,3$ мм.

Групи хворих статистично значуще не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, індексом маси тіла (ІМТ), рівнем артеріального тиску (АТ), глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ). ШКФ визначали за формулою СКД-ЕРІ, згідно з рекомендаціями KDIGO (2013). Величини ШКФ у групах хворих мали тенденцію до зниження, проте статистично значуще не відрізнялися.

Пацієнти отримували стандартну антигіпертензивну, гіпоглікемічну та ліпідознижувальну терапію згідно з рекомендаціями [4, 15].

Для визначення ремоделювання ЗСА вимірювали її інтрадвентриціальний діаметр (ДЗСА) у діастолу та ТКІМ; розраховували відношення ТКІМ до ДЗСА (ТКІМ/ДЗСА), а також артеріальну масу судинного сегмента (АМ) за формулою:

$$AM = \rho \cdot L \cdot \pi \cdot (Re^2 - Ri^2),$$

де ρ – густина артеріальної стінки (ρ приймаємо за $1,06 \cdot 10^3$ кг/м³); L – референтна довжина артеріального сегмента (1 см); Re та Ri – зовнішній та внутрішній радіуси відповідно, причому $Re = ДЗСА/2 + ТКІМ$, $Ri = ДЗСА/2$.

Відношення ТКІМ/ДЗСА < 0,20 та АМ < 0,275 г розцінювали як відсутність ремоделювання; ТКІМ/ДЗСА \geq 0,20 та АМ \geq 0,275 г – як ексцентричну гіпертрофію [3, 9]. Усім хворим проведено трансторакальну ехокардіографію та доплерокардіографію в одновимірному (М) і двовимірному (В) режимах, режимах постійно-хвильової й імпульсно-хвильової доплерографії. Перед дослідженням вимірювали зріст і масу тіла пацієнтів, обчислювали площу поверхні тіла. Визначали відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ та ММ ЛШ за формулою Penn Convention. Вимірювали кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ, визначали кінцеводіастолічний (КДО), кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ за допомогою методу суми дисків Сімпсона, індекс КДО (ІКДО) – як відношення КДО до площі поверхні тіла, індекс ММ (ІММ) ЛШ як відношення ММ ЛШ до площі поверхні тіла [4]. Про наявність структурних змін ЛШ судили за показниками ІММ ЛШ та ВТС: нормальна геометрія ЛШ – ІММ ЛШ \leq 95 г/м² для жінок та \leq 115 г/м² для чоловіків, ВТС < 0,42; ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) – ІММ ЛШ > 95 г/м² для жінок, > 115 г/м² для чоловіків, ВТС < 0,42; концентрична ГЛШ (КГЛШ) – ІММ ЛШ > 95 г/м² для жінок, > 115 г/м² для чоловіків, ВТС \geq 0,42 [15, 16].

Оцінювали діастолічне наповнення ЛШ за значеннями максимальних швидкостей трансмітрального кровотоку в період раннього наповнення (Е) ЛШ і систоли передсердь (А), їх співвідношення (Е/А), часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT), часу ізовольюмічного розслаблення (IVRT) ЛШ згідно з нормативами для дорослих пацієнтів.

Усім хворим проведено добове моніторування АТ (ДМАТ) за загальноприйнятою методикою за допомогою апарата АВРМ-04 (Meditech Ltd, Угорщина). Показники АТ реєстрували кожні 15 хв у денний (6:00–22:00) і кожні 30 хв у нічний (22:00–6:00) періоди. Визначали середньодобові, середньоденні, середньонічні показники систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ, пульсовий АТ (ПАТ), варіабельність САТ (ВСАТ). Для оцінювання циркадного ритму АТ аналізували добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ.

Усім хворим здійснювали біохімічний аналіз крові з визначенням показників глюкози крові, HbA_{1c} загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЦ) та дуже низької (ХС ЛПДНЦ) щільності. Між показниками ремоделювання ЗСА, ЛШ та показниками ліпідного і глікемічного обміну, АТ проведено кореляційний аналіз.

Статистичне опрацювання результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Excel XP і програми Statistica 6.0 Statsoft (США). Результати наведено у вигляді $M \pm m$. Статистичну значущість різниці показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Коефіцієнт кореляції обчислювали з використанням непараметричного методу за Спірменом. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При дослідженні структурних показників ЗСА у хворих 1-ї групи не виявлено ознак ремоделювання ЗСА за такими параметрами, як ТКІМ, ТКІМ/ДЗСА, АМ (табл. 2), проте у двох осіб виявлено стеноз у ЗСА.

У хворих 2-ї групи зміни в ЗСА відповідали ексцентричній гіпертрофії, про що свідчили статистично значуще більші величини ДЗСА зліва (у середньому на 9 %; $P < 0,05$), ТКІМ/ДЗСА справа та зліва (у середньому на 23 % ($P < 0,01$) з обох боків) та АМ справа і зліва (у середньому відповідно на 26 % ($P < 0,01$) та 31 % ($P < 0,01$)) порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи. Частка осіб зі стенозом ЗСА становила 66 %. У хворих 2-ї групи виявлено статистично значущий прямий взаємозв'язок між ДЗСА та АМ справа ($r = 0,64$; $P < 0,01$) і зліва ($r = 0,62$; $P < 0,01$), що вказувало на паралельність процесів збільшення судинного просвіту ЗСА та судинної маси у цих хворих.

У пацієнтів 3-ї групи виявлено статистично значуще більші величини показників ДЗСА зліва

Таблиця 2

Показники ремоделювання загальних сонних артерій у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, поєднаною з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від товщини комплексу інтима – медія ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=12)
ДЗСА справа, мм	7,46±0,23	7,91±0,17	7,81±0,21
ДЗСА зліва, мм	7,03±0,13	7,69±0,20*	7,92±0,18**
ТКІМ справа, мм	0,76±0,05	1,0±0,04**	1,13±0,06** Δ
ТКІМ зліва, мм	0,74±0,03	1,02±0,04**	1,28±0,05** $\Delta\Delta$
ТКІМ/ДЗСА справа	0,10±0,01	0,13±0,01**	0,14±0,01**
ТКІМ/ДЗСА зліва	0,10±0,01	0,13±0,01**	0,15±0,01** Δ
АМ справа, г	0,219±0,015	0,298±0,015**	0,327±0,029*
АМ зліва, г	0,207±0,015	0,292±0,014*	0,376±0,022** $\Delta\Delta$

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 1-ї групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 2-ї групи: Δ $P < 0,05$; $\Delta\Delta$ $P < 0,01$.

(у середньому на 11 %; $P < 0,01$), ТКІМ/ДЗСА справа і зліва (у середньому відповідно на 29 % ($P < 0,01$) і 33 % ($P < 0,01$)), АМ справа та зліва (у середньому відповідно на 33 % ($P < 0,01$) та 45 % ($P < 0,01$)) порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи.

Також у хворих 3-ї групи зареєстровано тенденцію до збільшення показника ДЗСА як справа, так і зліва, а ТКІМ/ДЗСА зліва та АМ зліва були статистично значуще більшими порівняно з такими в осіб 2-ї групи (у середньому відповідно на 13 % ($P < 0,05$) та 24 % ($P < 0,01$)). Хоча у хворих 3-ї групи зміни в ЗСА відповідали ексцентричній гіпертрофії, проте відсутність збільшення ДЗСА при статистично значущо більших величинах ТКІМ, ТКІМ/ДЗСА, АМ, може вказувати на початок звуження просвіту ЗСА та формування гіпертрофії за концентричним типом. За даними літератури, збільшення показника ТКІМ/ДЗСА може свідчити про формування негативного ремоделювання сонних артерій [13]. Частка осіб зі стенозом ЗСА у 3-й групі була найбільшою (75 %) порівняно з 1-ю та 2-ю групами.

При вивченні ремоделювання ЛШ встановлено, що в 1-й групі переважала кількість хворих з ЕГЛШ (67 %), у 2-й групі відзначено 56 % хворих з КГЛШ та 44 % – з ЕГЛШ (табл. 3). При цьому у хворих 2-ї групи ІММ ЛШ був статистично значуще більшим (у середньому на 18 %; $P < 0,01$), а ВТС статистично значуще не відрізнялася порівняно з такою у 1-й групі, ймовірно за рахунок частки пацієнтів з ЕГЛШ (44 %). До того ж ІКДО ЛШ був статистично значуще вищим (у середньому на 14 %; $P < 0,05$), що вказувало на збільшення порожнини ЛШ у хворих 2-ї групи.

У 3-й групі зареєстровано зростання кількості хворих з КГЛШ (83 %): ІММ ЛШ, ВТС, ТМШП

Таблиця 3

Структурно-функціональні показники лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом 2-го типу залежно від товщини комплексу інтима – медія

Показник	1-ша група (n=9)	2-га група (n=18)	3-тя група (n=12)
ІММ ЛШ, г/м ²	117,11±5,43	142,73±4,83**	139,63±11,21
ВТС	0,41±0,01	0,42±0,01	0,48±0,01* Δ
ТМШП, мм	11,19±0,39	12,05±0,28	13,19±0,58*
ІКДО ЛШ, мл/м ²	60,60±3,08	70,07±1,55*	65,09±3,38
ФВ ЛШ, %	60,89±1,93	62,74±1,47	63,46±1,88
Е/А	0,73±0,03	0,83±0,05	0,76±0,08
Е, см/с	58,00±2,68	59,31±2,3	50,20±2,96*
DT, мс	163,0±2,7	204,3±13,9	200,0±6,3*
IVRT, мс	80,0±4,7	94,3±4,5	100,0±4,0*
КГЛШ	33 %	56 %	83 %
ЕГЛШ	67 %	44 %	17 %

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 1-ї групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб 2-ї групи: Δ $P < 0,05$.

були статистично значуще більшими порівняно з такими у хворих 1-ї групи (у середньому відповідно на 16 % ($P < 0,01$), 15 % ($P < 0,05$) та 15 % ($P < 0,05$)), ВТС – більшою порівняно з такою в осіб 2-ї групи (у середньому на 13 %; $P < 0,05$).

За даними літератури, у хворих на ЦД 2-го типу без артеріальної гіпертензії (АГ) спостерігається висока частота виникнення ГЛШ (до 53 %), що асоційовано з недостатнім зниженням АТ у нічний час, при цьому в третини хворих виявлено ЕГЛШ, що ймовірно зумовлено наявністю при ЦД 2-го типу стану гіперводемії (за рахунок гіперглікемії та гіперінсулінемії) [17].

При вивченні діастолічної функції ЛШ за показниками E/A, DT, IVRT у групах хворих виявлено тип діастолічного наповнення ЛШ – аномальне розслаблення міокарда. При цьому у хворих 3-ї групи показники DT та IVRT були статистично значуще більшими (в середньому на 18 та 20 %; $P < 0,05$) порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи, що свідчило про більшу жорсткість міокарда ЛШ у хворих цієї групи.

Дані окремих досліджень вказують, що поєднання ЦД та АГ обтяжує діастолічну функцію та ремоделювання ЛШ [7, 21]. Діастолічна дисфункція (ДД) ЛШ часто виявляється у хворих на ЦД 2-го типу, навіть у пацієнтів з нормальним АТ незалежно від змішаного впливу АГ, ішемії та ІМТ. Виявлено, що HbA_{1c} та вік є потужними індикаторами ДД ЛШ у хворих з уперше виявленим ЦД. Дані досліджень свідчать, що підвищений рівень HbA_{1c} (більше 7,24 %) асоціюється з наявністю ДД ЛШ, яка передре діабетичній кардіоміопатії; відповідно, вчасно діагностуючи ДД ЛШ, можливо відстрочити розвиток СН [7]. Крім того, ДД ЛШ у хворих на ЦД 2-го типу із серцево-судинною патологією виникає раніше за верифіковану ГЛШ [21].

Показник ФВ ЛШ був у межах нормальних величин та статистично значуще не відрізнявся між групами хворих, проте ознаки ДД ЛШ свідчили про наявність СН зі збереженою ФВ ЛШ. Такі хворі мають підвищену жорсткість міокарда і сповільнення розслаблення міокарда в діастолу, що призводить до підвищення тиску в лівому передсерді, наслідком чого є застій у легенях та поява задишки, переважно під час навантаження [2].

Результати окремих досліджень вказують, що у хворих із СН та збереженою ФВ ЛШ погіршення геометрії ЛШ, зниження параметрів деформації міокарда та вищий рівень натрійуретичного пептиду асоціюються зі збільшенням ДЗСА [12].

У хворих з поєднанням ГХ та ЦД при збереженій ФВ ремоделювання сонних артерій (збільшення ДЗСА, АМ) та ЛШ (збільшення ІММ ЛШ, ІКДО ЛШ) може бути компенсаторним у відповідь на механічне перевантаження високим АТ на стінки судини та ЛШ, а також перевантаження додатковим об'ємом за рахунок гіперволемії, що спостерігається при ЦД.

Виявлені типи ремоделювання ЗСА можуть бути використані як паралельні субклінічні маркери кардіальної дисфункції у хворих на ГХ та ЦД.

За результатами аналізу даних ДМАТ у групах хворих не зареєстровано статистично зна-

чущої різниці щодо середніх рівнів денного та нічного САТ і ДАТ. При цьому частка хворих з добовим профілем non-dipper і в 1-й, і в 2-й групі становила 44 %, а з добовим профілем night-reaker – відповідно 33 та 17 %, що вказувало на недостатнє зниження АТ у нічний час у цих хворих. Показник ВСАТ у пацієнтів 2-ї групи мав тенденцію до збільшення, а в осіб 3-ї групи був статистично значуще більшим (у середньому на 24 %; $P < 0,01$) порівняно з таким у хворих 1-ї групи.

Для виявлення зв'язків між показниками ремоделювання ЗСА та ЛШ, а також їх залежності від віку, ІМТ, АТ, показників глікемії та ліпідного обміну проведено кореляційний аналіз.

У пацієнтів 2-ї групи виявлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ДЗСА справа і зліва та КДР ($r=0,80$; $P < 0,01$ та $r=0,54$; $P < 0,02$ відповідно), а також між ДЗСА справа та КДО ($r=0,46$; $P < 0,05$).

Крім того, виявлено прямий кореляційний зв'язок між ТКІМ та ІКДО ($r=0,80$; $P < 0,04$), а також між ТКІМ та КСО ЛШ ($r=0,58$; $P < 0,02$). Показник АМ ЗСА справа та зліва був пов'язаний з ІКДО ЛШ ($r=0,49$; $P < 0,04$ та $r=0,65$; $P < 0,01$ відповідно) і КДР ($r=0,56$; $P < 0,01$ та $r=0,58$; $P < 0,01$ відповідно).

У хворих 2-ї групи процеси ремоделювання ЗСА та ЛШ мали спільні ознаки та вказували на паралельність процесів формування ексцентричного типу гіпертрофії як у судинах, так і в серці (*рисунк*), про що свідчив прямий кореляційний взаємозв'язок між показниками ремоделювання ЗСА та ЛШ.

Наші результати збігаються з даними літератури, за якими збільшення діаметра сонних артерій, зміни геометрії ЛШ та погіршення функції ЛШ можуть прогресувати паралельно [1, 12].

Кореляційний аналіз показників ремоделювання ЗСА, ЛШ та АТ за даними ДМАТ у 2-й групі виявив статистично значущий позитивний кореляційний зв'язок між ДІ САТ та АМ зліва ($r=0,64$; $P < 0,01$), АМ справа ($r=0,55$; $P < 0,03$), ТКІМ/ДЗСА зліва ($r=0,70$; $P < 0,03$), ТКІМ зліва ($r=0,77$; $P < 0,01$), ТКІМ справа ($r=0,49$; $P < 0,01$); ВСАТ ($r=0,54$; $P < 0,03$), ПАТ ($r=0,65$; $P < 0,01$).

Також у хворих 2-ї групи виявлено негативний вплив ВСАТ на показники ремоделювання сонних артерій, про що свідчив статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ВСАТ та АМ зліва ($r=0,63$; $P < 0,01$), ТКІМ ($r=0,56$; $P < 0,03$), а також ВТС ЛШ ($r=0,53$; $P < 0,03$). Збільшення

ПАТ було пов'язано з ТКІМ/ДЗСА зліва ($r=0,64$; $P<0,01$), а також з ІҚДО ЛШ ($r=0,46$; $P<0,05$).

У хворих 2-ї групи виявлені кореляційні зв'язки свідчили про несприятливий вплив підвищених САТ, ВСАТ, ПАТ на показники ремоделювання ЗСА, а також ЛШ.

У 3-й групі зареєстровано статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ТКІМ зліва та ТМШП ($r=0,77$; $P<0,01$), ТКІМ справа та ВТС ($r=0,58$; $P<0,03$). Статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок виявлено між ДЗСА зліва та ММ ЛШ ($r=-0,97$; $P<0,01$), ІММ ЛШ ($r=-0,97$; $P<0,01$).

Крім того, у хворих 3-ї групи ТКІМ була пов'язана з віком ($r=0,55$; $P<0,05$), рівнями ХС ЛПНЩ ($r=0,57$; $P<0,04$) та глюкози ($r=0,55$; $P<0,05$). Також ТКІМ у цій групі асоціювалася зі збільшенням швидкості кровоплину в ЗСА справа ($r=0,57$; $P<0,05$), більшим відсотком стенозу ЗСА ($r=0,55$; $P<0,05$); ступінь стенозу в ЗСА був пов'язаний з тривалістю ГХ ($r=0,80$; $P<0,01$).

Аналіз показників ліпідного профілю виявив, що у хворих 3-ї групи рівень ЗХС був статистично значуще більшим порівняно з таким у хворих 2-ї групи (у середньому на 10,8 %; $P<0,05$), мав тенденцію до збільшення порівняно з таким в осіб 1-ї групи та був пов'язаний з АМ зліва ($r=0,61$; $P<0,03$). Крім того, виявлено

статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між рівнем ТГ та ДІ САТ ($r=0,81$; $P<0,01$) і ДІ ДАТ ($r=0,71$; $P<0,05$), ХС ЛПДНЩ та ДІ САТ ($r=0,75$; $P<0,05$).

У пацієнтів 3-ї групи виявлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок між ВСАТ та ТМШП ($r=0,87$; $P<0,01$), ТЗС ЛШ ($r=0,61$; $P<0,05$), ВТС ($r=0,73$; $P<0,02$), що свідчило про негативний вплив ВСАТ на показники ремоделювання ЛШ.

Таким чином, у хворих на ГХ, поєднану з ЦД, з ТКІМ 0,9–1,3 мм суттєву роль у ремоделюванні ЗСА відіграють підвищений АТ у нічний час, ПАТ та варіабельність АТ. Також ВСАТ та ПАТ впливають і на процеси ремоделювання ЛШ за кореляційними зв'язками з ВТС, ІҚДО ЛШ.

У хворих на ГХ, поєднану з ЦД, з ТКІМ $\geq 1,3$ мм виявлено, що у разі наявності КГЛШ подібний концентричний процес починається і в ЗСА. Про це свідчать статистично значуще більші показники ТКІМ, ТКІМ/ДЗСА, АМ та статистично значущі кореляційні зв'язки між показниками ремоделювання ЗСА та ЛШ. При цьому в процесах ремоделювання судин починає відігравати роль порушення ліпідного та вуглеводного обмінів, а також вік, проте втрачається роль підвищеного АТ. Зберігається вплив ВСАТ на структурні зміни ЛШ, а саме на товщину його стінок.

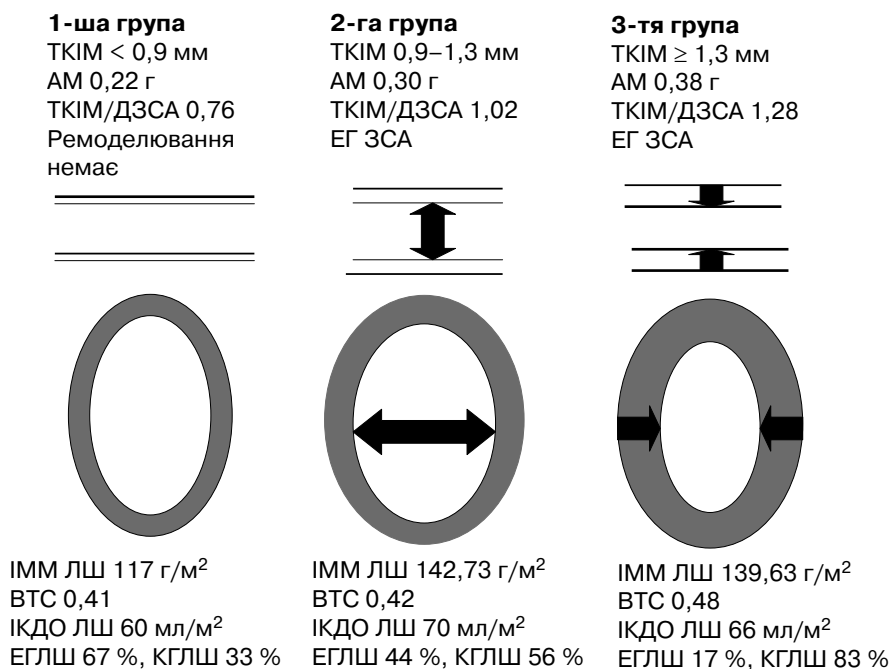


Рисунок. Показники та стадії ремоделювання загальної сонної артерії та лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, залежно від товщини комплексу інтима – медія (схематичне зображення).

За даними літератури, збільшення САТ і ПАТ прискорює пошкодження артерій та асоціюється з ураженням органів-мішеней [3, 18]. До того ж підвищений САТ сприяє збільшенню післянавантаження на ЛШ, що веде до розвитку ГЛШ, збільшення потреби в кисні, ДД ЛШ, розвитку СН [1, 12].

Доведено, що підвищені САТ, ПАТ, ВСАТ, недостатнє зниження АТ у нічний час – це чинники, що сприяють більшій жорсткості судин [5].

Ремоделювання судин починається як адаптивний процес у відповідь на зміни умов гемодинаміки або активності тканинних та циркулюючих факторів. Адаптація, що тривало існує, призводить до порушення структури судин у відповідь на пряме ушкодження, зокрема токсинами та метаболітами, на дію атерогенних факторів або змін гемодинамічного навантаження. В подальшому структурні зміни судин виявляються порушенням їхніх функцій (провідної та демпфувальної), що поступово веде до розладів кровопостачання органів та порушення їхніх функцій [9, 11].

Потовщення судинної стінки призводить до зниження її еластичних властивостей, розвитку її жорсткості, ригідності. Відношення товщини стінки до просвіту судини збільшується, відбувається звуження судини, що призводить до розвитку гемодинамічних порушень [13].

У хворих з поєднанням ГХ та ЦД збільшення ДЗСА може бути компенсаторним у відповідь на механічне перевантаження від високого тиску на стінки судини, а також перевантаження додатковим об'ємом за рахунок гіперволемії.

Ремоделювання судинної стінки – це складний поліетіологічний процес, впливаючи на окремі патогенетичні ланки якого можна запобігти розвитку ускладнень АГ, ЦД, атеросклерозу, знижувати ризик розвитку цереброваскулярних захворювань, які посідають головне місце серед причин смертності [8, 20].

Обмеження дослідження. Це дослідження – пілотне, в яке залучено обмежену кількість пацієнтів. Його результати потребують подальшого вивчення і підтвердження на більшій вибірці пацієнтів.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу, поєднану з цукровим діабетом 2-го типу, в разі товщини комплексу інтима – медія 0,9–1,3 мм процеси ремоделювання в серці та судинах мають спільні

ознаки, про що свідчать кореляційні зв'язки між показниками ремоделювання загальних сонних артерій та лівого шлуночка. Встановлено несприятливий вплив підвищеного систолічного артеріального тиску та його варіабельності на показники ремоделювання загальних сонних артерій у цій групі. Частка осіб зі стенозом загальних сонних артерій становила 66 %.

2. У хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу в разі товщини комплексу інтима – медія $\geq 1,3$ мм виявлено переважно концентричний тип гіпертрофії лівого шлуночка, більший ступінь діастолічної дисфункції лівого шлуночка, ексцентричний тип гіпертрофії загальних сонних артерій, найбільшу частку (75 %) осіб зі стенозом загальних сонних артерій, а також встановлено несприятливий вплив систолічного артеріального тиску та його варіабельності, показників ліпідного спектра, рівня глюкози на показники ремоделювання лівого шлуночка та загальних сонних артерій за даними кореляційного аналізу.

3. У хворих на гіпертонічну хворобу із цукровим діабетом 2-го типу наявність кореляційних зв'язків між показниками ремоделювання загальних сонних артерій та ліпідного профілю, глюкози, систолічного артеріального тиску і його варіабельності мають практичне значення для індивідуалізованого підходу в лікуванні. Ці чинники слід враховувати, розробляючи більш агресивні методи лікування для досягнення цільових значень артеріального тиску, глікемічного та ліпідного спектрів.

4. Визначення показників ремоделювання загальних сонних артерій (товщина комплексу інтима – медія, артеріальна маса судинного сегмента загальної сонної артерії, відношення товщини комплексу інтима – медія до діаметра загальної сонної артерії) у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2-го типу є необхідним для впливу на чинники ризику з метою сповільнення прогресування структурних змін загальних сонних артерій та запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – С.К., Н.Д., О.Я.; збір матеріалу, написання тексту – С.К., Н.Д., О.Я., М.І., О.Б., С.Д., О.С., Н.Т.; статистичне опрацювання даних, огляд літератури – Н.Д., О.Я.; редагування тексту – С.К., Н.Д., О.Я.

Література

- Доценко С.Я., Дейнега В.Г., Доценко М.Я. Взаємозв'язок ремоделювання лівого шлуночка й артерій еластичного і м'язового типів у хворих з неконтрольованою артеріальною гіпертензією // Патологія.– 2013.– № 1 (27).– С. 24–26.
- Кожухов С.М., Пархоменко О.М., Серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка // Новости медицины и фармации.– № 576.– С. 40–43.
- Некрутенко Л.А., Туев А.В., Агафонов А.В., Бочкова Ю.В. Артериальное ремоделирование у больных артериальной гипертензией пожилого и старшего возраста // Рос. кардиол. журн.– 2005.– N 3. – С. 25–27.
- Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренко.– К.: ПП ВМБ, 2011.– 96 с.
- Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д. Пружно-еластичні властивості артерій: визначення, методи дослідження, значення у практиці лікаря-кардіолога // Укр. кардіол. журн.– 2008.– № 11.– С. 72–81.
- Brohall G., Oden A., Fagerberg B. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review // Diabet. Med.– 2006.– Vol. 23.– P. 609–616.
- Chaudhary A.K., Aneja G.K., Shukla S., Razi S.M. Study on Diastolic Dysfunction in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus and its Correlation with Glycosylated Haemoglobin (HbA1C) // J. Clin. Diagn Res.– 2015.– Vol. 9 (8).– P. 20–22.
- Chin S.O., Hwang J.K., Rhee S.Y. et al. Risk Factors for the Progression of Intima – Media Thickness of Carotid Arteries: A 2-Year Follow-Up Study in Patients with Newly Diagnosed Type 2 Diabetes // Diabetes Metab. J.– 2013.– Vol. 37.– P. 365–374.
- Girerd X., Giannattasio C., Moulin C. et al. Regression of Radial Artery Wall Hypertrophy and Improvement of Carotid Artery Compliance After Long-Term Antihypertensive Treatment in Elderly Patients // J. Am. Coll. Cardiol.– 1998.– Vol. 31.– P. 1064–1073.
- Herder M., Johnsen S.H., Arntzen K.A. et al. Risk factors for progression of carotid intima-media thickness and total plaque area. A 13-year follow-up study: the Tromso study // Stroke.– 2012.– Vol. 43 (7).– P. 1818–1823.
- Kawaguchi M., Hay I., Fetcs B. et al. Combined ventricular systolic and arterial stiffening in patients with heart failure and preserved ejection fraction: implications for systolic and diastolic reserve limitations // Circulation.– 2003.– Vol. 107.– P. 714–720.
- Kazmierki R., Watala C., Lukasik M. et al. Common carotid artery remodeling studied by sonomorphological criteria // J. Neuroimaging.– 2004.– Vol. 14.– P. 258–264.
- Korshunov V., Schwartz S., Berk B. Hemodynamic and biochemical mechanisms underlying Glagov's phenomenon // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2007.– Vol. 27.– P. 1722–1728.
- Kozakova M., Morizzo C., Bianchi C. et al. Glucose-Related arterial stiffness and carotid artery remodeling: A study in normal subjects and type 2 diabetes patients // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2014.– Vol. 99 (11).– P. E2362–E2366.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2159–2219.
- Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 16 (6).– P. 577–605.
- Palmieri V., Bella J.N., Arnett D.K. et al. Effect of Type 2 Diabetes Mellitus on Left Ventricular Geometry and Systolic Function in Hypertensive Subjects Hypertension Genetic Epidemiology Network (HyperGEN) Study // Circulation.– 2001.– Vol. 103.– P. 102–107.
- Simon A., Megnien J.-L., Chironi G. The Value of Carotid Intima-Media Thickness for Predicting Cardiovascular Risk // Arterioscler. Thromb Vasc. Biol.– 2010.– Vol. 30.– P. 182–185.
- Tendera M., Aboyans V., Bartelink M.L. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries The Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32.– P. 2851–2906.
- Touboul P.-J., Elbaz A., Koller C. et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction: the Etude du Profil Génétique de l'Infarctus Cérébral (GENIC) case-control study. The GENIC Investigators // Circulation.– 2000.– Vol. 102.– P. 313–318.
- Vinereanu D., Nicolaidis E., Tweddel A.C. Subclinical left ventricular dysfunction in asymptomatic patients with Type II diabetes mellitus, related to serum lipids and glycated haemoglobin // Clin. Sci (Lond).– 2003.– Vol. 105.– P. 591–599.

Надійшла 14.11.2016 р.

Особенности ремоделирования общих сонных артерий и его взаимосвязь со структурными изменениями левого желудочка у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа

С.Н. Кожухов, Н.В. Довганич, Е.А. Яринкина, М.Г. Ильяш, О.Е. Базыка, С.И. Деяк, Е.С. Старшова, Н.В. Тхор

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – изучить показатели ремоделирования общих сонных артерий (ОСА) и левого желудочка (ЛЖ) у больных гипертонической болезнью (ГБ) и сахарным диабетом (СД) 2-го типа в зависимости от толщины комплекса интима – медиа (ТКИМ); провести корреляционный анализ между показателями ремоделирования ОСА, ЛЖ, артериального давления (АД) и показателями липидного и гликемического профилей.

Материал и методы. Обследовано 39 больных: 1-ю группу составили 9 пациентов с ТКИМ < 0,9 мм; 2-ю – 18 больных с ТКИМ 0,9–1,3 мм; 3-ю – 12 больных с ТКИМ ≥ 1,3 мм. Для определения ремоделирования ОСА с помощью ультразвукового дуплексного сканирования измеряли диаметр ОСА (ДОСА), рассчитывали отношение ТКИМ/ДОСА, артериальную массу сосудистого сегмента (АМ). При помощи 2D-эхокардиографии опреде-

ляли индексы конечнодиастолического (ИКДО) и конечносистолического объема, массы миокарда (ИММ), относительную толщину стенок, фракцию выброса ЛЖ, конечнодиастолический размер, показатели диастолической функции ЛЖ; проводили суточное мониторирование АД; оценивали лабораторные показатели.

Результаты. У больных 1-й группы выявлена эксцентрическая гипертрофия (ЭГ) ЛЖ. У больных 2-й группы выявлены ЭГ в ОСА и увеличение ДОСА, ЭГЛЖ зарегистрирована у 44 % больных, ИММ и ИКДО ЛЖ были статистически значимо большими (на 18 и 14 %) по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы. Корреляционный анализ установил общие признаки ремоделирования в ОСА и ЛЖ у лиц 2-й группы. У 83 % пациентов 3-й группы зарегистрирована концентрическая гипертрофия (КГ) ЛЖ, большая степень диастолической дисфункции ЛЖ; изменения в ОСА соответствовали ЭГ, но отсутствие увеличения ДОСА при статистически значимо больших величинах ТКИМ, ТКИМ/ЗСА, АМ, могут указывать на начало процесса сужения просвета ОСА и формирования КГ в ОСА. Во 2-й и 3-й группах доля пациентов со стенозом ОСА была статистически значимо больше по сравнению с 1-й группой. Определено неблагоприятное влияние повышенного систолического АД (САД), вариабельности САД, уровней общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности, глюкозы на показатели ремоделирования ОСА и ЛЖ по статистически значимых корреляционных взаимосвязях.

Выводы. У больных ГБ и СД 2-го типа с ТКИМ 0,9–1,3 мм процессы ремоделирования в сердце и сосудах имеют общие признаки: ЭГ в ОСА и ЛЖ, наличие корреляционных взаимосвязей между показателями ремоделирования ОСА и ЛЖ. Также в этой группе выявлено неблагоприятное влияние САД на показатели ремоделирования ОСА. У больных ГБ и СД с ТКИМ $\geq 1,3$ мм выявлены преимущественно концентрический тип ГЛЖ, большая степень диастолической дисфункции ЛЖ, ЭГ в ОСА, наибольшая доля (75 %) лиц со стенозом ОСА, неблагоприятное влияние САД, показателей липидного спектра, уровня глюкозы на показатели ремоделирования ЛЖ и ОСА по данным корреляционного анализа.

Ключевые слова: ремоделирование, общая сонная артерия, толщина комплекса интима – медиа, гипертрофия левого желудочка, гипертоническая болезнь, сахарный диабет.

Common carotid artery remodeling and left ventricular morphological changes in patients with essential hypertension combined with type II diabetes mellitus

S.M. Kozhukhov, N.V. Dvoryanich, O.A. Yarynkina, M.G. Illiash, O.Ye. Bazyka, S.I. Deiak, O.S. Starshova, N.V. Tkhor

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the signs of common carotid artery (CCA) and left ventricular (LV) remodeling in patients with essential hypertension combined with type II diabetes mellitus (DM II) according to the intima-media thickness (IMT), to conduct the correlation analysis between indexes of CCA and LV remodeling, level of blood pressure (BP), lipid and glycemic profiles.

Material and methods. We studied 39 patients: 1st group – 9 patients with IMT < 0.9 mm; 2nd – 18 patients with IMT 0.9 < 1.3 mm, 3rd – 12 patients with IMT ≥ 1.3 mm. By using ultrasound duplex scanning we studied CCA remodeling, determined according to its diameter (dCCA), the ratio IMT/dCCA, arterial vascular segment mass (AM). By means of 2D-echocardiography we measured end-diastolic and end-systolic volume indexes (EDVI, ESVI), myocardial mass index (ИММ), relative wall thickness, left ventricular ejection fraction, diastolic LV function; daily monitoring of blood pressure, study of blood glucose, HbA_{1c} and lipid spectrum were also performed.

Results. LV eccentric hypertrophy was revealed in the 1st group patients. We observed CCA diameter increase, CCA eccentric hypertrophy, and LV eccentric hypertrophy in the 2nd group. ИММ and EDVI were significantly greater in the 2nd than in the 1st group. In patients with hypertension and DM II at IMT 0.9 < 1.3 mm remodeling of heart and blood vessels has common features: eccentric hypertrophy signs in the CCA and LV, the presence of correlation between indicators of CCA and LV remodeling. Patients with hypertension and DM II at IMT ≥ 1.3 mm have mostly concentric LVH, severe degree of LV diastolic dysfunction, CCA eccentric hypertrophy, the largest percentage (75 %) individuals with CCA stenosis, relation to age, systolic blood pressure (SBP), SBP variability, lipid profile, glucose and indicators of CCA and LV remodeling.

Conclusion. In patients with hypertension combined with DM II, the definition of indicators of CCA remodeling (IMT, AM, IMT/dCCA) is important to influence risk factors and prevent complications, as well as to elaborate individualized medical approach.

Key words: remodeling, common carotid artery, intima – media thickness, left ventricular hypertrophy, essential hypertension, diabetes mellitus.

УДК 616.12-008.313-02-073.48

Профіль серцево-судинного ризику та показники структурно-функціонального стану міокарда в госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру

У.П. Черняга-Ройко¹, А.В. Акер², І.М. Тумак¹, О.Й. Жарінов³¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького² Львівський обласний державний клінічний кардіологічний центр³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, серцево-судинний ризик, морфофункціональні характеристики

Хоча тріпотіння передсердь (ТП) має особливі електрофізіологічні механізми і в більшості випадків не поєднується з фібриляцією передсердь (ФП) [1, 3], стратегія ведення пацієнтів з ТП і ФП, зокрема, підходи щодо антитромботичної терапії, а також оцінки клінічних форм аритмії, мають багато спільного [7, 14]. За останні роки здійснено величезний поступ в оцінці епідеміології, чинників ризику виникнення ФП, її впливу на тривалість та якість життя, когнітивні функції, частоту випадків госпіталізації та інші параметри [2, 10, 15]. Відповідні дані щодо ТП були отримані лише в популяційному дослідженні MESA та вторинних аналізах супутнього ТП у великих дослідженнях з вивчення ФП [4, 12, 13].

До кінця не з'ясовано також механізми взаємозв'язку цих порушень ритму [27]. У багатьох пацієнтів на тлі медикаментозного лікування ФП спостерігається зменшення частоти та «регуляризація» передсердних хвиль з трансформацією в ТП [18, 21]. І навпаки – у випадках резистентного до медикаментозної терапії ТП, один із варіантів тактики ведення пацієнта може полягати у спробі переходу у ФП шляхом застосування серцевих глікозидів або надчастої стимуляції передсердь [3, 5, 8]. У будь-якому випадку, наявність супутнього ТП суттєво впливає на

визначення підходів до лікування пацієнтів з ФП, зокрема при розгляді доцільності радіочастотних катетерних втручань. Утім вказаний аспект потребує урахування електрофізіологічних характеристик ТП, від яких залежать стратегія ведення хворих, ефективність медикаментозної терапії та можливість модифікації субстрату аритмії [19, 21].

Мета роботи – порівняти в умовах реальної клінічної практики особливості профілю серцево-судинного ризику, клінічні характеристики, показники структурно-функціонального стану міокарда та узагальнити дані щодо ведення госпіталізованих пацієнтів з тріпотінням передсердь та його поєднанням з фібриляцією передсердь.

Матеріал і методи

До проспективного одноцентрового дослідження залучили 126 пацієнтів з документованим ТП, послідовно госпіталізованих у Львівський обласний державний клінічний кардіологічний центр у період з квітня 2011 р. до грудня 2012 р. Ізольоване ТП зареєстровано в 58 (46,0 %) хворих, у 68 (54,0 %) – ТП поєднувалося з різними формами ФП. Серед осіб з ТП було 86 (68,3 %) чоловіків і 40 (31,7 %) жінок, медіана віку

становила 65,5 (нижній – верхній квартилі 55–73) років.

Гіпертонічну хворобу відзначено у 102 (81,0 %) пацієнтів, стабільні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) – у 79 (62,7 %), серед них 27 осіб – з раніше перенесеним інфарктом міокарда, 25 – зі стабільною стенокардією. Прогресивна стенокардія супроводжувала ТП у 23 (18,3 %) випадках, у 8 (6,3 %) випадках ТП ускладнило перебіг гострого інфаркту міокарда. Клапанна хвороба серця стала причиною розвитку ТП у 16 (12,7 %) пацієнтів, з них 13 мали тяжку недостатність мітрального клапана, 1 – тяжку недостатність аортального клапана та 2 – критичний аортальний стеноз. У 9 (7,1 %) осіб раніше виконували операції на відкритому серці.

Перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу зареєстрували у 12 (9,5 %) хворих, дилатаційну кардіоміопатію – у 5 (4,0 %), міокардіофіброз – у 7 (5,6 %), хронічну ревматичну хворобу серця – у 7 (5,6 %). У 46 (36,5 %) пацієнтів серцевої недостатності не було або її вияви відповідали I функціональному класу (ФК), у 37 (29,4 %) – II, у 31 (24,6 %) – III, у 12 (9,5 %) – IV ФК за класифікацією NYHA. Постійний штучний водій ритму через синдром слабкості синусового вузла або атріовентрикулярну блокаду 2–3-го ступеня був імплантований 6 (4,8 %) хворим, радіочастотну катетерну абляцію з приводу ТП раніше виконували у 3 (2,4 %) пацієнтів. Цукровий діабет 2-го типу зареєстровано у 27 (21,4 %) випадках, хвороби щитоподібної залози – у 15 (11,9 %), хронічне обструктивне захворювання легень або бронхіальну астму – у 27 (21,4 %), хронічну хворобу нирок – у 21 (16,7 %) особи. У 3 (2,4 %) госпіталізованих пацієнтів з ТП імовірних причин ТП не виявили і зробили висновок про ідіопатичну форму аритмії.

В усіх хворих оцінили ризик тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Середній бал за цією шкалою становив 2,8, а у 98 (77,8 %) хворих рівень ризику був високим (два бали і більше).

Пацієнтам здійснювали загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. До індивідуальної реєстраційної карти заносили антропометричні показники, інформацію щодо факторів ризику. При опитуванні та аналізі медичної документації отримували дані про супутні хвороби та систематичний прийом ліків.

Діагностику та оцінку клінічної форми ТП здійснювали за даними реєстрації ЕКГ у 12 від-

веденнях на 6-канальному електрокардіографі «ЮКАРД-100» («ЮТАС», Україна) і холтерівського моніторування ЕКГ з використанням реєстраторів «03260» і «03250В» («Сольвейг», Україна). Для поліпшеної візуалізації електричної активності передсердь використовували допоміжні відведення за Озолем та Ліаном у 17 (14,4 %) осіб. Реєстрацію черезстравохідної електрокардіограми здійснювали у 44 (34,9 %) пацієнтів за допомогою діагностичного електрода «ПЕДМ-6» (Україна), що встановлювали на рівні з максимальною амплітудою хвиль А. Черезстравохідну електрокардіостимуляцію (ЧСЕКС) виконували за допомогою електрофізіологічної системи EP-4 (WorkMate, St. Jude Medical, США).

У 108 (85,7 %) хворих за результатами ЕКГ діагностували типове ТП, критеріями якого вважали наявність чітко окреслених хвиль F пілкоподібної форми з частотою ≤ 350 за 1 хв [12] з найкращою візуалізацією у нижніх відведеннях та у відведенні V1. За наявності хвиль тріпотіння, морфологія яких не відповідала чітким критеріям типового ТП, у 18 (14,2 %) пацієнтів діагностували атипове ТП [23].

Пароксизмальну форму ТП відзначено у 9 (7,1 %) хворих, персистентну – у 105 (83,3 %), постійну – у 12 (9,5 %). У 27 (21,4 %) осіб пароксизм ТП зареєстровано вперше.

Ехокардіографічне дослідження здійснювали за допомогою ультразвукової системи HD 11 XE (Philips, Нідерланди/США) секторним датчиком 3,5 МГц за стандартним протоколом в М- і В-режимах. Визначали показники морфофункціонального стану міокарда: розміри лівого передсердя, лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка, аорти, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ), функцію клапанів серця. Оцінювали сумарну скоротливість ЛШ (за методом Сімсона) та сегментарну скоротливість ЛШ (шляхом оцінки індексу локальної скоротливості). Частка пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ (фракція викиду ≤ 45 %) та ознаками дилатації лівого передсердя (передньозадній розмір більше 4,0 см) становила відповідно 67 (53,2 %) і 105 (83,3 %).

У 102 (81,0 %) пацієнтів для відновлення синусового ритму (СР) застосували аміодарон, при типовому ТП у 44 (34,9 %) хворих виконали ЧСЕКС, у тому числі в 4 (3,2 %) – повторні процедури. У 5 (4,0 %) хворих пароксизм ТП викликав порушення гемодинаміки, що вимагало

ургентної кардіоверсії. Процедуру здійснювали за допомогою біфазного дефібрилятора Cardio-Aid 200B (Innomed Medical, Угорщина) в режимі синхронізації.

Статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0. Параметричні показники подавали як медіану (нижній – верхній квартилі) через негаусівський розподіл багатьох з них (перевірка за допомогою критерію Шапіро – Вілка) і порівнювали з використанням критерію Манна – Уїтні. Для якісних параметрів подавали абсолютні кількості та відсотки, між групами їх частоти порівнювали за допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2×2 і χ^2 для більших таблиць.

Результати та їх обговорення

Загалом група послідовно госпіталізованих пацієнтів з документованим ТП характеризувалася старшим віком, домінуванням осіб чоловічої статі, значною поширеністю чинників серцево-судинного ризику, структурних уражень серця та супутніх хвороб. Лише у 3 (2,5 %) пацієнтів ТП вважали ідіопатичним. У більшості хворих діагностували типові ТП, а співвідношення типового та атипового ТП становило 7:1. Це узгоджується з даними про значно більшу поширеність типового, істмус-залежного ТП порівняно з атиповими формами [1, 12, 18]. Щоправда, досягнення інтервенційної електрофізіології зумовили деяке зростання частки атипових форм ТП [22, 23]. Привертає увагу низький відсоток пацієнтів, яким здійснювали радіочастотну абляцію на попередніх етапах лікування, незважаючи на чітку перевагу типового ТП у досліджуваній групі. Лише у трьох осіб (4,4 %) виконували катетерні втручання, в усіх цих пацієнтів на час госпіталізації була задокументована ФП.

Пацієнти з ізольованим ТП характеризувалися старшим віком (69,5 (60–75) проти 60,5 (50,5–72,5) року, $P=0,003$) порівняно з групою хворих із супутньою ФП. У цій групі більшою була частка осіб чоловічої статі (46 (79,3 %) проти 40 (58,8 %), $P=0,02$). Водночас значущих відмінностей за частотою виявлення поширених супутніх хвороб та чинників серцево-судинного ризику не встановлено, окрім суттєвого переважання хронічних хвороб легень у пацієнтів з ізольованим ТП. Наявність обструктивної легеневої патології вважається одним із етіологічних чинників виникнення ТП [1, 12, 13]. Серед пацієнтів з ТП не

було статистично значущої різниці за часткою осіб з клапанною хворобою серця, проте привертає увагу домінування мітральної недостатності в структурі клапанних вад. Статистично значущих відмінностей між групами за індексом маси тіла не виявлено (табл. 1).

Пацієнти обох груп мали високий ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc; значущих відмінностей між групами не виявлено (2,97 (1,48–4,5) проти 2,62 (1,31–4,3) бала; $P=0,26$). Розподіл пацієнтів обох груп залежно від кількості балів наведено в табл. 2. Привертає увагу високий ризик тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc у більшості пацієнтів в обох групах. Зокрема, в групі пацієнтів з ізольованим ТП 33 (56,9 %) пацієнти мали 3–6 балів, а в групі з поєднанням ТП і ФП – 38 (55,9 %) хворих. Згідно з чинними рекомендаціями, у пацієнтів з ТП антикоагулянтна терапія застосовується аналогічно до такої у разі ФП [14]. Утім є припущення про нижчий рівень тромбоемболічного ризику в пацієнтів з ізольованим ТП порівняно з ФП, що може бути обумовлено більш однорідним кровоплином у лівому передсерді та збереженням скоротливої здатності вушка лівого передсердя на тлі ТП [5, 6]. Але в нашому дослідженні не було значущих відмінностей щодо частоти перенесених раніше ГПМК, тромбоемболічних подій у порівнюваних групах (4 (6,9 %) проти 8 (11,8 %) хворих; $P>0,05$).

При порівнянні морфофункціональних параметрів серця у досліджуваних групах статистично значущих відмінностей не виявили (табл. 3).

У пацієнтів з ТП та ФП зареєстровано суттєво триваліший анамнез аритмії (84 (10–192) проти 10 (1–48) тижнів, $P=0,006$). Частка пацієнтів з уперше зареєстрованим епізодом ТП була значуще більшою в групі пацієнтів з ізольованим ТП, ніж із супутньою ФП (17 (29,3 %) проти 10 (14,7 %) осіб, $P=0,05$). Водночас відмінностей щодо частоти виявлення різних форм і типів (типове чи атипове) ТП у порівнюваних групах не було. Не виявили також значущої різниці за тривалістю циклу ТП, частотою шлуночкових скорочень, регулярністю та кратністю проведень до шлуночків (табл. 4). Незначною була частка пацієнтів з пароксизмальними формами ТП. Очевидно, це можна пояснити залученням у дослідження лише госпіталізованих хворих зі стійкішим перебігом аритмії, що визначало доцільність кардіоверсії. Тривалість перебування у клініці була подібною в порівнюваних групах.

Таблиця 1

Клініко-демографічні характеристики госпіталізованих пацієнтів з ізольованим ТП та в поєднанні з ФП

Показник	Ізольоване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
Вік, років	69,5 (60–75)	60,5 (50,5–72,5)**
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,1 (23,2–29,4)	25,4 (24,1–25,9)
Чоловіки	46 (79,3 %)	40 (58,8 %)*
Жінки	12 (20,7 %)	28 (41,2 %)*
Гіпертонічна хвороба	47 (81,0 %)	55 (80,8 %)
Клінічні форми ІХС		
Стабільна стенокардія	10 (17,2 %)	15 (22,0 %)
Нестабільна стенокардія	14 (24,1 %)	9 (13,2 %)
Міокардіофіброз	23 (39,6 %)	31 (45,5 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	16 (27,6 %)	11 (16,2 %)
Міокардит в анамнезі	1 (1,7 %)	6 (8,8 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	3 (5,2 %)	2 (2,9 %)
СН		
I ФК	17 (29,3 %)	25 (36,7 %)
II ФК	18 (31,0 %)	19 (27,9 %)
III ФК	14 (24,1 %)	17 (25,0 %)
IV ФК	8 (13,8 %)	4 (5,9 %)
Дегенеративні ураження клапанів	24 (41,4 %)	31 (45,6 %)
Ревматизм	2 (3,5 %)	5 (7,4 %)
Клапанна хвороба серця ¹	6 (10,3 %)	10 (14,7 %)
Патологія щитовидної залози		
Гіпофункція	0 (0 %)	2 (2,9 %)
Гіперфункція	3 (5,2 %)	6 (8,8 %)
Хронічні хвороби легень	19 (32,8 %)	8 (11,8 %)**
Хронічна хвороба нирок	13 (22,4 %)	10 (14,7 %)
Перенесене ГПМК	4 (6,9 %)	8 (11,8 %)
Кардіохірургічні втручання	5 (8,6 %)	4 (5,9 %)
Штучний водій ритму	4 (6,9 %)	2 (2,9 %)
Радіочастотна абляція ТП до госпіталізації	0 (0 %)	3 (4,4 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (міжквартильний інтервал).
¹ Недостатність мітрального клапана 3–4-го ступеня; недостатність аортального клапана 3–4-го ступеня; тяжкий стеноз аортального клапана (середній градієнт тиску > 40 мм рт. ст.). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим ТП: * P<0,05; ** P<0,01. ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Поєднання ТП з ФП асоціювалося зі зменшенням частоти відновлення СР та збільшенням імовірності переходу в постійну форму аритмії, порівняно з ізольованим ТП [4]. Серед усіх обстежених пацієнтів з ТП у 12 (9,5 %) осіб було вирішено не відновлювати СР, що обумовлено анамнестичними даними щодо відсутності ефекту кардіоверсії. Серед них у 8 (13,8 %) пацієнтів зареєстрували ізольоване ТП, у 4 (5,9 %) – поєднання ТП з ФП. Спонтанне відновлення СР спостерігали у 3 (5,2 %) осіб з ізольованим ТП та у 6 (8,8 %) з документованою ФП без значущої відмінності між групами.

У пацієнтів з ізольованим ТП частіше здійснювали електроімпульсну терапію, а у пацієнтів з поєднанням ФП та ТП – ЧСЕКС, у цій групі частіше спостерігали перехід ТП у ФП після проце-

Таблиця 2

Рівень ризику тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc у госпіталізованих пацієнтів з ізольованим ТП та в поєднанні з ФП

Кількість балів	Ізольоване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
0	1 (1,7 %)	5 (7,4 %)
1	8 (13,7 %)	14 (20,6 %)
2	16 (27,6 %)	11 (16,1 %)
3	13 (22,4 %)	19 (27,9 %)
4	10 (17,2 %)	12 (17,6 %)
5	7 (12,0 %)	5 (7,3 %)
6	3 (5,2 %)	2 (2,9 %)

Примітка. Шкала CHA₂DS₂-VASc: СН, АГ, вік 65–74 роки, цукровий діабет – по одному балу, церебросудинна хвороба, вік ≥ 75 років – два бали.

Таблиця 3

Ехокардіографічні параметри у пацієнтів з ізолюваним ТП та в поєднанні з ФП

Показник	Ізолюване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
Правий шлуночок, см	2,5 (2,4–2,8)	2,6 (2,3–2,9)
Ліве передсердя, см	4,5 (4,05–4,95)	4,4 (4,1–4,75)
ТМШП, см	1,2 (1,05–1,3)	1,15 (1–1,2)
ТЗС ЛШ, см	1,125 (1–1,25)	1,125 (1–1,2)
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	5,5 (5–5,85)	5,2 (4,8–5,7)
Фракція викиду ЛШ, %	42,5 (35–50)	45,5 (35–57)
Індекс локальної скоротливості ЛШ, бали	18 (16–25,5)	18 (16–24)
Аорта, см	3,2 (3–3,4)	3,1 (2,9–3,3)
Кінцеводіастолічний об'єм ЛШ, мл	115,7 (105,8–122,3)	109,9 (101,6–119,5)
Помірна або тяжка легенева гіпертензія	25 (43,1 %)	32 (48,5 %)
Діастолічна дисфункція ЛШ	28 (48,3 %)	37 (54,4 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (міжквартильний інтервал).

Таблиця 4

Клінічні та електрокардіографічні характеристики аритмії при ізолюваному ТП та в поєднанні з ФП

Показник	Ізолюване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
Перший епізод ТП	17 (29,3 %)	10 (14,7 %)*
Форма ТП		
Пароксизмальна	3 (5,2 %)	6 (8,8 %)
Персистентна	47 (81,0 %)	58 (85,3 %)
Постійна	8 (13,8 %)	4 (5,9 %)
Типове ТП	51 (87,9 %)	54 (79,4 %)
Атипове ТП	6 (10,3 %)	11 (16,2 %)
Регулярне проведення	38 (65,5 %)	37 (54,4 %)
ТП з проведенням 2 : 1	34 (58,6 %)	36 (52,9 %)
Частота шлуночкових скорочень	125 (87–150)	130 (104–150)
Інтервал FF, мс	200 (200–240)	200 (200–240)
Частота пароксизмів		
Кілька разів на рік	16 (27,5 %)	12 (17,6 %)
Щомісяця	3 (5,2 %)	4 (5,9 %)
Щоденно	1 (1,7 %)	2 (2,9 %)
Гемодинамічно значущі пароксизми ТП	7 (12,1 %)	3 (4,4 %)
Тривалість анамнезу ТП, тижні	10 (1–48)	84 (10–92)**
Тривалість госпіталізації, дні	11 (8–14)	11 (9–14,5)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (міжквартильний інтервал). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ізолюваним ТП: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

дури ($P < 0,05$). Медикаментозну кардіоверсію застосовували однаково часто в порівнюваних групах (табл. 5).

Статистично значущою була відмінність ефективності ЧСЕКС для відновлення СР, яка була вищою в пацієнтів з ізолюваним ТП (табл. 6). Водночас у пацієнтів з ТП і документованою ФП частіше спостерігали перехід у ФП після ЧСЕКС, ніж у хворих з ізолюваним ТП ($P < 0,05$), у цієї ж категорії хворих частіше спостерігали відновлення СР через епізод ФП. Рецидиви ТП у стаціонарі дещо частіше реєстру-

вали в пацієнтів із супутньою ФП (15 (23,8 %) проти 6 (14,0 %) пацієнтів, $P > 0,05$).

Виявлено окремі відмінності щодо частоти застосування окремих груп медикаментозних засобів для лікування пацієнтів з ТП із супутньою ФП та без ФП (табл. 7). Зокрема пацієнти з ізолюваним ТП значно рідше отримували варфарин, ніж хворі з ТП і ФП ($P = 0,02$), незважаючи на подібний рівень ризику тромбоемболічних ускладнень у порівнюваних групах. Наголосимо, що доцільність систематичного призначення антикоагулянтної терапії в пацієнтів з ТП і висо-

Таблиця 5
Методи, застосовані для припинення епізоду ТП у порівнюваних групах

Показник	Ізольоване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
ЧСЕКС	12 (20,7 %)	32 (47,0 %)*
Медикаментозна кардіоверсія	48 (82,8 %)	60 (88,2 %)
Електроімпульсна терапія	5 (8,6 %)	0**
Спонтанне відновлення СР	3 (5,2 %)	6 (8,8 %)
Кардіоверсію не здійснювали	8 (13,8 %)	4 (5,9 %)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим ТП: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

ким ризиком тромбоемболічних ускладнень чітко окреслена в узгоджених рекомендаціях [14]. Більшість пацієнтів обох груп отримували β -адреноблокатори, від третини до половини хворих – пероральний або внутрішньовенний аміодарон, лише незначна частка пацієнтів – антиаритмічні препарати ІС класу.

Відносно низька частота успішних кардіоверсій та часте виникнення рецидивів ТП вказують, загалом, на резистентність аритмії до призначеного лікування в реальній клінічній практиці. Це узгоджується з даними про обмежену ефективність медикаментозної терапії для контролю частоти скорочень серця і ритму серця у пацієнтів з ТП [10, 20], але значною мірою є також наслідком рідкісного виконання катетерних втручань.

Таблиця 7
Госпітальне медикаментозне лікування ТП у порівнюваних групах

Показник	Ізольоване ТП (n=12)	ТП та документована ФП (n=32)
Варфарин	15 (25,9 %)	31 (45,6 %)*
Сартани	11 (19,0 %)	16 (23,5 %)
Інгібітори АПФ	32 (55,2 %)	30 (44,1 %)
Препарат калію та магнію	46 (79,3 %)	60 (88,2 %)
Аміодарон (довенно)	22 (37,93 %)	23 (33,8 %)
Аміодарон (перорально)	21 (36,21 %)	36 (52,9 %)
Препарати ІС класу	10 (17,2 %)	2 (2,9 %)**
Дигоксин (перорально)	8 (14,0 %)	10 (14,7 %)
Дигоксин (довенно)	8 (14,0 %)	18 (26,4 %)
Діуретики	29 (50,0 %)	39 (57,3 %)
Антиагреганти	47 (81,0 %)	56 (82,4 %)
Бета-адреноблокатори	37 (63,8 %)	41 (60,3 %)
Статини	28 (48,3 %)	27 (39,7 %)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим ТП: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. АПФ – ангіотензинперетворювальний фермент.

Таблиця 6
Ефективність ЧСЕКС з метою припинення епізоду ТП у порівнюваних групах

Показник	Ізольоване ТП (n=58)	ТП та документована ФП (n=68)
Відновлено СР	7 (58,3 %)	3 (9,4 %)**
Переведено у ФП	0	10 (31,2 %)*
Відновлено СР через ФП	3 (25,0 %)	13 (40,6 %)*
Без ефекту	2 (16,7 %)	6 (18,8 %)

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ізольованим ТП: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

Здійснене дослідження виявило значну (54 %) частоту супутньої документованої ФП серед послідовно госпіталізованих пацієнтів з ТП. Дані літературних джерел вказують на доволі часте співіснування ТП та ФП після процедур радіочастотної абляції субстрату аритмії, втім звертає увагу загалом дещо нижча частота госпіталізованих пацієнтів з ізольованим ТП [8, 20]. Очевидно, це логічно пояснити високою ефективністю радіочастотної абляції в цієї когорти хворих і, отже, меншою кількістю випадків госпіталізації у пацієнтів з ізольованим ТП, яким досить рано здійснюють катетерні втручання у спеціалізованих аритмологічних центрах.

Хоча патофізіологічні механізми ФП та ТП добре вивчені, питання їх взаємозв'язку залишається відкритим, а на цьому тлі активно впроваджуються гібридні інвазивні втручання [24]. Показано, що катетерне лікування медикаментозно-індукованого ТП може підвищити ефективність профілактики рецидивів ФП. З іншого

боку, результати дослідження PREVENT свідчать про принципову можливість превентивної ізоляції легеневих вен у частини пацієнтів з ізольованим ТП [25].

Загалом, наявність супутньої ФП у пацієнтів з ТП може суттєво вплинути на лікувальні стратегії і, зокрема, показання до катетерних втручань. Утім в останніх європейських рекомендаціях лікувальна тактика при ТП ототожнена з підходами до ведення пацієнтів з ФП, з єдиним важливим акцентом на можливість вибору радіочастотної абляції при типовому істмус-залежному ТП як стратегії першої лінії [14]. Негайна ефективність цієї процедури сягає 90–95 %, а при атипичному ТП – близько 73 % [18]. Але зберігається високий ризик виникнення ФП після втручання, особливо серед пацієнтів з раніше документованою ФП [9, 21, 22]. Взаємозв'язки між різними типами ТП та ФП можуть свідчити про єдиний морфологічний субстрат, що сприяє трансформації одних передсердних порушень ритму в інші. У нещодавно опублікованому консенсусі передсердні кардіоміопатії запропоновано об'єднати в окрему нозологічну форму [11].

Певні обмеження цього дослідження полягають у відсутності рутинного холтеровського моніторування, що не дозволило оцінити частоту безсимптомної ФП, особливо після відновлення СР. Крім того, досить часте ситуативне внутрішньовенне використання дигоксину в реальній клінічній практиці може сприяти трансформації ТП у ФП [26]. Деякі з отриманих результатів, наприклад, старший вік пацієнтів з ізольованим ТП, можуть бути більшою мірою зумовлені особливостями надання аритмологічної допомоги пацієнтам у нашій країні (низькою частотою катетерних втручань при ізольованому ТП), ніж реальними відмінностями пацієнтів із супутньою ФП і без ФП.

Таким чином, ізольоване ТП частіше спостерігається в чоловіків, поєднується з обструктивними захворюваннями легень, асоціюється з вищою безпосередньою ефективністю ЧСЕКС для відновлення СР, тоді як при поєднанні з ФП ці особливості втрачаються. У 54 % госпіталізованих пацієнтів ТП співіснує з ФП, що потрібно враховувати при стратифікації ризику та виборі тактики лікування. Значна поширеність в одноцентровому реєстрі супутніх захворювань, чинників ризику, виражених структурних змін міокарда та високий рівень ризику тромбоемболічних ускладнень вказують на тяжкість стану госпі-

талізованих з ТП. Аналіз ведення хворих з ТП в умовах реальної клінічної практики свідчить про труднощі контролю ритму в пацієнтів з ТП, невідповідність призначення антикоагулянтної терапії в осіб з ізольованим ТП чинним рекомендаціям та малу частку хворих, яким виконують катетерні втручання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – У.Ч.-Р., О.Ж.; збір матеріалу, написання тексту – У.Ч.-Р., А.А.; статистичне опрацювання даних – І.Т.; огляд літератури – У.Ч.-Р., А.А., О.Ж.; редагування тексту – І.Т., О.Ж.

Література

1. Ардашев А.В. Типичное трепетание предсердий: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология.– 2010.– № 4.– С. 57–65.
2. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– К.: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.
3. Жарінов О.Й., Куць В.О., Грицай О.М. Диагностика та лікування тріпотіння передсердь // Медицина світу.– 2010.– № 10.– С. 21–26.
4. Зінченко Ю.В. Оптимізація тактики лікування хворих з типовим тріпотінням передсердь неклапанного генезу в залежності від клінічних та електрофізіологічних характеристик аритмії: Автореф. дис. ...д. мед. н.– К., 2015.– 38 с.
5. Зінченко Ю.В., Бородай А.О., Ікоркін М.Р. Частота виявлення ознак тромбоутворення у хворих з тріпотінням передсердь // Кровообіг та гемостаз.– 2013.– № 3.– С. 45–51.
6. Карпенко Ю.І. Антикоагулянтна терапія у хворих з тріпотінням передсердь // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 112–118.
7. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко.– К.: Морион, 2008.– 1424 с.
8. Brembilla-Perrot B., Girerd N., Sella Jean M. et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation // J. Cardiovasc. Electrophysiol.– 2014.– Vol. 25 (8).– P. 813–820.
9. De Loma-Osorio F., Diaz-Infante E., Gallego M. Spanish Catheter Ablation Registry. 12th Official Report of the Spanish Society of Cardiology Working Group on Electrophysiology and Arrhythmias (2012) // Rev. Esp. Cardiol (Engl. Ed.).– 2013.– Vol. 66.– P. 983–992.
10. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA.– 2001.– Vol. 285.– P. 2370–2375.
11. Goette A., Kalman J.M., Aguinaga L. et al. EHRA/HRS/APHRS/SOLAECE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication // J. Arrhythmia.– 2016.– Vol. 32 (4).– P. 247–278.
12. Granada J., Uribe W., Chyou P. et al. Incidence and predictors of atrial flutter in the general population // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 36.– P. 2242–2246.
13. Halligan S.C., Gersh B.J., Brown R.D. et al. The natural history of lone atrial flutter // Ann. Intern. Med.– 2004.– Vol. 140.– P. 265–268.
14. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
15. Lickfett L., Mittmann-Braun E., Weiss C. et al. Differences in Clinical and Echocardiographic Parameters between Paroxysmal

and Persistent Atrial Flutter in the AURUM 8 Study: Targets for Prevention of Persistent Arrhythmia? // Pacing and Clin. Electrophysiology.– 2013.– Vol. 36 (2).– P. 194–202.

16. Mareedu R.K., Abdalrahman I.B., Dharmashankar K.C. et al. Atrial flutter versus atrial fibrillation in a general population: differences in comorbidities associated with their respective onset // Clin. Med. Res.– 2010.– Vol. 8 (1).– P. 1–6.

17. Natale A., Newby K.H., Pisanó E. et al. Prospective randomized comparison of antiarrhythmic therapy versus first-line radiofrequency ablation in patients with atrial flutter // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 35.– P. 1898–1904.

18. Page R., Joglar J., Caldwell M. et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia // J. Am. Coll. Cardiol.– 2016.– Vol. 67 (13).– P. 1575–1623.

19. Pérez F. J., Schubert C. M., Parvez B. et al. Long-term outcomes after catheter ablation of cavo-tricuspid isthmus dependent atrial flutter: a meta-analysis // Circ. Arrhythm Electrophysiol.– 2009.– Vol. 2 (4).– P. 393–401.

20. Peyrol M., Sbragia P., Bonello L. et al. Characteristics of isolated atrial flutter versus atrial flutter combined with atrial fibrillation // Archives Cardiovasc. Diseases.– 2011.– Vol. 104 (10).– P. 530–535.

21. Schmieder S. Acute and long-term results of radiofrequency ablation of common atrial flutter and the influence of the right atrial isthmus ablation on the occurrence of atrial fibrillation // Eur. Heart J.– 2003.– Vol. 24 (10).– P. 956–962.

22. Spector P., Reynolds M., Calkins H. et al. Meta-analysis of ablation of atrial flutter and supraventricular tachycardia // Am. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 104.– P. 671–677.

23. Saoudi N., Cosío F., Waldo A. et al. A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases // Eur. Heart J.– 2001.– Vol. 22.– P. 1162–1182.

24. Starek Z., Lehar F., Jez J. et al. Hybrid therapy in the management of atrial fibrillation // Curr. Cardiol. Rev.– 2015.– Vol. 11 (2).– P. 167–179.

25. Steinberg J., Romanov A., Musat D. et al. Prophylactic pulmonary vein isolation during isthmus ablation for atrial flutter: the PRVENT AF Study // Heart Rhythm.– 2014.– Vol. 11 (9).– P. 1567–1572.

26. Van der Hooft C., Heeringa J., van Herpen G. et al. Drug-induced atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol.– 2004.– Vol. 44 (11).– P. 2117–2124.

27. Waldo AL. The interrelationship between atrial fibrillation and atrial flutter // Prog. Cardiovasc. Dis.– 2005.– Vol. 48.– P. 41–56.

Надійшла 2.11.2016 р.

Профиль сердечно-сосудистого риска и показатели структурно-функционального состояния миокарда у госпитализированных пациентов с трепетанием предсердий по данным одноцентрового регистра

У.П. Черняга-Ройко¹, А.В. Акер², И.Н. Тумак¹, О.И. Жаринов³

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

² Львовский областной государственный клинический кардиологический центр

³ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Цель работы – сравнить в условиях реальной клинической практики особенности профиля сердечно-сосудистого риска, клинические характеристики, показатели структурно-функционального состояния миокарда и обобщить данные по ведению госпитализированных пациентов с трепетанием предсердий (ТП) и его сочетанием с фибрилляцией предсердий (ФП).

Материал и методы. Проанализированы данные 126 госпитализированных пациентов с ТП (86 (68,3 %) мужчин и 40 (31,7 %) женщин). Медиана возраста – 65,5 (нижний – верхний квартили 55–73) года. Изолированное ТП встречалось у 58 (46,0 %) пациентов, у остальных 68 (54,0 %) пациентов ТП сочеталось с ФП. Сравнивали антропометрические показатели, информацию о факторах риска, сопутствующих болезнях, лабораторных и эхокардиографических параметрах больных с изолированным ТП (n=58) и в сочетании с документированной ФП (n=68).

Результаты. Пациенты с изолированным ТП были старше по возрасту (соответственно 69,5 (60–75) и 60,5 (50,5–72,5) года, P=0,003); в группе было больше лиц мужского пола (соответственно 46 (79,3 %) и 40 (58,8 %); P=0,02). Значимых различий по частоте выявления распространенных сопутствующих заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска не обнаружено, кроме большей части пациентов с хроническими болезнями легких в группе изолированного ТП. Значимых различий между группами по количеству баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc не было (2,97 (1,48–4,5) по сравнению с 2,62 (1,31–4,3) балла; P=0,26). В группе пациентов с ТП и ФП продолжительность аритмии была больше (84 (10–192) по сравнению с 10 (1–48) нед, P=0,006). При впервые зарегистрированном пароксизме ТП статистически значимо реже встречалась сопутствующая ФП (17 (29,3 %) по сравнению с 10 (14,7 %), P=0,05). Пациенты с изолированным ТП реже получали варфарин, чем больные с ТП и ФП (15 (25,9 %) по сравнению с 31 (45,6 %) P=0,02), несмотря на сходную долю пациентов с высоким риском тромбозомболических осложнений в сравниваемых группах.

Выводы. У 54 % последовательно госпитализированных пациентов с ТП наблюдали его сочетание с ФП. Полученные результаты продемонстрировали трудности контроля ритма у пациентов с ТП, значительную распространенность сопутствующих заболеваний, высокий риск тромбозомболических осложнений, несоответствие назначения антитромботической терапии у пациентов с изолированным ТП действующим рекомендациям, а также редкое выполнение интервенционных вмешательств.

Ключевые слова: трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, сердечно-сосудистый риск, морфофункциональные характеристики.

Cardiovascular risk factors, myocardial structure and function in hospitalized patients with atrial flutter in one-center registry

U.P. Chernyaha-Royko¹, A.V. Aker², I.M. Tumak¹, O.J. Zharinov³

¹ *Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine*

² *Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center, Ukraine*

³ *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

The aim – to compare cardiovascular risk factors, clinical characteristics, myocardial structure and function in patients with isolated AFL to those in patients with AFL combined with AF; to summarize management data of hospitalized patients with atrial flutter in real-life clinical practice.

Material and methods. The study included 126 hospitalized patients with atrial flutter, 86 men (68.3 %) and 40 women (31.7 %), median age 65.5 (quartiles 55–73) years. All patients were divided into two groups. The first group consisted of 58 (46.0 %) patients with isolated AFL, second group – 68 (54.0 %) patients with AFL combined with AF. Cardiovascular risk factors, concomitant diseases, anthropometric data, laboratory and echocardiographic parameters were compared between two groups.

Results. Patients with isolated AFL were older than patients with AFL combined with AF (69.5 (60–75) vs 60.5 (50.5–72.5), $P=0.003$); more of them were males (46 (79.3 %) vs 40 (58.8 %), $P=0.02$). No differences regarding prevalence of concomitant disease and cardiovascular risk factors in the compared groups were revealed, but significant prevalence of chronic lung disease in patients with isolated AFL. There was no significant differences between the CHA₂DS₂-VASc cardiovascular risk factors found [2.97 (1.48–4.5) vs 2.62 (1.31–4.3), $P=0.26$]. Patients with AFL combined with AF had longer history of arrhythmias [84 (10–192) vs. 10 (1–48) weeks, $P=0.006$]. Concomitant AF was significantly less common in patients with first-detected AFL (17 (29.3 %) versus 10 (14.7 %), $P=0.05$). Warfarin use was less frequent in patients with isolated AFL (15 (25.9 %) versus 31 (45.6 %), $P=0.02$), despite the same high cardiovascular risk of thromboembolic events in both groups.

Conclusions. AFL coexists with AF in 54 % of consecutively hospitalized patients. The results showed the difficulties of rhythm control in patients with AFL, high prevalence of concomitant diseases, high risk of thromboembolic events. Study showed underuse of anticoagulant therapy in patients with isolated AFL, low frequency of catheter ablation.

Key words: atrial flutter, atrial fibrillation, cardiovascular risk, morphofunctional characteristics.

УДК 616.12-008.331.1+616.122]-055

Оцінювання гендерних особливостей систолічної та діастолічної функції серця при гіпертонічній хворобі методом спекл-трекінг ехокардіографії

Й.Й. Гіреш

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, ліве передсердя, спекл-трекінг ехокардіографія, чоловіки, жінки

Гіпертонічну хворобу (ГХ) в Україні реєструють у 10,5 млн (32,2 %) дорослих пацієнтів (віком 18 років і старших), що мають хвороби системи кровообігу [6]. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) значно погіршує прогноз хворого на ГХ і є незалежним чинником ризику серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті [7]. Поширеність серцево-судинних захворювань серед чоловіків суттєво вища, ніж серед жінок до менопаузи. Однак темпи розвитку серцево-судинної патології в жінок значно збільшуються з настанням менопаузи, і тоді показники поширеності захворювань серця в чоловіків та жінок швидко зрівнюються [3, 11]. При оцінці деформаційних процесів у практично здорових пацієнтів виявлено менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД) та її швидкості (ШПГСД) у чоловіків [2]. Подібні зміни відзначили і А. Kleijн та співавтори, виявивши в жінок статистично значуще вищі показники повздовжньої деформації, при цьому параметри циркулярної та радіальної деформації були порівнянними [12]. У дослідженні, проведеному в Норвегії серед практично здорових осіб, в якому оцінювали регіональну та глобальну повздовжню деформацію, виявлено менші величини ПГСД та ШПГСД у чоловіків, проте в старшій віковій групі статистично значущої гендерної різниці не спостерігали [8].

Однак досліджень, присвячених комплексній оцінці повздовжньої деформації лівих відді-

лів серця залежно від статі при різних ступенях ГЛШ у пацієнтів з ГХ, недостатньо.

Мета роботи – оцінити повздовжню деформацію міокарда лівого шлуночка та скоротливу, резервуарну і кондуктну функції лівого передсердя в пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від статі за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії.

Матеріал і методи

Обстежено 92 хворих на ГХ II стадії віком у середньому ($56,9 \pm 1,1$) року, що перебували на обстеженні та лікуванні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2015 до 2017 р. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [6, 9].

Пацієнти підписували інформовану згоду і проходили клініко-лабораторне обстеження. Усім пацієнтам на ультразвуковому сканері Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Японія) виконано ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії і проведено спекл-трекінг ехокардіографію (СТ-ЕхоКГ). Визначали кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний об'єми лівого шлуночка (ЛШ), розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Систолічну функцію ЛШ також оцінювали за допомогою середньої сумарної

швидкості руху (ССШР) кільця мітрального клапана (МК) на бічній, перегородковій стінках ЛШ у режимі тканинної доплерографії. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства з ехокардіографії з подальшим обчисленням індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ). Визначали об'єм лівого передсердя (ЛП) та розраховували його індекс.

Для оцінки діастолічної функції ЛШ у режимі імпульсно-хвильової доплерографії вивчали трансмітральний кровоплин і визначали максимальну швидкість раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ та розраховували їх співвідношення (Е/А) [5]. За допомогою тканинної доплерографії розраховували середнє арифметичне ранньої діастолічної швидкості руху частини фіброзного кільця МК з боку бічної стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки (Em). Для оцінки тиску наповнення ЛШ розраховували відношення Е/Em.

Для аналізу показників деформації та швидкості деформації використовували пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking [4]. Після отримання якісного зображення у В-режимі та установки відеокліпу в кінцеводіастолічну фазу проводили трасування ендокарда справа наліво, починаючи з кільця МК. У результаті стеження за зміщенням спеклів від діастолі до систолі міокарда отримували криві деформації та швидкості деформації. Сегменти з неякісною візуалізацією вилучали з подальшої обробки. Для визначення ПГСД та ШПГСД [14, 15], ранньої діастолічної швидкості деформації ЛШ (РДШДЛШ) та пізньої діастолічної швидкості деформації ЛШ (ПДШДЛШ) проводили запис відеопетель з трьох стандартних апікальних доступів: чотирикамерної, двокамерної та трикамерної позицій [10, 16]. Розраховували відношення Е/РДШДЛШ для оцінки тиску наповнення ЛШ.

Аналіз деформації та швидкості деформації ЛП базувався на розрахунку ранньої (РДШДЛП) та пізньої (ПДШДЛП) діастолічної швидкості деформації ЛП і систолічної деформації ЛП (СДЛП). Аналізували 12 сегментів ЛП: 6 сегментів з 2-камерної та 6 – із 4-камерної позицій при скануванні серця з апікального доступу [17–19]. За величиною показника РДШДЛП оцінювали кондуїтну функцію ЛП, за ПДШДЛП – скорочувальну (контрактильну) функцію ЛП, за СДЛП – резервуарну функцію ЛП.

Залежно від наявності ГЛШ та статі пацієнтів сформовано вісім груп хворих на ГХ:

1А – 14 жінок без ГЛШ віком у середньому (56,1±1,8) року;

1Б – 10 чоловіків без ГЛШ віком у середньому (55,2±3,2) року;

2А – 16 жінок з легкою ГЛШ (ІММЛШ 96–108 г/м²) віком у середньому (57,3±1,6) року;

2Б – 14 чоловіків з легкою ГЛШ (ІММЛШ 116–131 г/м²) віком у середньому (56,4±2,3) року;

3А – 13 жінок з помірною ГЛШ (ІММЛШ 109–121 г/м²) віком у середньому (57,5±2,5) року;

3Б – 8 чоловіків з помірною ГЛШ (ІММЛШ 132–148 г/м²) віком у середньому (56,3±2,1) року;

4А – 6 жінок з вираженою ГЛШ (ІММЛШ ≥ 122 г/м²) віком у середньому (56,8±1,1) року;

4Б – 11 чоловіків з вираженою ГЛШ (ІММЛШ ≥ 149 г/м²) віком у середньому (58,8±1,6) року [13].

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета програм SPSS 15.0 та Microsoft Excel [1]. Для порівняння кількісних показників незалежних груп використовували тест Ст'юдента. Різницю показників між групами вважали статистично значущою при P<0,05.

Результати та їх обговорення

Гендерних особливостей структурно-функціонального стану ЛШ та ЛП у М- і В-режимах та за допомогою імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії не виявлено (табл. 1).

У чоловіків у групах 1Б та 2Б за допомогою СТ-ЕхоКГ виявлено статистично значуще меншу ПГСД порівняно з такою в групах 1А та 2А (відповідно на 5 та 4 %). Величина ШПГСД між групами статистично значуще не відрізнялася (табл. 2).

Таким чином у чоловіків без ГЛШ та з легкою ГЛШ за допомогою СТ-ЕхоКГ виявлено зменшення ПГСД – показника скоротливої функції ЛШ – порівняно з таким у жінок. Використання СТ-ЕхоКГ для визначення деформації міокарда дозволяє виявити гендерні особливості змін геометрії скорочення ЛШ на ранніх етапах його ремоделювання, у той час як при використанні М- та В-режимів і тканинної доплерографії різниці не спостерігали.

При оцінці діастолічної функції у хворих групи 2Б виявлено статистично значуще меншу (на 25 %) величину РДШДЛШ та статистично значуще більшу (на 19 %) величину ПДШДЛШ порівняно з такими в групі 2А. При оцінці тиску наповне-

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ГХ без ГЛШ та з легкою ГЛШ

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1А	1Б	2А	2Б
ФВ ЛШ, %	61,6±0,7	60,0±0,9	62,6±1,1	61,5±0,8
ССШР кільця МК, см/с	9,42±0,22	9,89±0,38	9,02±0,25	9,31±0,23
Е/А	1,12±0,06	1,16±0,12	0,77±0,03	0,72±0,02
Em, см/с	12,9±0,8	12,9±1,0	10,3±0,7	8,90±0,26
Е/Em	6,08±0,33	5,69±0,44	5,92±0,34	6,60±0,42
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	26,5±0,9	27,5±2,1	29,4±1,4	32,7±1,1

Таблиця 2

Показники повздовжньої деформації лівих відділів серця у хворих на ГХ без ГЛШ та з легкою ГЛШ

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1А	1Б	2А	2Б
ПГСД, %	16,5±0,3	15,7±0,3 ^Δ	15,5±0,2	14,9±0,2*
ШПГСД, с ⁻¹	0,75±0,02	0,78±0,02	0,75±0,03	0,74±0,03
РДШДЛШ, с ⁻¹	1,09±0,07	0,99±0,04	0,88±0,06	0,66±0,05**
ПДШДЛШ, с ⁻¹	0,62±0,05	0,65±0,07	0,67±0,06	0,83±0,05*
Е/РДШДЛШ	74,1±4,7	71,1±4,9	75,9±3,8	97,5±6,5**
СДЛП, %	43,5±3,0	35,6±1,8 ^Δ	37,7±2,1	31,8±1,2*
РДШДЛП, с ⁻¹	2,43±0,33	2,03±0,06	1,63±0,13	1,32±0,12*
ПДШДЛП, с ⁻¹	2,01±0,25	2,08±0,44	1,85±0,16	1,82±0,08

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі 1А: ^Δ P<0,05. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі 2А: * P<0,05; ** P<0,01.

ння ЛШ не спостерігали статистично значущої гендерної різниці щодо показника Е/Em, однак виявлено статистично значуще більше (на 22 %) відношення Е/РДШДЛШ у групі 2Б порівняно з таким у групі 2А.

Таким чином, у чоловіків при оцінці діастолічної функції у групі з легкою ГЛШ за допомогою СТ-ЕхоКГ виявлено зниження РДШДЛШ та компенсаторне збільшення ПДШДЛШ. Також за допомогою СТ-ЕхоКГ у чоловіків виявлено ви-

щий, ніж у жінок, тиск наповнення ЛШ. Водночас за даними тканинної доплерографії статистично значущих змін не спостерігали, що може бути обумовлено великою залежністю тканинної доплерографії від кута між променем та напрямком руху МК, і це певною мірою обмежує її використання.

При оцінці резервуарної функції ЛП за допомогою СТ-ЕхоКГ виявлено статистично значуще меншу величину СДЛП у групах 1Б, 2Б та 3Б

Таблиця 3

Показники структурно-функціонального стану і повздовжньої деформації лівих відділів серця у хворих на ГХ з помірною та вираженою ГЛШ

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	3А	3Б	4А	4Б
ФВ ЛШ, %	62,3±1,1	61,4±1,6	61,0±1,1	59,9±0,8
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	33,9±2,1	32,5±1,5	36,2±3,1	41,5±2,0
ПГСД, %	15,1±0,3	14,8±0,4	12,6±0,1	12,5±0,3
ШПГСД, с ⁻¹	0,65±0,01	0,70±0,03	0,59±0,03	0,63±0,02
РДШДЛШ, с ⁻¹	0,72±0,05	0,75±0,06	0,59±0,05	0,62±0,05
ПДШДЛШ, с ⁻¹	0,72±0,04	0,75±0,06	0,52±0,07	0,66±0,09
Е/РДШДЛШ	89,5±5,8	81,9±7,6	104,5±8,4	103,9±7,2
СДЛП, %	31,2±1,9	26,5±1,2*	27,8±1,9	26,1±1,3
РДШДЛП, с ⁻¹	1,30±0,11	1,22±0,17	0,94±0,07	1,10±0,08
ПДШДЛП, с ⁻¹	1,68±0,13	1,63±0,14	1,63±0,21	1,29±0,22

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у групі 3А (P<0,05).

порівняно з такими в групах 1А, 2А та 3А відповідно – на 18, 16 та 15 % відповідно (див. табл. 2, 3). При оцінці кондуктної функції ЛП у групах 1А та 1Б показники були порівнянними, а в групі 2Б спостерігали статистично значуще меншу (на 19 %) величину РДШДЛП, ніж у групі 2А. Величини ПДШДЛП у групах статистично значуще не відрізнялися.

Таким чином, при оцінці функції ЛП у чоловіків без ГЛШ, з легкою ГЛШ та помірною ГЛШ виявлено нижчі, ніж у жінок, показники СДЛП, що свідчить про зниження резервуарної функції ЛП. Також у чоловіків з легкою ГЛШ зареєстровано нижчий, ніж у жінок, показник РДШДЛП, що свідчить про зниження кондуктної функції ЛП. Ці зміни ймовірно обумовлені вищим тиском наповнення ЛШ, про що свідчило відношення Е/РДШДЛШ.

Показники повздовжньої деформації ЛШ та ЛП у групі з вираженою ГЛШ були порівнянними. Такі результати можуть бути обумовлені тим, що в чоловіків ремоделювання ЛШ відбувається переважно за ексцентричним типом, а в наше дослідження залучали хворих із концентричною ГЛШ та зі збереженою ФВ ЛШ. Таким чином зі збільшенням ступеня вираження ГЛШ у досліджуваних групах не спостерігали статистично значущої гендерної різниці.

Висновки

1. У чоловіків з гіпертонічною хворобою без гіпертрофії та з легкою гіпертрофією лівого шлуночка виявлено порушення скоротливої функції лівого шлуночка, про що свідчили менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації порівняно з такими в жінок.

2. У чоловіків з гіпертонічною хворобою з легкою гіпертрофією лівого шлуночка при оцінці діастолічної функції методом спекл-трекінг ехокардіографії виявлено зниження ранньої діастолічної швидкості деформації лівого шлуночка та компенсаторне збільшення пізньої діастолічної швидкості його деформації, також статистично значуще більшим був тиск наповнення лівого шлуночка порівняно з таким у жінок.

3. У чоловіків з гіпертонічною хворобою у групах без гіпертрофії, з легкою та помірною гіпертрофією лівого шлуночка виявлено порушення резервуарної функції лівого передсердя порівняно з таким у жінок. У чоловіків з легкою гіпертрофією лівого шлуночка відзначено пору-

шення кондуктної функції лівого передсердя порівняно з таким у жінок.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб.: ДиаСофт, 2002. – 608 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Спекл-трекінг ехокардіографія: нормативні значення і роль методу у вивченні систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С. 103–109.
3. Міщенко Л.А., Гендерні особливості зв'язку прозапальних і метаболічних факторів серцево-судинного ризику з гіпертрофією лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу // Артеріальна гіпертензія. – 2012. – № 5 (25).
4. Несукай О.Г., Гіresh Й.Й. Зміни геометрії скорочення лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при різній частоті ритму серця // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 1. – С. 64–69.
5. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії // Аритмологія. – 2013. – № 5. – С. 7–40.
6. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сиренка, О.С. Сичова. – К.: Мопіон, 2016. – С. 59–63.
7. Aidietis A., Laucevicius A., Marinakis G. Hypertension and cardiac arrhythmias // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13. – P. 2545–2555.
8. Dalen H., Thorstensen A., Aase S.A. et al. Segmental and global longitudinal strain and strain rate based on echocardiography of 1266 healthy individuals: the HUNT study in Norway // Eur. Heart J. Echocardiography. – 2010. – Vol. 11. – P. 176–183.
9. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.
10. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1071–1093.
11. Hoshida S., Shinoda Y., Ikeoka K. et al. Age- and sex-related differences in diastolic function and cardiac dimensions in a hypertensive population // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 3. – P. 270–277.
12. Kleijn S.A., Pandian N.G., Thomas J.D. et al. Normal reference values of left ventricular strain using three-dimensional speckle tracking echocardiography: results from a multicentre study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16 (4). – P. 410–416.
13. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
14. Lumens J., Prinzen F.W., Delhaas T. Longitudinal Strain «Think Globally, Track Locally» // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1360–1363.
15. Marwick T.H., Leano R.L. et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 80–84.
16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
17. Park C.S., An G.H., Kim Y.W. et al. Evaluation of the Relationship between circadian blood pressure variation and left

atrial function using strain imaging // J. Cardiovasc. Ultrasound.– 2011.– Vol. 19 (4).– P. 183–191.

18. To A.C.Y., Flamm S.D. Clinical utility of multimodality LA Imaging // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 4.– P. 788–798.

19. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M. et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2012.– Vol. 13.– P. 973–984.

Надійшла 22.03.2017 р.

Оценка гендерных особенностей систолической и диастолической функции сердца при гипертонической болезни методом спекл-трекинг эхокардиографии

Й.Й. Гиреш

ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Цель работы – оценить продольную деформацию миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также сократительную, резервуарную и кондуктивную функции левого предсердия (ЛП) у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от пола с помощью спекл-трекинг эхокардиографии.

Материал и методы. Обследовано 92 больных ГБ II стадии в возрасте в среднем (56,9±1,1) года. Сформированы группы пациентов: 1А – 14 женщин без ГЛЖ, 1Б – 10 мужчин без ГЛЖ, 2А – 16 женщин с легкой ГЛЖ, 2Б – 14 мужчин с легкой ГЛЖ, 3А – 13 женщин с умеренной ГЛЖ, 3Б – 8 мужчин с умеренной ГЛЖ, 4А – 6 женщин с выраженной ГЛЖ, 4Б – 11 мужчин с выраженной ГЛЖ. Проводили эхокардиографию в М и В-режимах, в режимах импульсно-волновой и тканевой доплерографии, спекл-трекинг эхокардиографии. Анализировали продольную глобальную систолическую деформацию (ПГСД) и ее скорость, раннюю (РДСДЛЖ) и позднюю диастолическую скорость деформации ЛЖ, раннюю (РДСДЛП) и позднюю диастолическую скорость деформации ЛП, систолическую деформацию ЛП (СДЛП). Рассчитывали отношение Е/РДСДЛЖ для оценки давления наполнения ЛЖ.

Результаты. Выявлено снижение показателя ПГСД у мужчин в группах без ГЛЖ и с легкой ГЛЖ, что свидетельствовало о снижении сократительной функции ЛЖ. При оценке диастолической функции у мужчин с легкой ГЛЖ выявлено статистически значимо меньшую, чем у женщин, величину РДСДЛЖ и более высокое давление наполнения ЛЖ, оцениваемое по показателю Е/РДСДЛЖ. У мужчин без ГЛЖ, с легкой и умеренной ГЛЖ выявлено снижение показателя СДЛП, что свидетельствовало о снижении резервуарной функции ЛП. Также у мужчин с легкой ГЛЖ выявлено снижение показателя РДСДЛП по сравнению с таковым у женщин, что свидетельствовало о снижении кондуктивной функции ЛП. Данные изменения, вероятно, обусловлены более высоким давлением наполнения ЛЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, левое предсердие, спекл-трекинг эхокардиография, мужчины, женщины.

Evaluation of gender features of systolic and diastolic function in patients with essential hypertension using speckle tracking echocardiography

I.I. Giresh

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to investigate the peculiarities of longitudinal deformation, contractile, reservoir and conduit function of left atrium in patients with essential hypertension depending on gender by means of speckle tracking echocardiography

Material and methods. The study involved 92 patients with essential hypertension. We formed groups of patients: 1A group – 14 females, without LV hypertrophy (LVH), 1B group – 10 males, without LV hypertrophy, 2A group – 16 females, with mild LVH, 2B group – 14 males, with mild LVH, 3A group – 13 females, with moderate LVH, 3B group – 8 males, with moderate LVH, 4A group – 6 females, with severe LVH, 4B group – 11 males, with severe LVH. In all patients we performed echocardiography (Echo) and speckle tracking Echo with analysis of longitudinal global systolic strain (LGSS), its rate, early diastolic strain rate (EDSR) and late of LV, early diastolic strain rate (EDSRLA) and late of left atrium (LA), LA systolic deformation (LASD). We calculated E/EDSR ratio for the assessment of LV filling pressure.

Results. Decrease of LV contractile function in males with mild or without LVH using LGSS was found. Diastolic function evaluation in males revealed reliably lower EDSR and higher LV filling pressure and was obtained using E/EDSR index in mild LVH group compared to females. In males without, with mild or moderate LVH decrease of reservoir LA function using LASD index was found. Also, in males with mild LVH decrease of LA conduit function using EDSRLA was revealed compared to females. All received results are possibly caused by higher LV filling pressure.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, left atrium, speckle tracking echocardiography, female, male.

УДК 616.127+616.379-008.64]:575.113.2:612:615.272:616-055.1

Зв'язок поліморфізму Q223R гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу

А.А. Аль Салім, М.А. Станіславчук, Н.В. Заїчко

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лептинові рецептори, поліморфізм, кардіометаболічні чинники ризику

Ішемічна хвороба серця (ІХС) посідає чільне місце в структурі смертності та інвалідності населення майже в усіх країнах світу. За даними ВООЗ, у 2012 р. з ІХС було пов'язано 7,4 млн (13,2 %) випадків смерті [17]. ІХС – це мультифакторне захворювання, розвиток якого детермінує низка модифікованих та немодифікованих чинників. Чинниками ризику, що не модифікуються, вважають вік, чоловічу стать та обтяжену спадковість; до ключових модифікованих факторів відносять тютюнопаління, гіперхолестеринемію, дисліпідемію, артеріальну гіпертензію (АГ), цукровий діабет (ЦД), ожиріння, інсулінорезистентність, гіпергомоцистеїнемію [3, 14, 18]. Перелік модифікованих та немодифікованих чинників серцево-судинних захворювань постійно розширюється. Як потенційні чинники ризику все частіше розглядають порушення адипокінової регуляції, пов'язаної з поліморфізмом генів лептину, адипонектину або їх рецепторів. Ген лептинових рецепторів *LEPR* розташований у хромосомі 1p31 і відіграє важливу роль у регуляції маси тіла, харчової поведінки, енергетичного гомеостазу та метаболічних процесів [1]. Наслідком мутацій у гені *LEPR* є утворення неактивних форм рецепторів лептину, які не здатні забезпечувати трансдукцію гормонального сигналу і детермінують резистентність клітин-мішеней до дії лептину. В дослідженні N. Yіannaouris (2001) уперше засвідчено зв'язок поліморфізму

Q223R гена *LEPR* з надлишковою масою тіла [19], а в дослідженні OPERA (Oulu Project Elucidating Risk of Atherosclerosis) виявлено зв'язок поліморфізму Gln223Arg (Q223R) гена *LEPR* зі збільшенням товщини комплексу інтима – медіа та раннім атеросклерозом [15]. Між тим інформація щодо зв'язку поліморфізму гена *LEPR* з кардіометаболічними чинниками в різних етнічних групах суперечлива. Наприклад, у туніській когорті хворих з ожирінням у носіїв алеля R зареєстровано менший індекс маси тіла (ІМТ) та нижчий рівень лептину, ніж у гомозиготних носіїв алеля Q [9]. Водночас у слов'янській популяції у носіїв генотипу RR виявляли вищі рівні лептину та інсуліну в сироватці крові та більший ІМТ, ніж у носіїв генотипів QR та QQ [7]. Таким чином, вивчення клініко-діагностичного значення поліморфізму гена *LEPR* в українській когорті хворих на ІХС та ЦД 2-го типу залишається актуальним.

Мета роботи – визначити зв'язок поліморфізму Q223R гена лептинових рецепторів (*LEPR*) з кардіометаболічними чинниками ризику в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом та цукровим діабетом 2-го типу.

Матеріал і методи

Обстежено 147 хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом (100 % чоловіки). Середній вік – (53,70±6,97) року. Діагноз

стабільної ІХС встановлювали за рекомендаціями Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів (2014) та Європейського товариства кардіологів (2013), згідно з положеннями чинних нормативних документів – Уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги та адаптованої клінічної настанови «Стабільна ішемічна хвороба серця» за Наказом МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152. У дослідження залучали чоловіків зі стабільною стенокардією напруження II–III функціонального класу, з післяінфарктним кардіосклерозом. Додатковим критерієм залучення був ЦД 2-го типу в стадії компенсації або субкомпенсації. Діагноз ЦД 2-го типу верифіковано відповідно до положень наказу МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при цукровому діабеті 2-го типу» на підставі аналізу медичної документації, даних анамнезу, результатів клініко-лабораторного обстеження, антидіабетичної терапії. Критеріями незалучення в дослідження були: жіноча стать, вік понад 75 років, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, неконтрольована АГ, ЦД 1-го типу, тяжкі та некомпенсовані стани, ожиріння III–IV ступеня, інсулінотерапія.

Відповідно до завдань дослідження всіх пацієнтів розділили на дві групи: перша – 83 хворих на ІХС без ЦД (віком у середньому $52,40 \pm 8,46$ року), друга – 64 хворих на ІХС, поєднану з ЦД 2-го типу (віком у середньому $53,70 \pm 6,97$ року). Групи хворих були репрезентативними за віком початку ІХС, тривалістю захворювання, кількістю перенесених інфарктів міокарда (ІМ). Контрольну групу становили 52 практично здорових чоловіки (мешканці Вінницької області) віком у середньому $51,90 \pm 8,56$ року, з відсутністю скарг з боку внутрішніх органів, ознак ІХС та ЦД 2-го типу.

Поліморфізм Q223R (Gln223Arg, rs1137101) гена *LEPR* визначали методом полімеразно-ланцюгової реакції в режимі реального часу на ампліфікаторі iCycler IQ5 (BioRad, США). Вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ) у сироватці крові вимірювали уніфікованими методами з використанням наборів «Холестерин-Ф», «Тригліцериди-Ф» («Філісіт-Діагностика», Україна), «Альфа-холестерин» («Реагент», Україна). Рівень холестерину ліпо-

протеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedwald:

$$\text{ХС ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - (0,45\text{ТГ}).$$

При ранжируванні рівнів ліпідів у сироватці крові використовували критерії Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з атеросклерозу (2016) [10]. Критеріями дисліпидемії вважали рівень ЗХС $> 5,0$ ммоль/л, ХС ЛПНЩ $> 3,0$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л (для чоловіків), ТГ $> 1,7$ ммоль/л. Базальний вміст інсуліну в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням набору Insulin ELISA (DRG, США). Як критерій інсулінорезистентності розраховували індекс HOMA (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance):

$$\text{HOMA} = \text{інсулін натще} \times \text{глюкоза натще} / 22,5.$$

Індекс HOMA $> 2,77$ свідчить про інсулінорезистентність. Вміст високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) визначали за допомогою набору hsCRP ELISA (DRG, США).

Антропометричні показники – зріст, масу тіла, окружність талії (ОТ) та стегон (ОС) визначали загальноприйнятими методами. ІМТ розраховували за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2.$$

ІМТ оцінювали за критеріями ВООЗ (1997): недостатня маса тіла – ІМТ $< 18,5$ кг/м²; нормальна маса тіла – $18,5$ – $24,9$ кг/м²; надлишкова маса тіла – $25,0$ – $29,9$ кг/м²; ожиріння 1-го ступеня – 30 – $34,9$ кг/м²; ожиріння 2-го ступеня ІМТ – 35 – $39,9$ кг/м²; ожиріння 3-го ступеня – > 40 кг/м². Маркерами метаболічного або вісцерального ожиріння вважали ОТ ≥ 94 см та відношення ОТ/ОС $\geq 0,9$ [12].

Первинний матеріал опрацьовували за допомогою статистичних програм MS Excel та Statistica SPSS22. Для оцінки різниці між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента, при непараметричному розподілі – критерій Краскела – Уолліса. При порівнянні частоти змін застосовували критерій χ^2 та точний критерій Фішера. Визначали відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Статистично значущою вважали різницю у разі $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Аналіз кардіометаболічних чинників у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом засвідчив (табл. 1), що за наявності ЦД 2-го типу статистично значуще частіше (в 1,3–1,9 разу,

Таблиця 1

Клініко-лабораторна характеристика хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом та ЦД 2-го типу

Показник	Контрольна група (n=52)	ІХС без ЦД (n=83)	ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)
Вік, роки	51,90±8,56	52,40±8,46	53,70±6,97
ІМТ, кг/м ²	25,10±1,83	28,50±4,43*	29,10±4,49*
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	0	29 (34,9%)*	24 (37,5%)*
ОТ, см	83,80±7,48	93,1±13,8*	96,0±13,6*
ОТ ≥ 94 см	5 (9,6%)	41 (49,4%)*	35 (54,7%)*
ОТ/ОС	0,86±0,03	0,94±0,10*	0,98±0,11**
ОТ/ОС ≥ 0,9	5 (9,6%)	46 (55,4%)*	48 (75,0%)*
АГ	0	55 (66,3%)*	48 (75,0%)*
ЗХС, ммоль/л	4,24±0,53	4,66±0,89*	5,15±0,69**
ЗХС ≥ 5,0 ммоль/л	5 (9,6%)	28 (33,7%)*	41 (64,1%)*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,16	1,04±0,21	1,01±0,17
ХС ЛПВЩ ≤ 1,0 ммоль/л	3 (5,8%)	39 (47,0%)*	39 (60,9%)*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,48±0,61	2,98±0,81*	3,37±0,63**
ХС ЛПНЩ ≥ 3,0 ммоль/л	11 (21,2%)	37 (44,6%)*	50 (78,1%)*
ТГ, ммоль/л	1,09±0,29	1,44±0,66*	1,72±0,69**
ТГ ≥ 1,7 ммоль/л	2 (3,8%)	21 (25,3%)*	28 (43,8%)*
Глюкоза, ммоль/л	4,33±0,53	4,67±0,52	7,04±1,62**
Інсулін, мкОД/л	9,53±3,01	14,40±4,98*	25,80±6,65**
HbA _{1c} , %	4,64±0,50	4,86±0,61	7,39±0,88**
НОМА	1,82±0,57	2,99±1,04*	7,82±1,76**
НОМА > 2,77	5 (9,6%)	51 (61,4%)*	64 (100%)*
Високочутливий СРБ, мг/л	2,35±0,72	5,50±1,31*	6,06±1,61**
Тютюнопаління	0	32 (38,6%)	23 (35,9%)
Генотип QQ	20 (38,5%)	24 (28,9%)	13 (20,3%)
Генотип QR	21 (40,3%)	37 (44,6%)	25 (39,1%)
Генотип RR	11 (21,2%)	22 (26,5%)	26 (40,6%)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,01$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІХС без ЦД ($P < 0,05$).

$P < 0,05$) виявляли маркери вісцерального ожиріння, атерогенної дисліпідемії (ЗХС $\geq 5,0$ ммоль/л, ХС ЛПВЩ $\leq 1,0$ ммоль/л, ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л), інсулінорезистентності (індекс НОМА $> 2,77$, підвищений базальний рівень інсуліну), запального синдрому (підвищений рівень високочутливого С-РБ). Аналіз частоти виявлення тютюнопаління не показав суттєвих відмінностей між групами хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2-го типу: частка курців становила відповідно 38,6 та 35,9%.

Дослідження поліморфізму Q223R гена *LEPR* засвідчило, що частота виявлення патологічного алеля R та розподіл генотипів у групі хворих на ІХС з ЦД 2-го типу більш суттєво відрізнялися від групи здорових осіб, ніж у групі хворих на ІХС без ЦД (див. табл. 1). Так, частка патологічних гомозигот RR у контрольній групі становила 21,2 проти 40,6% у групі хворих на ІХС з ЦД

2-го типу ($\chi^2=8,13$; $P=0,004$) та 26,5% в групі хворих на ІХС без ЦД ($\chi^2=1,43$; $P=0,23$). Частота виявлення алеля R була найбільшою у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу порівняно зі здоровими особами та хворими на ІХС без ЦД і становила відповідно 60,2 проти 41,3% ($\chi^2=8,13$; $P=0,004$) та 48,8% ($\chi^2=3,75$; $P=0,05$). Таким чином, у хворих на ІХС наявність ЦД 2-го типу асоціюється з більшою поширеністю традиційних чинників ризику, що узгоджується з даними літератури [2, 6]. Поліморфізм Q223R гена *LEPR* частіше трапляється у хворих на ІХС за наявності ЦД 2-го типу (ВШ 1,58; 95% ДІ 0,99–2,53) і, можливо, є потенційним чинником більш суттєвих порушень ліпідного та вуглеводного обміну.

Аналіз кардіометаболічних чинників ризику у хворих на ІХС залежно від поліморфізму Q223R гена *LEPR* виявив істотні відмінності між носіями поліморфних алелей. У загальній групі хворих на

Таблиця 2

Індекс маси тіла та маркери абдомінального ожиріння у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR залежно від наявності ЦД 2-го типу

Показник	ІХС без ЦД (n=83)			ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)			Загальна група хворих на ІХС (n=147)		
	QQ (n=24)	QR (n=37)	RR (n=22)	QQ (n=13)	QR (n=25)	RR (n=26)	QQ (n=37)	QR (n=62)	RR (n=48)
ІМТ, кг/м ²	27,30±4,11	28,80±4,68	29,30±4,26	27,60±2,52	26,80±2,89	32,10±4,93*#	27,40±3,59	28,00±4,13	30,80±4,79***
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (20,8 %)	14 (37,8 %)	10 (45,5 %)	1 (7,7 %)	3 (12,0 %)	20 (79,6 %)**	6 (16,2 %)	17 (27,4 %)	30 (62,5 %)**#
ОТ ≥ 94 см	6 (25,0 %)	20 (54,1 %)	13 (59,1 %)*	8 (61,5 %)	8 (32,0 %)	21 (80,8 %)#	14 (37,8 %)	28 (45,2 %)	34 (70,8 %)**#
ОТ/ОС ≥ 0,9	8 (33,3 %)	22 (59,5 %)	16 (72,7 %)*	7 (53,8 %)	17 (68,0 %)	24 (92,3 %)*	15 (40,5 %)	39 (62,9 %)*	40 (83,3 %)**#

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М±σ. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QQ: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QR: # P<0,05. Статистичну значущість різниці за частотою ознак визначено за допомогою точного методу Фішера.

ІХС у носіїв генотипу RR статистично значуще частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, реєстрували АГ (ВШ 2,81; 95 % ДІ 1,03–7,18; P<0,05). Однак статистично значущої різниці щодо поширеності АГ у носіїв аналогічних генотипів у групах хворих без ЦД та з ЦД 2-го типу не виявлено. Частота виявлення АГ у носіїв генотипів QQ, QR, RR у групі хворих на ІХС без ЦД становила 54,2; 67,6 та 77,3 %, а в групі хворих на ІХС з ЦД 2-го типу – 61,5; 76,0 та 80,8 % (P>0,05).

У носіїв генотипу RR частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, виявляли антропометричні ознаки вісцерального ожиріння (табл. 2): ІМТ ≥ 30 кг/м² реєстрували у 62,5 % осіб проти 16,2 або 27,4 %, ОТ ≥ 94 см – у 70,8 % проти 37,8 та 45,2 %) та ОТ/ОС ≥ 0,9 – у 83,3 % проти 62,9 та 40,5 %. Аналогічні відмінності щодо частоти виявлення маркерів ожиріння у носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR спостерігали в групах хворих на ІХС без ЦД та з ЦД 2-го типу, але в останніх вони були більш виразними. Таким чином, поліморфізм Q223R гена LEPR є вагомою детермінантою вісцерального ожиріння у хворих на ІХС (ВШ 5,37; 95 % ДІ 2,56–11,3).

Аналіз частоти виявлення дисліпідемій у хворих на ІХС залежно від генотипів LEPR Q223R засвідчив, що серед носіїв генотипу RR гіперхолестеринемію, гіпертригліцеридемію та аберантні рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ виявляли значно частіше, ніж у носіїв генотипу QQ (на 15,8; 160,6; 30,9 та 215,8 %; P<0,05) та носіїв генотипу QR (на 45,5; 132,6; 41,6 та 87,6 %; P<0,05) (рисунк). За наявності ЦД 2-го типу між носіями генотипів RR та QQ найбільш значні відмінності реєстрували за частотою виявлення низьких рів-

нів ХС ЛПВЩ (84,6 проти 23,1 %; P<0,01), в той час як у пацієнтів без ЦД – за частотою гіпертригліцеридемії (45,5 проти 16,7 %; P<0,05).

Дослідження рівня С-РБ у сироватці крові хворих на ІХС також висвітлює певні відмінності між носіями поліморфних алелей Q223R гена LEPR. У загальній групі хворих на ІХС рівень С-РБ у сироватці крові у носіїв генотипу RR виявився вищим ((6,57±1,45) мг/мл; P<0,05), ніж у носіїв генотипів QQ ((5,25±1,32) мг/мл) та QR ((5,40±1,32) мг/мл). У хворих на ІХС без ЦД рівень С-РБ у носіїв генотипу RR перевищував такий у носіїв генотипів QQ та QR відповідно на 21,3 та 13,9 % (P<0,05), а у хворих на ІХС з ЦД 2-го типу – на 23,5 та 28,3 % (P<0,05).

Аналіз показників вуглеводного обміну у хворих на ІХС засвідчив, що наявність генотипу RR асоціюється з формуванням інсулінорезистентності в осіб без ЦД та посиленням її ознак у осіб із ЦД 2-го типу (табл. 3). Зокрема, в групі хворих на ІХС без ЦД у гомозигот RR базальний рівень інсуліну та індекс НОМА були статистично значуще вищими, ніж у гомозигот QQ (відповідно на 59,6 та 62,7 %) та гетерозигот QR (на 16,0 та 17,4 %). У групі хворих на ІХС із ЦД 2-го типу в носіїв генотипу RR також реєстрували вищі рівні інсуліну (відповідно на 18,4 та 25 %) та вищий індекс НОМА (на 21,8 та 27 %), ніж у носіїв генотипів QQ та QR.

Отримані нами дані щодо зв'язку поліморфізму Q223R гена LEPR з кардіометаболічними чинниками у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом (мешканців Подільського регіону) в цілому не суперечать іншим дослідженням щодо європейської популяції. Так, серед пацієнтів з ожирінням у носіїв генотипу RR виявляли

Таблиця 3

Показники вуглеводного обміну у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR залежно від наявності ЦД 2-го типу (M±σ)

Показник	ІХС без ЦД (n=83)			ІХС з ЦД 2-го типу (n=64)			Загальна група хворих на ІХС (n=147)		
	QQ (n=24)	QR (n=37)	RR (n=22)	QQ (n=13)	QR (n=25)	RR (n=26)	QQ (n=37)	QR (n=62)	RR (n=48)
Глюкоза, ммоль/л	4,62±0,44	4,68±0,60	4,70±0,45	6,90±1,45 ^{&}	7,08±2,02 ^{&}	7,06±1,29 ^{&}	5,42±1,43	5,65±1,80	5,98±1,54
Інсулін, мкОД/л	10,90±3,17	15,00±5,14*	17,4±4,01***	24,5±4,68 ^{&}	23,2±5,56 ^{&}	29,0±7,30*** ^{&}	15,7±7,57	18,3±6,66	23,7±8,34***
HbA _{1c} , %	4,74±0,59	4,84±0,69	5,00±0,47	7,29±0,95 ^{&}	7,34±0,91 ^{&}	7,40±0,91 ^{&}	5,71±1,49	5,85±1,46	6,30±1,41
НОМА	2,23±0,69	3,09±1,06*	3,63±0,82***	7,29±0,95 ^{&}	6,99±1,21 ^{&}	8,88±1,98***	4,01±2,57	4,66±2,23	6,47±3,06***

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QQ: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з генотипом QR: # P<0,05. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб з таким само генотипом без ЦД: & P<0,05.

значно вищий рівень ТГ, більші показники ОТ і ОС, ніж у носіїв генотипів QR та QQ [8]. Серед осіб з нормальною масою тіла в носіїв генотипу RR відзначено вищі рівні ЗХС та нижчі рівні ХС ЛПВЩ порівняно з носіями генотипів QR та QQ [8]. Протилежний зв'язок поліморфізму Gln223Arg гена LEPR з підвищеним рівнем глюкози, інсуліну та ожирінням спостерігали в мексиканській та тайській популяціях: серед підлітків та дорослих із ожирінням у носіїв генотипу Gln/Gln (QQ) реєстрували більшу масу тіла та вищий рівень інсуліну, ніж у носіїв генотипу Arg/Arg (RR) [13, 16]. У румунській популяції не

виявлено зв'язку поліморфізму Q223R гена LEPR з ожирінням, але встановлено зв'язок з гіпертригліцеридемією, підвищеним рівнем глюкози, підвищенням артеріального тиску [11]. За нещодавно опублікованими даними, в українській когорті хворих на дисциркуляторну енцефалопатію в носіїв генотипу RR частіше виявляли гіпертригліцеридемію [5].

Таким чином, у хворих на ІХС та ЦД 2-го типу, носійство генотипу R223R гена LEPR тісно асоціюється з наявністю вісцерального ожиріння, інсулінорезистентності, проатерогенними та прозапальними розладами.

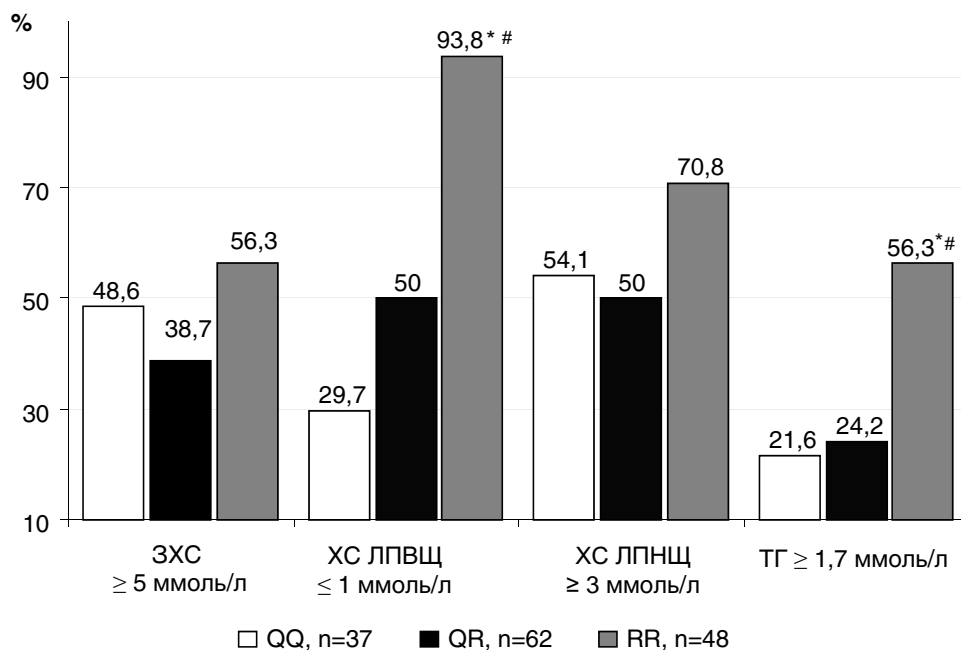


Рисунок. Частота виявлення дисліпідемії у хворих на ІХС – носіїв поліморфізму Q223R гена LEPR. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: * – в осіб з генотипом QQ (P<0,05); # – в осіб з генотипом QR (P<0,05).

Висновки

1. У чоловіків, хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу, поліморфізм Q223R гена *LEPR* асоціюється з наявністю вісцерального ожиріння, дисліпідемії, інсулінорезистентності. У носіїв генотипу RR частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, виявляли антропометричні маркери ожиріння (відношення шансів 5,37; 95 % довірчий інтервал 2,56–11,3), гіпертригліцеридемію (56,3 проти 21,6 %), низькі рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності (93,8 проти 29,7 %), високі базальні рівні інсуліну та високочутливого C-реактивного білка в сироватці крові.

2. У загальній групі хворих на ішемічну хворобу серця в носіїв генотипу RR статистично значуще частіше, ніж у носіїв генотипів QQ та QR, реєстрували артеріальну гіпертензію (відношення шансів 2,81; 95 % довірчий інтервал 1,03–7,18, $P < 0,05$). Статистично значущої різниці за частотою виявлення артеріальної гіпертензії між носіями однакових генотипів *LEPR* Q223R у групах хворих на ішемічну хворобу серця без цукрового діабету та з цукровим діабетом 2-го типу не виявлено.

3. Перспективи подальших досліджень. Вивчення патогенетичних механізмів впливу поліморфізму Q223R гена *LEPR* на формування проатерогенного патерну та структурно-функціональний стан серцево-судинної системи у хворих на ішемічну хворобу серця та цукровий діабет 2-го типу є перспективним напрямком подальших досліджень.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистичне опрацювання даних – А.А.С., М.С., Н.З.; збір матеріалу, написання тексту – А.А.С., М.С.; огляд літератури – А.А.С., Н.З.; редагування тексту – М.С., Н.З.

Література

1. Бабак М.О. Роль поліморфізму генів адипокінів (адипонектину та лептину) у розвитку ожиріння та асоційованих з ожирінням диспластичних змін слизової оболонки стравоходу // Укр. терапев. журн.– 2010.– № 3.– С. 15–22.
2. Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И., Орлова Т.Н. Метаболические показатели у мужчин с сахарным диабетом 2 типа и ишемической болезнью сердца // Фарматека.– 2012.– № 9.– С. 60–64.
3. Коваленко В.М., Андрушко І.І., Талаєва Т.В. Зв'язок гіпергомоцистеїнемії з метаболічними факторами ризику у хворих

на ішемічну хворобу серця // Укр. кардіол. журнал.– 2011.– № 6.– С. 66–70.

4. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. та ін. Индекс лептин / адипонектин як новий додатковий сурогатний маркер атеросклеротичного ураження // Укр. кардіол. журнал.– 2012.– № 2.– С. 40–47.
5. Паленка О.Є., Литвиненко Н.В. Зв'язок однонуклеотидного поліморфізму Q223R гена рецептора лептину із ліпідним профілем у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію // Світ медицини та біології.– 2015.– № 3 (51).– С. 71–75.
6. Скибчик В.А., Войтович М.О., Булак О.В. та ін. Зміни ліпідного спектра крові у пацієнтів з нестабільною стенокардією та цукровим діабетом 2-го типу // Вісник проблем біології та медицини.– 2013.– Т. 2 (101), вип. 2.– С. 151–153.
7. Чубенко Е.А. Уровень лептина, структурно-функциональные параметры сердца и сосудов у женщин с абдоминальным ожирением и артериальной гипертензией: Автореф. дис. ...канд. мед. наук: спец. 14.00.06 «Кардиология» / Е.А. Чубенко.– СПб, 2009.– 16 с.
8. Becer E., Mehmetçik G., Bareke H., Serakıncı N. Association of leptin receptor gene Q223R polymorphism on lipid profiles in comparison study between obese and non-obese subjects // Gene.– 2013.– Vol. 529, N 1.– P. 16–20.
9. Ben Ali S., Kallel A., Sediri Y. et al. LEPR p.Q223R Polymorphism influences plasma leptin levels and body mass index in Tunisian obese patients // Arch. Med. Res.– 2009.– Vol. 40, N 3.– P. 186–190.
10. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>.
11. Constantin A., Costache G., Sima A.V. et al. Leptin G-2548A and leptin receptor Q223R gene polymorphisms are not associated with obesity in Romanian subjects // Biochem. Biophys. Res. Commun.– 2010.– Vol. 391, N 1.– P. 282–286.
12. Gill T., Chittleborough C., Taylor A. et al. Body mass index, waist hip ratio, and waist circumference: which measure to classify obesity? // Soz. Praventivmed.– 2003.– Vol. 48, N 3.– P. 191–200.
13. Guízar-Mendoza J.M., Amador-Licona N., Flores-Martínez S.E. et al. Association analysis of the Gln223Arg polymorphism in the human leptin receptor gene, and traits related to obesity in Mexican adolescents // J. Hum. Hypertens.– 2005.– Vol. 19, N 5.– P. 341–346.
14. Gupta S., Gudapati R., Gaurav K., Bhise M. Emerging risk factors for cardiovascular diseases: Indian context // Indian. J. Endocrinol. Metab.– 2013.– Vol. 17, N 5.– P. 806–814. doi: 10.4103/2230-8210.117212.
15. Saukko M., Kesäniemi Y.A., Ukkola O. Leptin receptor Lys109Arg and Gln223Arg polymorphisms are associated with early atherosclerosis // Metab. Syndr. Relat. Disord.– 2010.– Vol. 8, N 5.– P. 425–430.
16. Suriyaprom K., Tungtrongchitr R., Thawanasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome // Diabetol. Metab. Syndr.– 2014.– Vol. 6, N 1.– P. 6. doi: 10.1186/1758-5996-6-6.
17. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012 [Електронний ресурс] // Global Health Observatory (GHO).– 2013.– URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en>.
18. Upadhyay R.K. Emerging risk biomarkers in cardiovascular diseases and disorders // J. Lipids.– 2015.– Vol. 2015.– Article ID 971–453. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/971453>.
19. Yannakouris N., Yannakoulia M., Melistas L. et al. The Q223R polymorphism of the leptin receptor gene is significantly associated with obesity and predicts a small percentage of body weight and body composition variability // J. Clin. Endocrinol. Metab.– 2001.– Vol. 86, N 9.– P. 4434–4439.

Надійшла 11.01.2017 р.

Связь полиморфизма Q223R гена LEPR с кардиометаболическими факторами риска у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом 2-го типа

А.А. Аль Салим, Н.А. Станиславчук, Н.В. Заичко

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Цель работы – определить связь полиморфизма Q223R гена лептиновых рецепторов (LEPR) с кардиометаболическими факторами риска у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом и сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы. Обследовано 147 мужчин со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС), с постинфарктным кардиосклерозом, в возрасте в среднем (53,70±6,97) года. У 64 (43,5 %) больных ИБС сочеталась с СД 2-го типа. Полиморфизм Q223R гена *LEPR* определяли методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Оценивали распространенность традиционных маркеров дислипидемии, воспалительного синдрома, инсулинорезистентность в зависимости от генотипа *LEPR* Q223R.

Результаты. У больных ИБС и СД 2-го типа обнаружена более высокая распространенность полиморфизма Q223R гена *LEPR*, чем у больных ИБС без СД (отношение шансов 1,58, 95 % доверительный интервал 0,99–2,53). Полиморфизм Q223R гена *LEPR* оказался детерминантой висцерального ожирения и модификации проатерогенного паттерна у больных ИБС, особенно при коморбидности с СД 2-го типа. У носителей генотипа RR чаще регистрировали артериальную гипертензию (отношение шансов 2,81; 95 % доверительный интервал 1,03–7,18), маркеры висцерального ожирения (отношение шансов 5,37; 95 % доверительный интервал 2,56–11,3), инсулинорезистентность, дислипидемию (гипертриглицеридемия, низкие уровни холестерина липопротеинов высокой плотности), высокие уровни высокочувствительного С-реактивного белка, чем у носителей генотипов QQ и QR.

Выводы. Таким образом, у больных ИБС и СД 2-го типа полиморфизм Q223R гена *LEPR* является фактором, который ассоциируется с висцеральным ожирением, инсулинорезистентностью и проатерогенным метаболическим паттерном.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, лептиновые рецепторы, полиморфизм, кардиометаболические факторы риска.

Relationship of LEPR Q223R gene polymorphism to cardiometabolic risk factors in postmyocardial infarction men with type 2 diabetes mellitus

A.A. Al Salim, M.A. Stanislavchuk, N.V. Zaichko

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya

The aim – to determine the relationship of leptin receptors *LEPR* Q223R gene polymorphism to cardiometabolic risk factors in postinfarction men with type 2 diabetes mellitus (DM).

Material and methods. The study involved 147 men with stable coronary heart disease after myocardial infarction, mean age 53.70±6.97 years. In 64 (43.5 %) patients coronary heart disease was combined with type 2 DM. *LEPR* Q223R gene polymorphism was determined by PCR mode real-time. We evaluated the prevalence of traditional markers of dyslipidemia, inflammatory syndrome, insulin resistance, depending on *LEPR* Q223R genotype.

Results. In patients with coronary heart disease and type 2 DM the prevalence of *LEPR* Q223R gene polymorphism was higher than in CHD patients without DM (OR 1.58; 95 % CI 0.99–2.53). *LEPR* Q223R gene polymorphism was associated with visceral obesity and proatherogenic pattern, especially in patients with CHD combined with type 2 DM. In the RR genotype carriers we registered more often hypertension (OR 2.81; 95 % CI 1.03–7.18), markers of visceral obesity (OR 5.37; 95 % CI 2.56–11.3), insulin resistance, dyslipidemia (hypertriglyceridemia, low HDL cholesterol) and high levels of hsCRP than in the QQ and QR genotype carriers.

Conclusions. In patients with CHD and type 2 DM *LEPR* Q223R gene polymorphism was associated with visceral obesity, insulin resistance and metabolic proatherogenic pattern.

Key words: coronary heart disease, diabetes mellitus, leptin receptor, polymorphism, cardiometabolic risk factors.

Рисунки до статті Ю.В. Зінченка та співавторів



Рис. 6. Макропрепарат: серце, задня поверхня.

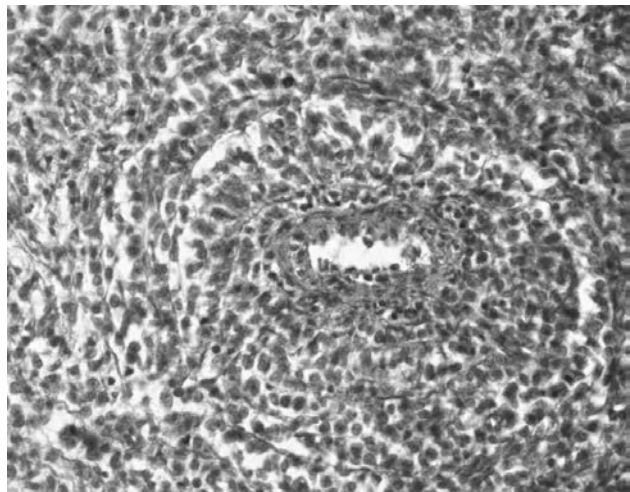


Рис. 7. Мікропрепарат пухлини. Перичитарні структури в складі пухлини (забарвлення гематоксиліном і еозином). × 260.

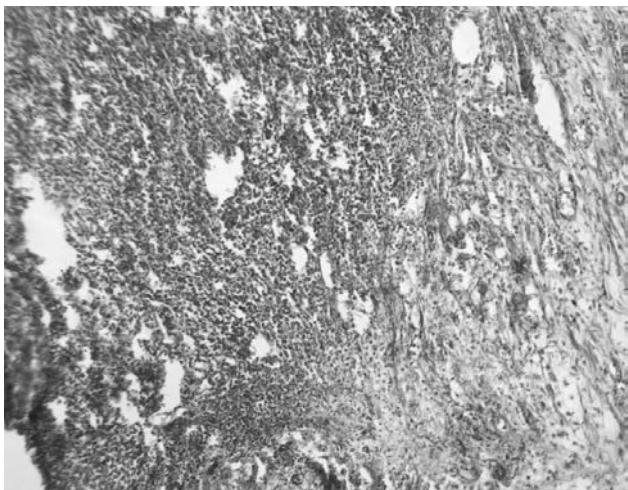


Рис. 8. Мікропрепарат пухлини. Веретеновидні, полігональні та округлі клітини, що формують синцитій з наявністю синусоїдів та капілярів (забарвлення гематоксиліном і еозином). × 100.

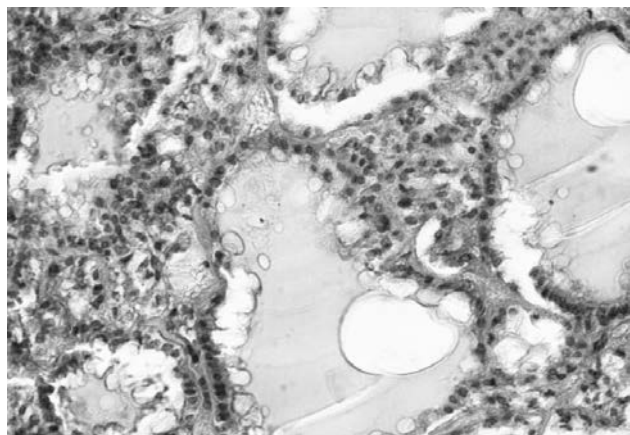


Рис. 9. Мікропрепарат пухлини. Порожнини судин відділені ангиобластами, що формують стінку судин, заповнених гомогенним вмістом (забарвлення за Ван Гізон). × 260.

УДК 616.12-006.04+616.12-008.313

Злоякісні шлуночкові порушення ритму серця у хворого з ангіосаркомою серця

Ю.В. Зінченко¹, О.І. Фролов¹, В.А. Кричкєвич¹, Є.В. Могильницький¹,
А.Ю. Рибак¹, О.М. Рожкова², Р.Д. Шевельов²

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражєска» НАМН України», Київ
² КП КОР «Київське обласне бюро судово-медичної експертизи», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: пухлини серця, ангіосаркома, шлуночкова тахікардія

Новоутворення серця в клінічній практиці трапляються дуже рідко [22, 30, 32]. Причини виникнення раку серця досі не встановлено. Серце – найбільш імунозахисний орган, до того ж клітини міокарда не діляться, що робить цей орган практично невразливим до онкологічних захворювань. Однак, хоч і рідко, пухлини серця все ж таки трапляються: за статистикою це 0,25 % серцево-судинних хвороб. Виявити це захворювання на ранніх стадіях можна у вкрай рідкісних випадках. Ситуація ускладнюється тим, що симптоми раку серця виявляються вже на стадії метастазування – відповідно, прогноз на одужання несприятливий. Дослідники вважають, що серце мало піддається впливу ракових пухлин, оскільки воно постійно активне, в ньому підтримується високий рівень метаболізму і кровообігу. Дуже часто пацієнти живуть з пухлинами в серці протягом багатьох років і навіть не знають про своє захворювання [29, 30].

Різновиди пухлинних уражень серця

Розрізняють первинні (доброякісні та злоякісні) і вторинні пухлини серця. Більшість пухлин серця – доброякісні. Злоякісні новоутворення, на відміну від доброякісних, мають дві суттєві відмінності: вони проростають у сусідні тканини і органи, і, крім того, ці пухлини метастазують, тобто поширюються в організмі з током крові та лімфи, утворюючи нові вогнища [5, 21, 32, 35].

Серед первинних пухлин серця найчастіше трапляються міксоми, які утворюються всередині

ні передсердя або шлуночка. Міксосома – доброякісна, не дає метастазів в інші органи, найчастіше виникає у віці 30–60 років. Ця пухлина рухлива і нерідко перекриває отвір клапана, що порушує кровообіг і негативно позначається на загальному стані людини. Це призводить до задишки, втрати маси тіла, слабкості, виснаження, а іноді й раптової смерті.

Первинні злоякісні новоутворення

Первинні злоякісні новоутворення становлять 25 % від загальної кількості всіх пухлин серця [10, 26, 37].

Саркома – найчастіший різновид злоякісних пухлин серця, походючи з мезенхіми, і виявляючись різноманітним морфологічним типом, тим самим обумовлюючи складність гістологічної верифікації. Саркома виникає переважно у віці 30–50 років однаково часто як у чоловіків, так і в жінок, уражаючи переважно праві відділи серця, виходячи з ендокарда або перикарда. Така пухлина походить з мезенхіми і відрізняється різноманітністю морфологічних варіантів – відповідно, постановка діагнозу в цьому випадку ускладнена [8, 27, 31, 36]. Первинна саркома здавлює і проростає вінцеві судини, великі артерії й вени, спричиняючи оклюзію клапанних отворів і вихідних відділів шлуночків. Пухлина характеризується швидким інвазивним ростом, проростаючи і метастазуючи в прилеглі органи, легені, середостіння, лімфовузли, мозок [1, 2, 11].

Зінченко Юрій Васильович, д. мед. н., пров. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: yuriy.v.zinchenko@gmail.com

Крім саркоми, можуть виникнути й інші первинні пухлини серця.

Ангіосаркома – це пухлина, яка трапляється найчастіше, становить 33 % від первинних злоякісних пухлин. У чоловіків виникає в 2–3 рази частіше, ніж у жінок. Новоутворення уражає будь-які відділи серця, а найчастіше праве передсердя. У такій пухлині розміщуються судинні порожнини, сполучені між собою і заповнені кров'ю [4, 6, 23].

Рабдоміосаркома – злоякісне новоутворення, що походить із серцевої посмугованої м'язової тканини, трапляється в будь-якому віці, частіше в чоловіків, становлячи 20 % від всіх первинних злоякісних пухлин серця. Макроскопічно рабдоміосаркома являє собою вузол м'якої консистенції білого або блідо-рожевого кольору, розташований у товщі міокарда.

На розрізі виявляють вогнища крововиливів і некрозів. Мікроскопічно визначається різне співвідношення дрібних округлих або овальних, веретеноподібних клітин. Важливе діагностичне значення має їх виражений поліморфізм: вони можуть нагадувати тенісну ракетку, маючи округле тіло з ядром і один товстий цитоплазматичний відросток, або мати павукоподібну форму з центрально розташованим ядром і великими вакуолями глікогену по периферії. В цитоплазмі виявляються міофібрили з поперечною посмугованістю. Клітини пухлини можуть розташовуватися суцільними полями або формувати альвеолярні й пучкові структури, укладені в мережу аргірофільних і колагенових волокон.

Фібросаркома – це мезенхімальна пухлина, трапляється в будь-якому віці, як у чоловіків, так і у жінок, становить близько 10 % від усіх первинних злоякісних новоутворень серця. Макроскопічно фібросаркома являє собою чітко відмежований щільний вузол білого або сірувато-білого кольору, або має інфільтративний ріст. Мікроскопічно виявляються фібробластоподібні клітини з різним ступенем диференціювання і колагенові волокна. Клітини розташовані у вигляді переплетених пучків.

Лімфома і мезотеліома – інші різновиди пухлин, але вони діагностуються вкрай рідко. Необхідні детальні дослідження їх морфологічних і клінічних особливостей.

Вторинні пухлини серця і метастатичні процеси

У 25 разів частіше, ніж від первинних пухлин, серце страждає від вторинних ракових уражень.

Вторинні пухлини серця мають більш тяжку форму, ніж первинні. Такі захворювання є наслідком раку щитоподібної залози, нирок, шлунка, легенів або молочної залози. Хоча метастазування в серці може спостерігатися при всіх видах пухлин з частотою 1–20 %, ймовірність такого метастазування особливо висока при злоякісній меланомі, лейкемії та лімфомі (у порядку спадання).

В абсолютних цифрах метастази в серці найчастіше трапляються при раку молочної залози і легенів, що відображає найбільшу поширеність цих пухлин. Метастази в серце найчастіше виникають на тлі розгорнутої клінічної картини основного захворювання, зазвичай є первинне або метастатичне ураження у грудній порожнині. Тим не менш, іноді метастази в серці можуть бути першими виявами пухлини іншої локалізації. Метастази в серці виникають завдяки їх гематогенному або лімфогенному поширенню або внаслідок прямої інвазії. Зазвичай вони являють собою невеликі, жорсткої консистенції вузлики, іноді, особливо при саркомах або гематологічних пухлинах, може спостерігатися дифузна інфільтрація. Найчастіше в такий процес втягується перикард, потім – міокард, а ендокард і серцеві клапани уражаються рідко [3].

Метастатичні симптоми раку серця такі: задишка, раптова поява систолічного шуму, ознаки гострого перикардиту, тампонада серця, швидке збільшення серцевого контуру (його площі) при виконанні рентгенологічного дослідження, порушення ритму і провідності серця, застійна серцева недостатність. Утім, вираженість клінічних виявів рідко залежить від гістологічного типу пухлини, зате прямо залежить від розмірів пухлини та її локалізації.

Рак серця – рідкісне захворювання, з яким багато лікарів за всю свою лікарську практику не зіштовхувалися жодного разу. І оскільки ця патологія рідко трапляється в клінічній практиці, становить інтерес випадок прижиттєвої діагностики первинної пухлини серця, ускладненої рефрактерною до антиаритмічної терапії шлуночковою тахікардією (ШТ).

Клінічний випадок

Хворий Ф., 52 роки, госпіталізований зі скаргами на напади серцебиття, перебоїв в роботі серця, що виникають без видимої причини; задишку при фізичному навантаженні; загальну

слабкість, швидку стомлюваність. З анамнезу відомо, що у хворого – артеріальна гіпертензія протягом 10 років, цукровий діабет – 5 років, вузловий зоб без порушення ендокринної функції – 3 роки. Протягом останнього місяця на електрокардіограмі виявлено шлуночкову екстрасистолю, пробіжки ШТ. Під час стаціонарного лікування зафіксовано пароксизм ШТ з частотою 300 за 1 хв, тривалістю до 15 хв (рис. 1). Профілактична антиаритмічна терапія аміодароном, що проводилася за місцем проживання, була неефективною. Діагноз при госпіталізації: «Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження II функціонального класу. Кардіосклероз. Синдром слабкості синусового вузла. Синусова брадикардія, міграція водія ритму в передсердях з періодами замісного нижньопередсердного і атріовентрикулярного ритмів. Синдром подовженого QT. Шлуночкова екстрасистолія. Пароксизмальна форма ШТ. Серцева недостатність II функціонального класу за NYHA».

Електрокардіограма при госпіталізації: нижньоправопередсердний ритм з частотою 50 за

1 хв. Дифузні зміни в передньо-верхівковій, задньо-нижній, передньо-перегородковій ділянках лівого шлуночка (ЛШ). PQ – 120 мс, QRS – 100 мс, QT – 540 мс (рис. 2). Артеріальний тиск 140/90 мм. рт. ст.

Ехокардіографія: максимальний розмір лівого передсердя – 5,1 см; індекс лівого передсердя – 52 мл/м²; індекс правого передсердя – 35 мл/м²; кінцевосистолічний об'єм ЛШ – 37,4 мл; кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – 122 мл; фракція викиду ЛШ – 69 %; товщина міжшлуночкової перегородки – 1,4 см; товщина задньої стінки ЛШ – 1,3 см; кінцеводіастолічний розмір правого шлуночка (ПШ) – 4,3 см, порожнина з вираженою дилатацією і гіпертрофією в базальних і середніх сегментах; стінка ПШ гетерогенна, матова – 1,5–1,7 см, зони акінеза; потовщення кільця трикуспідального клапана і стінки правого передсердя. Ступінь регургітації на мітральному та трикуспідальному клапані – (1+). Систолічний тиск на клапанах легеневої артерії – 40–45 мм рт. ст. Перикард з ділянками підвищеної ехогенності, сепарація листків перикарда в діастолу до

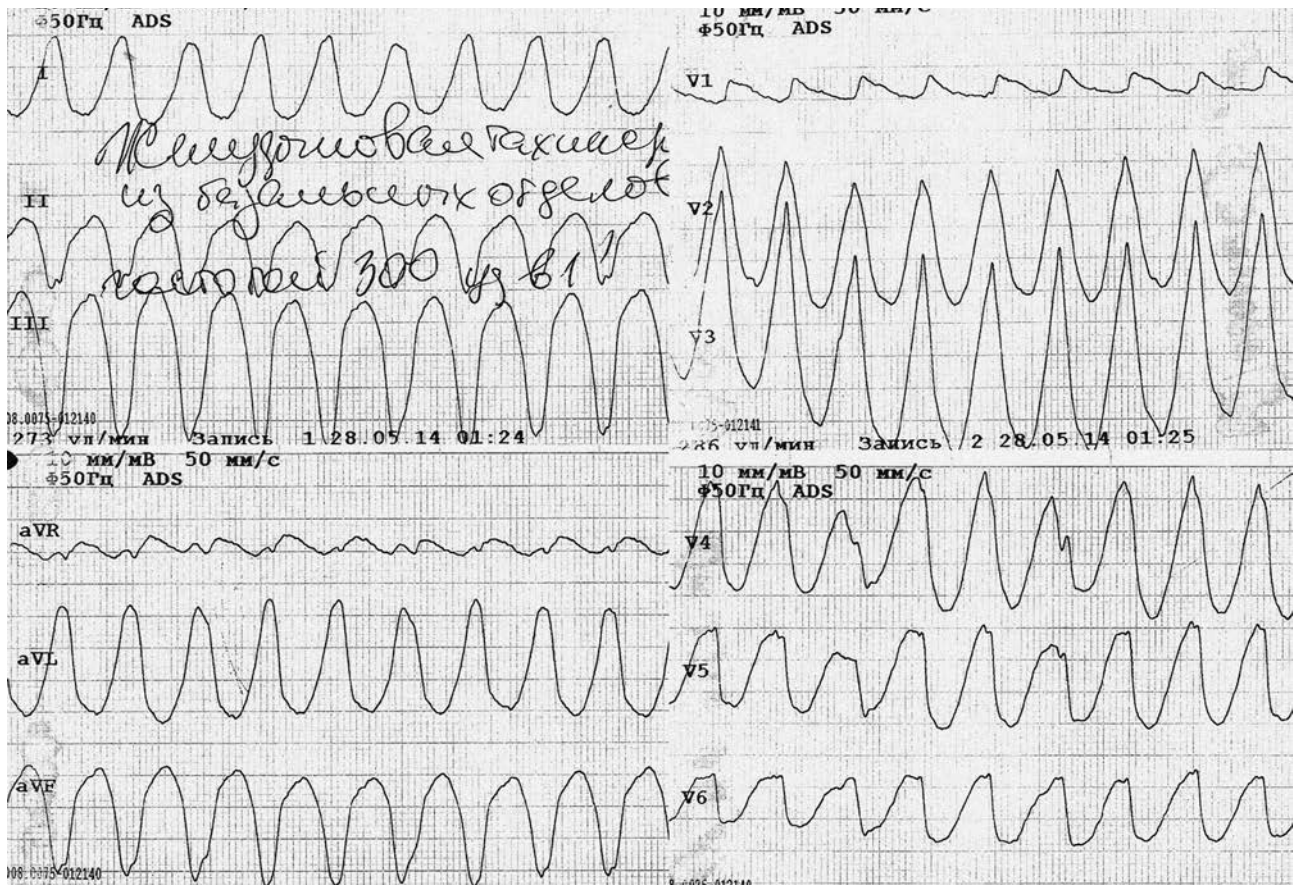


Рис. 1. ЕКГ хворого. ШТ з частотою 285 за 1 хв.

0,7–1,0 см. На рівні кільця мітрального клапана нашарування фібрину на нижній стінці до 1,9 см. Гідроперикард – 0,8–1,1 см. Ознаки рестриктивної кардіоміопатії із залученням переважно правих і базальних сегментів перегородки ЛШ.

Клінічний аналіз крові: лейкоцити – $9,7 \times 10^9$ /л, еритроцити – $5,61 \times 10^{12}$ /л, гемоглобін – 160 г/л, ШОЕ – 14 мм/год

Ревмопроби: антистрептолізин О – 300 МО/мл, С-реактивний протеїн – 18,15 мг/мл, ревматоїдний фактор – негативний.

Ренін, альдостерон, електроліти крові, ліпідний профіль, ниркові, печінкові проби: без патології.

Контрастна коронарвенгерулографія: вінцеві артерії інтактні, функція ЛШ збережена.

Магнітно-резонансна томографія: кінцево-сistolічний об'єм ЛШ – 72,9 мл, індекс кінцево-сistolічного об'єму ЛШ – 35,9 мл/м², кінцеводіастолічний об'єм ЛШ – 277,9 мл, індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ – 136,7 мл/м², фракція викиду ЛШ – 73,8 %, маса міокарда ЛШ – 180,2 г, індекс маси міокарда ЛШ – 88,7 г/м². У порожни-

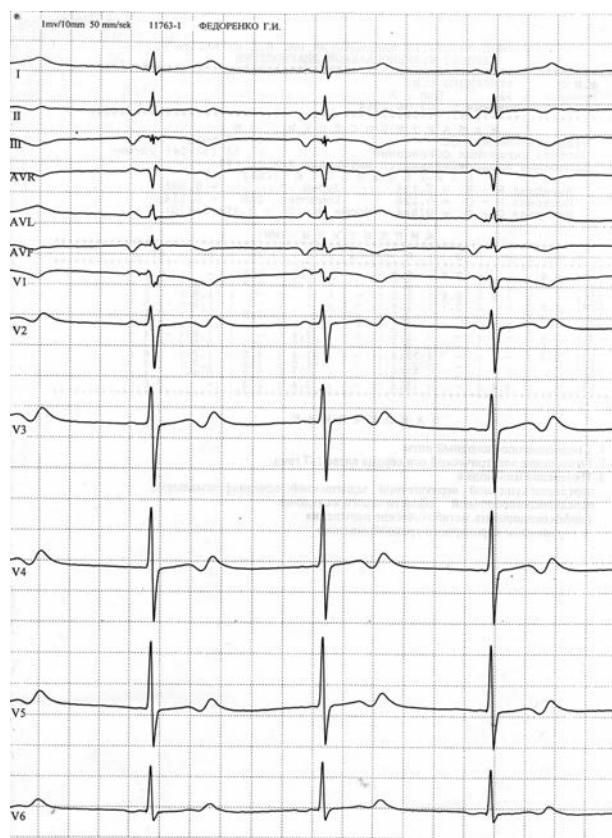


Рис. 2. ЕКГ хворого при госпіталізації. Нижньоправопередсердний ритм з частотою 50 скорочень за 1 хв.

ні перикарда випіт товщиною до 1,7 см. Визначається утворення, розташоване в ділянці передсердно-шлуночкової борозни і поширюється на задню стінку ПШ і нижньо-перегородковий сегмент міжшлуночкової перегородки, муфтоподібно охоплює верхню порожнисту вену, праву вінцеву артерію. На T2 і T1 – має трохи більш інтенсивний сигнал щодо міокарда ЛШ, неоднорідної щільності. Диференціювати між лімфангіомою та лімфою серця (рис. 3).

Комп'ютерна томографія – ангиографія і венгерулографія: у проксимальному сегменті передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії – змішана бляшка, яка викликає стеноз до 30 %. У порожнині перикарда визначається рідина щільністю 10–20 одиниць Хаунсфілда до 1,7 см по задній стінці. У ділянці передсердно-шлуночкової борозни визначається утворення, яке муфтоподібно охоплює праву вінцеву артерію і проксимальну частину верхньої порожнистої вени, викликаючи компресію просвіту до 14 × 8 мм (дистальніше – просвіт верхньої порожнистої вени – 24 мм), інфільтрує міжпередсердну перегородку, неправильної форми, має щільність в артеріальну фазу – 50–70 одиниць Хаунсфілда, у венозну – 60–90 одиниць Хаунсфілда. Висновок: утворення серця, найбільш ймовірно лімфангіома без ознак значущих екстракардіальних порушень в полі сканування. Реактивний перикардит. Вінцеві артерії без ознак гемодинамічно значущих стенозів (рис. 4).

Ендокринолог: багатовузловий зоб 2-го ступеня, субклінічний гіпертиреоз (можливо, аміодарон-індукований). Цукровий діабет, II тип, середньої тяжкості, у стадії компенсації. Патології надниркових залоз не виявлено.

Ревматолог: даних щодо системної патології сполучної тканини не виявлено.

За час обстеження і лікування у хворого реєстрували тривалі пароксизми фібриляції передсердь до кількох діб з епізодами стійкої ШТ (частота – 200–240 за 1 хв), які припинялися спонтанно (рис. 5).

Враховуючи патологію щитоподібної залози, дисфункцію синусового вузла, подовження інтервалу QT, пароксизмальні надшлуночкові й шлуночкові порушення ритму, аміодарон відмінили. Призначено біспролол 1,25 мг/добу, периндоприл 10 мг/добу, верошпірон 25 мг/добу, протидіабетичні препарати.

На тлі проведеної терапії при добовому моніторингу електрокардіограми: середня частота

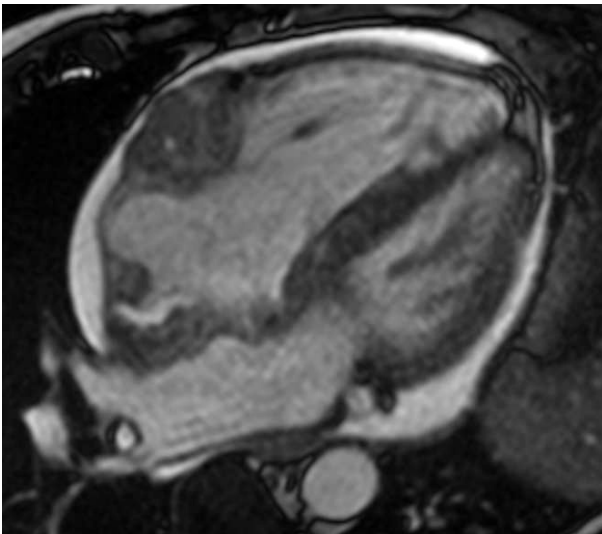


Рис. 3. Магнітно-резонансна томографія серця. У 4-камерній проекції визначається екзофітна інфільтрація пухлиною передньої стінки ПШ на межі з правим передсердям.

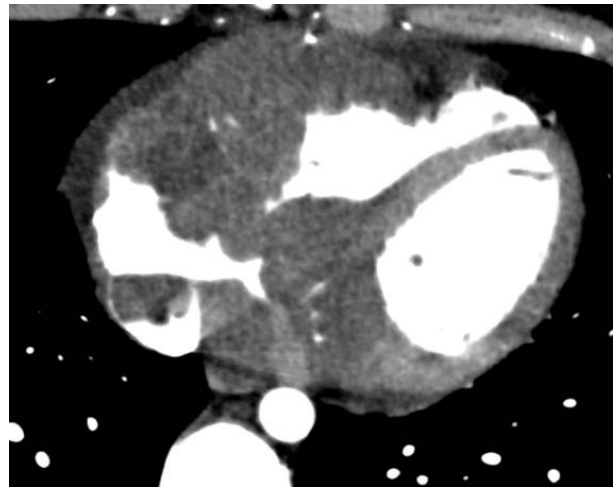


Рис. 4. Мультidetекторна комп'ютерна томографія. Визначається пухлинна маса, яка субтотально заповнює передню стінку ПШ і по передсердно-шлуночкової борозні поширюється на праве передсердя.

скорочень серця – 44 за 1 хв (максимальна – 66, мінімальна – 33). Шлуночкова екстрасистолія – 14, епізодів парної та групової не зафіксовано.

Незважаючи на медикаментозну терапію, що проводилася, у хворого виник пароксизм ШТ, що і призвело до смерті. Проведено розтин.

При патоморфологічному дослідженні цього клінічного випадку: макроскопічно пухлина являє собою щільне горбисте утворення сіро-жовтого кольору розміром 7 × 6 см (рис. 6, див. кольорову вкладку на с. 76), що інфільтративно проростає всю товщу м'яза. У центральній частині вказаного новоутворення виявляється дефект пухлинної тканини діаметром до

1,0 см у вигляді виразки з рихлою поверхнею бурувато-коричневого кольору з накладаннями деструктивної пухлинної тканини (вогнища некрозу та крововиливи).

Мікроскопічно: тканина пухлини відзначається вираженим поліморфізмом з превалюванням судинного компонента, зокрема наявністю синусоїдів (рис. 7, 8, див. кольорову вкладку на с. 76). Клітинний склад характеризується превалюванням вертеноподібних форм з великою кількістю фігур мітозів, присутні полігональні та округлі клітини, що інфільтративно проростають у тканину міокарда. Строма виражена незначно, представлена сітчастими структурами. Периваскулярно навколо капілярів та синусоїдів (про-

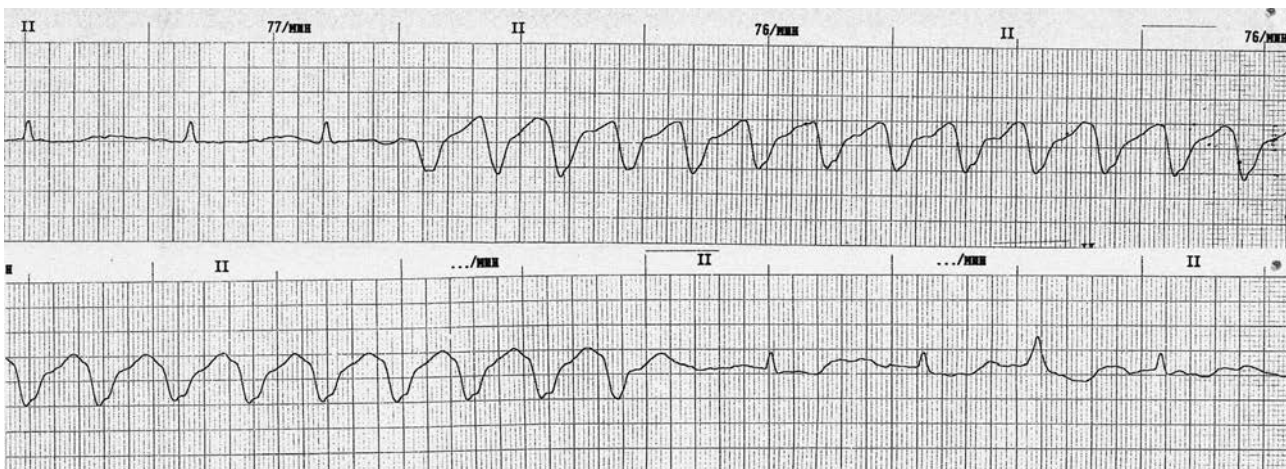


Рис. 5. ЕКГ хворого. Пароксизм стійкої поліморфної ШТ з частотою – 200–240 за 1 хв на тлі нормоформи ФП.

світи заповнені лімфою) наявні перицитарні структури у вигляді перицитарних муфт з округлих, овальних та веретеновидних клітин з темним ядром та світлим обідком цитоплазми з вираженою проліферацією (рис. 9, див. кольорову вкладку на с. 76).

При макро- і мікроскопічному дослідженні інших органів та тканин метастазів не виявлено.

Висновок: морфологічна картина пухлини відповідає злоякісній ангіосаркомі.

Ангіосаркома

Ангіосаркома – це злоякісне новоутворення, яке розвивається із структурних елементів стінок лімфатичних і кровоносних судин. Цю патологію нерідко називають недиференційованою саркомою, яка уражає переважно судини, саме це визначення найбільш повно відображає суть хвороби. Ангіосаркома відрізняється підвищеною схильністю до швидкого прогресування та раннього метастазування, а також характеризується нечутливістю до терапевтичних процедур. Виділяють два типи ангіосарком залежно від типу мутованих клітин: гемангіосаркома – пухлина, що розвивається з клітин кровоносних судин, лімфангіосаркома – новоутворення з клітин лімфатичних судин [1, 15, 20, 23].

Незалежно від форми патології і причин, макроскопічно пухлина являє собою щільне горбисте утворення еластичної консистенції, що інфільтрує тканини. На розрізі видно вогнища некрозу і крововиливів. Пухлина складається з безлічі порожнин, заповнених кров'янистою рідиною [2, 3].

Мікроскопічно визначаються веретеноподібні, полігональні або округлі клітини, що утворюють синцитій і складаються в безладно розташовані тяжі. Характерним є утворення різних за розмірами і формою судинних порожнин, заповнених кров'ю і сполучених між собою. Між клітинами пухлини розташовані пухкі аргірофільні волокна, що нагадують базальну мембрану.

Етіологія та патогенез. Точних причин розвитку ангіосаркоми не виявлено. Але вчені називають кілька чинників, які підвищують ризик появи пухлини: порушення току лімфи, радіація, дисфункції судин, наявність доброякісних судинних і ракових новоутворень, механічні травми, променева терапія, вплив вірусів і токсинів.

Клініка. Клінічні вияви ангіосаркоми залежать від місця розташування і типу новоутворення, а також величини обструкції серцевих порож-

нин. Основна типова ознака ангіосаркоми серця – серцева недостатність, що швидко прогресує і супроводжується збільшенням розмірів серця, рідиною в перикарді, болем у ділянці грудної клітки, аритмією, стисненням верхньої порожнистої вени, набряком обличчя і верхніх кінцівок. Все це може призвести до раптової смерті. Якщо ангіосаркома обмежується міокардом і не проростає всередину порожнини, то вона може мати тривалий перебіг без симптомів або ж виявлятися лише аритміями в результаті порушення нервової провідності.

При поширенні пухлини на перикардіальний простір часто утворюється геморагічний випіт у перикард і може виникнути тампонада. Оскільки найчастіше уражається права частина серця, саркома нерідко викликає симптоми правощлуночкової недостатності внаслідок обструкції правого передсердя, правого шлуночка, трикуткового клапана або клапана легеневої артерії. Обструкція верхньої порожнистої вени може призводити до набряку обличчя і верхніх кінцівок, тоді як обструкція нижньої порожнистої вени викликає застій у внутрішніх органах.

Загальні симптоми ангіосаркоми: анемія, різке зниження маси тіла, гарячкові стани, слабкість, швидка стомлюваність, інтенсивний біль, зниження працездатності, апатія.

Діагностика. На жаль, випадки прижиттєвої діагностики рідкісні. Виявити рак серця на ранньому етапі майже неможливо. Симптоми неявні або дуже схожі на ознаки звичайних захворювань серця. У деяких випадках хворий може просто не звернути уваги на тривожні сигнали, списавши це на загальне нездужання.

Ознаки ангіосаркоми неспецифічні, тому для уточнення діагнозу слід провести додаткові методи обстеження: ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію, комп'ютерну томографію, рентгенографію, біопсію, аналіз крові на онкомаркери. Ультразвукове дослідження ураженої ділянки дозволяє виявляти наявність вузлів та їх розміри. Магнітно-резонансна томографія та комп'ютерна томографія – більш точні способи діагностики, що визначають ступінь розростання патологічних вогнищ і наявність метастазів [12, 25, 28]. Рентгенографія проводиться з метою заперечення іншої патології і ступеня впливу пухлини на навколишні тканини. Біопсія пухлинного вузла необхідна для проведення гістологічного дослідження процесу.

Лікування. Лікувальні заходи, як правило, малоефективні, оскільки ангіосаркома – дуже злоякісна пухлина, дає множинні метастази по всьому організмі. При цьому новоутворення має підвищену чутливість до хіміотерапії та радіації, які можуть викликати бурхливий ріст пухлини. Тому у випадку, коли діагностовано ангіосаркому, лікування має бути комплексним і комбінованим [20, 24].

Оперативне втручання в більшості випадків неефективне, оскільки до моменту діагностування захворювання пухлина займає великий об'єм і поширюється не тільки в межах міокарда, а і на сусідні органи і тканини.

Використовується поєднання хірургічних методів терапії і радіації, які дають максимально позитивні результати [9, 33, 34]. Дуже рідко проводяться паліативні операції. У передопераційний і післяопераційний період показано радіаційне лікування, це допомагає знизити ризик рецидивів, зменшити ріст метастазів і полегшити стан пацієнтів [16–19].

Найбільш затребуваним типом лікування вважається використання системної хіміотерапії в поєднанні з променевою терапією – завдяки цьому клінічні вияви захворювання суттєво зменшуються.

Тим не менш, стандартні курси хіміотерапії і променевої терапії зазвичай проводяться, але особливих результатів не дають. Багато кардіохірургів вважають, що єдиним заходом, здатним врятувати людину, яка страждає на ангіосаркому серця, є пересадка нового органа [7, 13, 14]. Однак і це далеко не панацея, оскільки процедура виправдовує себе, якщо ще не відбулося метастазування в інші органи, а у 80 % випадках на момент постановки діагнозу метастазування вже сталося. Тому найчастіше лікування злоякісних пухлин серця симптоматичне.

Прогноз і профілактика. Ангіосаркома серця – не тільки найбільш рідкісна, а й найбільш небезпечна щодо прогнозу хвороба. Якщо встановлено діагноз ангіосаркоми – прогноз вкрай несприятливий. При встановленні діагнозу саркоми серця у 80 % хворих вже є метастази. Виживання при ангіосаркомі серця залежить від стадії захворювання на момент початку лікування. Через 5 років після терапії виживає не більше 45 % хворих, а через 10 років – 25 %. При ранній діагностиці можливе продовження життя пацієнтів, пізні стадії найчастіше призводять до летального результату. І, як правило, хворі помирають протягом 6–12 міс після появи перших клінічних

симптомів. Специфічної профілактики новоутворень серця не існує [30, 32].

Особливістю представленого клінічного спостереження є:

1. Рідкість виявлення та діагностики первинних злоякісних пухлин серця в клінічній практиці.

2. Складності при діагностиці пухлини. Відсутність патогномонічних ознак захворювання при рутинних методах дослідження, зокрема при ехокардіографії та коронарорентрокулографії.

3. Короткий анамнез клінічних виявів. Захворювання перебігало під маскою ішемічної хвороби серця з виявами стенокардії і пароксизмами ШТ.

4. Злоякісний перебіг шлуночкових порушень ритму на тлі синдрому слабкості синусового вузла і неефективність проведеної антиаритмічної терапії.

5. Відсутність можливих варіантів лікування злоякісної пухлини: медикаментозного, променевої та хіміотерапії, оперативного, зокрема пересадки серця.

Таким чином, незважаючи на короткий анамнез захворювання і прижиттєву діагностику ангіосаркоми, нам не вдалося врятувати життя пацієнта. Єдиним методом лікування в цьому клінічному спостереженні могла бути тільки пересадка серця.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Ю.З.; збір матеріалу – Ю.З., В.К., Є.М., А.Р., О.Р., Р.Ш.; огляд літератури, написання тексту – Ю.З., В.К.; редагування тексту – О.Ф., Є.М.

Література

1. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Патологическая анатомия. – Т. 2 (Ч. 1). – М.: Медицина, 2001. – 736 с.
2. Клатт Э.К. Атлас патологии Роббинса и Котрана. Пер. с англ. О.Д. Мишнёва, А.И. Щёголева. – М.: Логосфера, 2010. – 544 с.
3. Краевский Н.А., Смольяников А.В., Саркисов Д.С. Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. Т. 2. – 4-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1993. – 688 с.
4. Antonuzzo L., Rotella V., Mazzoni F. et al. Primary cardiac angiosarcoma: a fatal disease // Case Rep. Med. – 2009. – Vol. 2009. – P. 591–612. doi: 10.1155/2009/591512.
5. Barreiro M., Renilla A., Jimenez J.M. et al. Primary cardiac tumors: 32 years of experience from a Spanish tertiary surgical center // Cardiovasc. Pathol. – 2013. – Vol. 22 (6). – P. 424–427.
6. Cardoso M.E., Canale L.S., Ramos R.G. et al. Cardiac Angiosarcoma // Case Rep. Cardiol. – 2011. – Vol. 2011. – P. 340–341. doi: 10.1155/2011/340681.
7. Blackmon S.H., Patel A.R., Bruckner B.A. et al. Cardiac autotransplantation for malignant or complex primary left-heart tumors // Tex Heart Inst. J. – 2008. – Vol. 35 (3). – P. 296–300.
8. Burke A.P., Cowan D., Virmani R. Primary sarcomas of the heart // Cancer. – 1992. – Vol. 69 (2). – P. 387–395.
9. Dein J.R., Frist W.H., Stinson E.B. et al. Primary cardiac neo-

- plasm. Early and late results of surgical treatment in 42 patients // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1987. – Vol. 93 (4). – P. 502–511.
10. Fernandes F., Soufen H.N., Ianni B.M. Primary neoplasms of the heart. Clinical and histological presentation of 50 cases // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2001. – Vol. 76 (3). – P. 231–217.
11. Furukawa N., Gummert J., Börgermann J. Complete resection of undifferentiated cardiac sarcoma and reconstruction of the atria and the superior vena cava: case report // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 27. – P. 7–96.
12. Fussen S., De Boeck B.W., Zellweger M.J. et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for diagnosis and clinical management of suspected cardiac masses and tumours // *Eur. Heart J.* – 2011. – Vol. 32 (12). – P. 1551–1560.
13. Gowdamarajan A., Michler R.E. Therapy for primary cardiac tumors: is there a role for heart transplantation? // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2000. – Vol. 15 (2). – P. 121–125.
14. Grandmougin D., Fayad G., Decoene C. Total orthotopic heart transplantation for primary cardiac rhabdomyosarcoma: factors influencing long-term survival // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71 (5). – P. 1438–1441.
15. Herrmann M.A., Shankerman R.A., Edwards W.D. et al. Primary cardiac angiosarcoma: a clinicopathologic study of six cases // *J. Thoracic. Cardiovasc. Surgery.* – 1992. – Vol. 103 (4). – P. 655–664.
16. Hoffmeier A., Deiters S., Schmidt C. Radical resection of cardiac sarcoma // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 52 (2). – P. 77–81.
17. Hoffmeier A., Scheld H.H., Tjan T.D. Ex situ resection of primary cardiac tumors // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 51 (2). – P. 99–101.
18. Jimenez Mazuecos J.M., Fuentes Manso R., Segovia Cubero J. et al. Is heart transplantation for primary cardiac sarcoma a useful therapeutic option? // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2003. – Vol. 56 (4). – P. 408–411.
19. Kosuga T., Fukunaga S., Kawara T. Surgery for primary cardiac tumors. Clinical experience and surgical results in 60 patients // *J. Cardiovasc. Surg. (Torino).* – 2002. – Vol. 43 (5). – P. 581–587.
20. Look Hong N.J., Pandalai P.K., Hornick J.L. et al. Cardiac angiosarcoma management and outcomes: 20-year single-institution experience // *Ann. Surg. Oncol.* – 2012. – Vol. 19 (8). – P. 2707–2715.
21. Meng Q., Lai H., Lima J. Echocardiographic and pathologic characteristics of primary cardiac tumors: a study of 149 cases // *Int. J. Cardiol.* 2002. – Vol. 84 (1). – P. 69–75.
22. Neragi-Miandoab S., Kim J., Vlahakes G.J. Malignant tumours of the heart: a review of tumour type, diagnosis and therapy // *Clin. Oncol. (R. Coll. Radiol.)*. – 2007. – Vol. 19 (10). – P. 748–756.
23. Patel S.D., Peterson A., Bartczak A. et al. Primary cardiac angiosarcoma – a review // *Med Sci Monit.* – 2014. – Vol. 20. – P. 103–109. doi: 10.12659/MSM.889875.
24. Piazza N., Chughtai T., Toledano K. Primary cardiac tumours: eighteen years of surgical experience on 21 patients // *Can. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 20 (14). – P. 1443–1448.
25. Randhawa K., Ganeshan A., Hoey E.T. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: part 1, sequences, protocols, and benign tumors // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2011. – Vol. 40 (4). – P. 158–168.
26. Raaf H.N., Raaf J.H. Sarcomas related to the heart and vasculature // *Semin Surg Oncol.* – 1994. – Vol. 10 (5). – P. 374–382.
27. Raaf H.N., Raaf J.H. Sarcomas of the heart and great vessels: vascular replacement // *Soft Tissue Sarcomas: Diagnosis and Treatment / Ed. J.H. Raaf.* – St. Louis, Mo: Mosby. Year Book Medical Pub, 1993. – P. 123–138.
28. Randhawa K., Ganeshan A., Hoey E.T. Magnetic resonance imaging of cardiac tumors: part 2, malignant tumors and tumor-like conditions // *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* – 2011. – Vol. 40 (4). – P. 169–179.
29. Reardon M.J., Walkes J.C., Benjamin R. Therapy insight: malignant primary cardiac tumors // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2006. – Vol. 3 (10). – P. 548–553.
30. Sarjeant J.M., Butany J., Cusimano R.J. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary tumors and metastases // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.* 2003. – Vol. 3 (6). – P. 407–421.
31. Shanmugam G. Primary cardiac sarcoma // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 29 (6). – P. 925–932.
32. Simpson L., Kumar S.K., Okuno S.H. et al. Malignant primary cardiac tumors: review of a single institution experience // *Cancer.* – 2008. – Vol. 112 (11). – P. 2440–2446.
33. Stoica S.C., Mitchell I.M., Foreman J. Atrial transplantation for recurrent cardiac sarcoma // *J. Heart Lung Transplant.* – 2001. – Vol. 20 (11). – P. 1220–1223.
34. Uberfuhr P., Meiser B., Fuchs A. Heart transplantation: an approach to treating primary cardiac sarcoma? // *J. Heart Lung Transplant.* – 2002. – Vol. 21 (10). – P. 1135–1139.
35. Vandersalm T.J. Unusual primary tumors of the heart // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 12 (2). – P. 89–100.
36. Yuan S.M., Shinfeld A., Lavee J. et al. Imaging morphology of cardiac tumours // *Cardiol. J.* – 2009. – Vol. 16 (1). – P. 26–35.
37. Zhang P.J., Brooks J.S., Goldblum J.R. et al. Primary cardiac sarcomas: a clinicopathologic analysis of a series with follow-up information in 17 patients and emphasis on long-term survival // *Hum. Pathol.* – 2008. – Vol. 39 (9). – P. 1385–1395.

Надійшла 17.10.2016 р.

Злокачественные желудочковые нарушения ритма сердца у больного с ангиосаркомой сердца

Ю.В. Зинченко¹, А.И. Фролов¹, В.А. Кричкевич¹, Е.В. Могильницький¹, А.Ю. Рыбак¹, А.Н. Рожкова², Р.Д. Шевелёв²

¹ *ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

² *КП КОР «Киевское областное бюро судебно-медицинской экспертизы», Киев*

Злокачественные новообразования сердца в клинической практике встречаются очень редко. Причины заболевания до сих пор так и не установлены. И поскольку данная патология редко встречается в клинической практике, представляет интерес случай прижизненной диагностики первичной опухоли сердца – ангиосаркомы, осложнившейся рефрактерной к антиаритмической терапии желудочковой тахикардией.

Ключевые слова: опухоли сердца, ангиосаркома, желудочковая тахикардия.

Malignant ventricular arrhythmias in patient with cardiac angiosarcoma

Yu.V. Zinchenko¹, O.I. Frolov¹, V.A. Krichkevych¹, Ye.V. Mogilnitsky¹, A.Yu. Rybak¹, O.M. Rozhkova², R.D. Shevelyov²

¹ *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

² *KO CRR «Kiev Regional Bureau of Forensic Medical Expertise», Kyiv, Ukraine*

Malignant tumors of the heart are very rare in clinical practice. The causes of the disease so far have not been established. Therefore, a rare clinical case of in vivo diagnosis of primary cardiac tumor (angiosarcoma, complicated by ventricular tachycardia refractory to antiarrhythmic treatment) is of a clinical interest.

Key words: heart tumors, angiosarcoma, ventricular tachycardia.

УДК 616.127-005.4+616.13-004.6+616.13-003.84]-036-037-073-092

Сосудистая кальцификация: значимость в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца

Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Братусь

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальцификация, патогенез, субклинические формы

В настоящее время стало очевидным, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз, который лежит в ее основе, являются комплексной многофакторной патологией. Она не связана с каким-то одним или несколькими патогенетическими факторами или факторами риска, а определяется сочетанием индивидуальных особенностей генотипа, экспрессии и транскрипции генов с особенностями метаболизма, иммунного статуса [16]. В протеомных исследованиях идентифицировано более 150 отдельных биомаркеров сердечно-сосудистой патологии, и полагают, что только применение комплексного подхода к их анализу позволит получить интегрированную информацию о ее природе. Это предполагает целесообразность перехода от анализа какого-то одного белкового маркера к многомаркерному панельному анализу, и в ряде исследований показано, что его проведение повышает точность прогноза у пациентов с ИБС по сравнению с анализом традиционных факторов риска. Однако пока еще это не нашло отражения в современных принципах стратификации пациентов с высоким риском и в антиатеросклеротической терапии.

Широко используемый Фремингемский алгоритм базируется на традиционных факторах и является достаточно информативным для определения риска развития конечных точек у лиц с уже диагностированной ИБС. В то же

время, этот принцип не позволяет определять наличие атеросклероза или характер его прогрессирования на доклиническом этапе. Помимо этого, в нескольких крупных проспективных клинических исследованиях показано, что у ряда лиц с высоким уровнем риска сердечно-сосудистые явления не возникали, но развивались у лиц с низким уровнем риска [31].

Среди патогенетических факторов атеросклероза есть как первичные, лежащие в основе его возникновения, так и вторичные, которые появляются в динамике процесса и определяют характер его прогрессирования, а также факторы-«свидетели», которые только отражают те или иные изменения, но не являются достаточно специфичными и чувствительными. Модификация этих факторов далеко не всегда способствует предупреждению коронарных явлений как в популяции, так и у пациентов с ИБС. Поэтому их включение в анализ может только снижать его прогностическую значимость.

Для проведения эффективной первичной профилактики атеросклероза необходимо воздействие на его этиологические механизмы и факторы, которые лежат в основе начальных этапов патогенеза. Поэтому до настоящего времени на фоне разработки интегральных подходов к оценке патогенеза атеросклероза и ИБС не прекращаются поиски причинных факторов, воздействие на которые может способствовать

Братусь Виктор Васильевич, д. мед. н., проф., гол. наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
Тел. +380 (44) 275-76-56. E-mail: victorbratus@yahoo.com

не только вторичной профилактике, направленной на предупреждение конечных точек, но и предупреждению развития процесса на самых ранних этапах.

Установлено, что атеросклероз начинается уже в детском возрасте, характеризуется наличием длительного субклинического периода и диагностируется только после развития сердечно-сосудистых явлений, которые часто имеют сразу фатальный характер. Это определяет насущную необходимость идентификации заболевания на ранней доклинической стадии.

Современные принципы стратификации сердечно-сосудистого риска основаны на определении относительно легко идентифицируемых факторов и биохимических маркеров. Бесспорно, что у подавляющего большинства пациентов с высоким риском есть субклинический атеросклероз, однако нельзя исключить его наличия и у лиц с низким традиционным риском. В последнее время в исследованиях MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) [20], US High Risk Plaque Study [6] установлено наличие субклинического атеросклероза сонных артерий и у многих бессимптомных пациентов.

Помимо этого, использование балльной оценки риска у относительно молодых лиц дает заниженные результаты, и в исследовании 122 458 пациентов с клиническими проявлениями коронарной патологии у 9–13 % лиц моложе 55 лет не установлено традиционных факторов риска. В исследовании CARDIA, включавшем 5815 лиц в возрасте 18–30 лет, были сопоставлены лица с увеличенной толщиной комплекса интима – медиа (ТКИМ) и интенсивной кальцификацией венечных артерий (КВА) с низким 10-летним и высоким пожизненным риском и лица с низким риском как 10-летним, так и пожизненным. Полученные результаты показали связь атеросклероза с показателями, не включенными в стандартную шкалу оценки [2].

Благодаря значительному расширению методических подходов к визуализации сосудистой системы, в последние годы появилась возможность определения ранних признаков ремоделирования сосудистой стенки в виде увеличения суммарной ТКИМ, маловыраженных атеросклеротических бляшек (АБ). С помощью компьютерной томографии возможно определение наличия и выраженности кальцификации сосудистой стенки, которая в настоящее время рассматривается многими исследо-

вателями как один из самых ранних признаков ее атеросклеротического поражения. В то же время, этот принцип еще не нашел достаточно широкого использования в кардиологии для диагностики доклинического атеросклероза и определения риска развития важнейших кардиальных явлений.

Значимость сосудистой кальцификации в диагностике доклинических форм атеросклероза и в прогнозировании характера его клинических проявлений

Клинические исследования продемонстрировали возможность использования кальцификации как предиктора коронарного риска у бессимптомных пациентов, и в ряде популяционных исследований установлено преобладающее значение кальцификации над традиционными факторами. В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) при наблюдении 6814 пациентов в течение 5 лет в 209 случаях отмечено развитие коронарных явлений. Среди этих лиц дислипидемию наблюдали только у 33 % исследованных, и предсказательная значимость КВА была статистически значимо выше [40].

Показано, что сосудистая кальцификация является характерной чертой атеросклеротического поражения; она особенно выражена у пациентов с сахарным диабетом (СД), в конечной стадии почечной недостаточности и является независимым предиктором сердечно-сосудистых явлений. При этом кальцификация позволяет прогнозировать также развитие острых форм течения ИБС, так как АБ с узлами кальциевых депозитов или микрокальцификацией тонкой фиброзной капсулы более подвержены разрушению, что ведет либо к быстрому прогрессированию АБ, либо к развитию инфаркта миокарда (ИМ).

КВА при длительном наблюдении является независимым предиктором сердечно-сосудистых явлений даже после исключения лиц с СД, и ее прогностическое значение сохраняется после учета традиционных факторов риска и содержания С-реактивного протеина (С-РП). Метаанализ 6 исследований, включивший 27 622 пациентов, свидетельствовал о возрастании риска развития сердечно-сосудистых явлений у лиц с наличием КВА в 4 раза на протяжении 3–5 лет наблюдения. Среди 6722 лиц без сердечно-сосудистой симптоматики риск развития кардиальных явлений составил 7,7

при интенсивности кальцификации 101–300 баллов и 9,7 – свыше 300 баллов. Среди 10 377 бессимптомных пациентов риск развития летального исхода от всех причин составил 1,64; 1,74; 2,54 и 4,03 при интенсивности кальцификации 11–100; 100–400; 400–100 и свыше 1000 баллов по сравнению с лицами, у которых интенсивность кальцификации не превышала 10 баллов [4]. В исследовании 4613 лиц на протяжении 4 лет балльная оценка КВА имела высокую прогностическую значимость относительно развития сердечно-сосудистых явлений, независимо от традиционных факторов риска и уровня С-РП [2].

В крупном популяционном исследовании с участием 4181 пациента установлена прямая зависимость между уровнем артериального давления, интенсивностью КВА и риском развития ИМ, инсульта или проведения коронарной реваскуляризации. У лиц с прегипертензией риск развития всех явлений составлял 2,05 при выраженности кальцификации от 1 до 99; 3,12 – от 100 до 399 и 7,72 – при индексе более 400, хотя механизмы этой связи пока не установлены [17].

На основании наблюдения 483 лиц с нормальным уровнем артериального давления в течение 6,6 года высказано предположение что сосудистая кальцификация предшествует развитию артериальной гипертензии (АГ) и является одной из ее причин, так как наличие исходной кальцификации сочеталось с возрастанием риска развития АГ в 1,73 раза, после учета всех метаболических показателей – в 1,63 раза [22].

Однако несмотря на то, что данные исследований КВА для оценки риска в бессимптомной популяции явились предметом более 2,5 тыс. публикаций, в настоящее время она еще недостаточно учитывается в руководствах, в страховых программах и в широкой клинической практике. Считается, что нет убедительных доказательств для рутинного проведения подобного исследования [24].

В большинстве проспективных исследований в качестве независимых предикторов развития острых коронарных явлений используются главным образом увеличение ТКИМ и наличие АБ. Однако при 10-летнем наблюдении 146 пациентов с ИБС лица, у которых развились острые явления, характеризовались большим объемом кальцификатов в венечных артериях и неровностью поверхности АБ, тогда как ТКИМ,

площадь АБ и значение балльной оценки ее выраженности не были связаны с риском дестабилизации. При проведении множественного регрессионного анализа первые два фактора оставались независимо связанными с риском острых явлений после учета пола, возраста, СД, дислипидемии, АГ, курения, хронического заболевания почек. Более того, когда пациенты были разделены на 4 группы соответственно выраженности кальцификации и неравномерности поверхности АБ, то в подгруппе с наибольшими значениями этих показателей был значительно более высоким риск развития острых явлений, и относительный риск между крайними подгруппами составил 3,82. На основании этих данных сделано заключение, что суммарный объем кальцификатов и неравномерность поверхности АБ имеют самостоятельное значение в оценке риска дестабилизации клинического течения ИБС. Интенсивное вмешательство у пациентов с этими признаками может предотвратить или замедлить прогрессирование атеросклероза еще до развития вторичных коронарных явлений [36].

Установлено, что расчетный уровень кардиального риска, определенный по ТКИМ сонных артерий, примерно вдвое, а по выраженности КВА – втрое выше, чем определенный по уровню С-РП. Эти данные означают, что понятие «субклинического» атеросклероза венечных сосудов значительно выходит за пределы прогностической значимости клинических факторов риска.

Предложена балльная оценка выраженности кальцификации: 0 – отсутствие кальцификации, 0–10 – минимально, 11–100 – мягко, 101–400 – умеренно и 400 – резко кальцифицированные АБ. Также оценивается в баллах, но реже используется общий объем кальцификации.

В рамках исследования HNR (Heinz Nixdorf Recall study) определялось влияние учета выраженности КВА на прогнозирование сердечно-сосудистого риска по сравнению с традиционными факторами у лиц с субклиническим атеросклерозом. 4129 участников в возрасте 45–75 лет были распределены на категории низкого (менее 10 %), промежуточного (10–20 %) и высокого (более 20 %) риска согласно принципу Фремингемской балльной оценки и алгоритму ATP III (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel). На протяжении 5 лет наблюдения кумулятивный риск коронарной смерти и нефатального ИМ отмечен в 2,3 %

случаев. Отсутствие кальцификации свидетельствовало о благоприятном прогнозе с риском порядка 0,16 % в год при всех уровнях риска по Фремингемской балльной оценке, тогда как возрастание уровня кальцификации сочеталось с возрастанием кумулятивного риска. В промежуточной фремингемской категории лица с низкой выраженностью кальцификации характеризовались низким уровнем риска (1,4 %). Однако наличие высокой степени кальцификации в этой группе проявлялось возрастанием риска до 8,7 %, что было аналогичным показателем в группе высокого риска по Фремингемской балльной оценке. В то же время, лица с высоким риском, но с малой выраженностью кальцификации характеризовались благоприятным прогнозом [29].

При нулевой степени кальцификации ежегодная частота развития коронарных явлений у бессимптомных пациентов в St. Francis Heart Study составила 0,12 %, в исследовании MESA – 0,11 %, в исследовании P. Raggi и соавторов длительностью 4,3 года – 0,11 %, при 10-летней длительности – 1,12 % [10]. В метаанализе результатов исследования 64 873 пациентов в течение 4,2 года частота развития коронарных явлений равнялась 0,13 % среди 25 903 лиц с нулевой выраженностью кальцификации по сравнению с 1 % среди 42 283 лиц с выраженностью более 0. В Heinz Nixdorf Recall Study при исследовании лиц без ИБС распространенность кальцификации низкой (100), промежуточной (100–300) и высокой (более 400) выраженности составила соответственно 73, 17 и 10 %. Относительный риск (отношение частоты событий в 75-м перцентиле к таковой в 25-м перцентиле) на протяжении 5 лет был равен 11,1 у мужчин и 3,2 – у женщин [24].

В ряде проспективных исследований показана предсказательная ценность индекса кальцификации, определенного на основе учета исходов, на уровне 12–15 % у лиц с низким риском, 52–66 % – у лиц с промежуточным и 34–36 % – у лиц с высоким риском, что свидетельствует о явном преимуществе учета индекса кальцификации по сравнению с балльной оценкой по Фремингемской балльной оценке.

Показатели нагрузочного тестирования у бессимптомных пациентов тесно коррелировали с выраженностью кальцификации. Положительный результат тестирования составил соответ-

ственно 1,3; 11,3 и 35,2 % при выраженности кальцификации менее 1, от 100 до 400 и более 400; в последней группе выраженность этих нарушений была угрожающей.

На основании накопленных к настоящему времени данных КВА представляется как наиболее сильный предиктор кардиальных явлений у бессимптомных пациентов, особенно в когорте промежуточного риска. В последующих динамических исследованиях установлено, что возрастание кальцификации сочетается как с ухудшением прогноза, так и с увеличением риска развития инсульта и застойной сердечной недостаточности (СН).

В популяционных исследованиях, как ретроспективных, так и проспективных, прогностическая значимость КВА резко превышала значимость всех факторов риска как отдельно, так и в их сочетании. В исследовании MESA (The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) продолжительностью от 3,8 до 14,5 года были включены 6814 пациентов. По сравнению с пациентами, имеющими нулевую степень кальцификации, риск развития острых коронарных событий составил 7,73 при выраженности кальцификации от 101 до 300 и 9,67 – при выраженности, превышающей 300. В 4 этнических или расовых группах удвоение выраженности кальцификации сопровождалось возрастанием риска коронарных явлений на 18–39 %.

У 4544 бессимптомных пациентов с помощью компьютерной томографии определяли прогностическую значимость кальцификации сосудов в различных областях. Кальцификация сонных артерий установлена у 32,2 % лиц, коронарных – у 55,8 %, грудной и брюшной аорты – соответственно у 38,2 и 54,8 %, подвздошных артерий – у 50,2 %. На протяжении 7,8 года наблюдения отмечено 163 летальных исхода, и риск их развития при кальцификации грудной аорты был равен 2,1, сонных артерий – 1,6, подвздошных артерий – 1,67, тогда как при КВА он достигал 3,4 [43].

В группе 2232 лиц при 5-летнем наблюдении риск коронарных явлений на фоне кальцификации выраженностью более 400 составил 5,36. Частота летальных исходов от всех причин среди 44 052 бессимптомных пациентов на 1000 пациенто-лет равнялась 0,87 – при нулевой кальцификации, 1,92 – при выраженности 1–10 и достигла 17,46 при выраженности кальцификации более 10.

На этом основании в эпидемиологических исследованиях при сравнении данных исследования бессимптомных лиц одного возраста, пола и этничности предложено рассматривать лиц с выраженностью кальцификации, превышающей 75-й перцентиль, как лиц с преждевременным атеросклерозом и высоким риском развития коронарных явлений, независимо от наличия традиционных факторов риска.

КВА является также независимым фактором развития острых явлений, и некальцифицированные АБ были обнаружены не более чем у 5 % больных с острым коронарным синдромом как в молодой, так и более возрастной популяциях. В недавно опубликованном метаанализе только у 2 (1,1 %) из 183 пациентов с острым коронарным синдромом установлено наличие АБ с нулевой выраженностью кальцификации.

Результаты исследований исходов у лиц с ИБС свидетельствуют также о том, что прогрессирование КВА сочетается со статистически значимым ухудшением прогноза. Так, при исследовании 813 бессимптомных пациентов в течение 2,1 года отмечено 45 случаев ИМ. Возрастание выраженности кальцификации отмечено у 47 % пациентов с развившимся ИМ и у 26 % – без него.

Прогрессирование кальцификации более чем на 15 % в год среди 4609 лиц, которым проводилась первичная профилактика, сочеталось с неблагоприятным прогнозом и возрастанием частоты летальности от всех причин в течение 3,1 года в 3 раза, что свидетельствовало об образовании новых АБ и неадекватности лечения. Напротив, прогрессирование КВА менее чем на 15 % в год у исследованных 495 бессимптомных пациентов, принимающих терапию статинами, сочеталось с мягким прогнозом, независимо от исходного уровня кальцификации, что являлось свидетельством стабилизации атеросклеротического процесса [30]. В популяции 495 бессимптомных пациентов, принимающих терапию статинами на протяжении 3,2 года, отмечен 41 случай развития ИМ. В обеих группах был практически равный уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) – 120 мг/дл, однако в первой группе значительно преобладала годовая интенсивность прогрессирования кальцификации (42 по сравнению с 17 %).

Хотя выраженность кальцификации аорты и венечных артерий являются независимым пре-

диктором кардиоваскулярной летальности, влияние поражения этих двух сосудистых областей на прогноз существенно отличается, и кальцификация брюшной аорты в значительно большей степени, чем КВА, сочетается с летальностью от всех причин.

В настоящее время для оценки значимости отдельных факторов в кардиоваскулярном прогнозе применяется интегральный реклассификационный индекс (ИРИ), который определяется на основании исходов при учете новых биомаркеров по сравнению с традиционными факторами риска. В трех проспективных популяционных исследованиях процент пациентов с ИРИ, установленный по выраженности КВА, составил в среднем по всей популяции 19–25 %, в группе низкого риска – 1,6–15 %, промежуточного риска – 52,0–65,6 %, высокого риска – 34,0–35,8 %, что отражает высокую значимость учета индекса кальцификации в уточнении прогноза.

В группе лиц с промежуточным риском значение ИРИ по КВА (66 %) значительно превосходило значение эндотелийзависимого расслабления плечевой артерии (2,4 %), лодыжечно-плечевого индекса (3,6 %), высокочувствительного С-РП (7,9 %), ТКИМ (10,2 %), семейный анамнез ранней ИБС (16 %).

Показано, что ИРИ как отдельных биомаркеров крови, включая ИЛ-8, миелопероксидазу, натрийуретический пептид типа В, так и их сочетания, не увеличивал прогностическую значимость Фремингемской балльной оценки (0,75 по сравнению с 0,73), тогда как учет ИРИ по КВА повысил ее до 0,84. Учет ИРИ комбинации биомаркеров не отражался и на значимости сочетания индекса Фремингемской балльной оценки и выраженности КВА.

Оценка выраженности КВА позволяет прогнозировать развитие СН. Так, у 1897 бессимптомных пациентов, прослеженных в Роттердамском исследовании в течение 6,8 года, риск ее развития возрастал по мере увеличения выраженности кальцификации и достигал пика (4,1) в группе с тяжестью кальцификации, превышающей 400, а ИРИ порядка 34 % являлся предиктором развития СН в большей степени, чем стандартные прогностические маркеры. Выраженность КВА может использоваться также в дифференциальной диагностике ишемической и неишемической кардиомиопатии, и у 120 пациентов с застойной СН наличие кальцификации сочета-

лось с чувствительностью 99 % относительно ишемической природы кардиомиопатии.

В двух крупных проспективных исследованиях показана также предсказательная значимость КВА относительно развития инсульта. В Heinz Nixdorf Recall Study, в котором наблюдались 4180 бессимптомных пациентов в возрасте 45–75 лет в течение 8,6 года, среднее значение индекса кальцификации составило 105 у лиц, у которых развился инсульт, по сравнению с 11 у тех, у которых инсульт не развился. В исследовании MESA на протяжении 9,5 года частота инсульта среди 6779 лиц увеличилась от 2 до 6,9 % при возрастании выраженности кальцификации от 0 до более 400 [50].

Данные свидетельствуют также об особой значимости кальцификации в неблагоприятном прогнозе у лиц с СД. При исследовании 5662 пациентов на протяжении 4,9 года частота коронарных событий у лиц с метаболическим синдромом во 2-м и 3-м тертилях выраженности кальцификации по сравнению с 1-м тертилем составила 2,3 и 4,1, тогда как при СД эти цифры были большими в 2 раза (MESA study).

Прогрессирование кальцификации интенсивностью более 30 % сочеталось среди 296 бессимптомных пациентов с СД с выживаемостью на протяжении 56 месяцев на уровне 79,6 по сравнению с 90,6 % среди 300 пациентов без СД.

Применение статинов в ряде исследований сочеталось с более интенсивным прогрессированием кальцификации, и в одном из них выраженность кальцификации венечных артерий возросла от 12 до 56 на протяжении 2 лет интенсивной липидснижающей терапии, несмотря на полную нормализацию уровня липидов. Это интерпретировалось как постепенное превращение некальцифицированных АБ в кальцифицированные. Однако более выраженное прогрессирование кальцификации сочеталось с возрастанием частоты коронарных явлений, что ставит эту теорию под сомнение и означает недостаточную антиатерогенную эффективность статинов.

В ряде крупных популяционных исследований сопоставлена прогностическая значимость Фремингемской балльной оценки и наличия кальцификации в диагностике субклинического атеросклероза. Атеросклероз устанавливался в правой и левой сонных артериях, брюшной аорте, правой и левой подвздошных артериях по

наличию АБ, в венечных сосудах – по наличию кальцификации. Исследуемые распределялись соответственно категориям риска – низкий (10 %), промежуточный (10–20 %) и высокий (20 %). Полученные данные свидетельствовали, что субклинический атеросклероз отсутствовал только у 42 % лиц с низким риском по Фремингемской балльной оценке, установлен у 52 % пациентов с низким риском, у 86 % – с промежуточным и у 95 % – с высоким риском. На этом основании сделано заключение о высокой распространенности субклинического атеросклероза в когорте лиц с низким риском, и примерно половина из этих лиц классифицируется как имеющая промежуточную или генерализованную форму процесса [39].

Особенно наглядно недостатки традиционных принципов оценки наличия субклинического атеросклероза проявляются при выявлении критериев для назначения статинотерапии. Она не рекомендуется пациентам с низким риском, хотя у 56 % из них есть субклинический атеросклероз, рассматривается индивидуально у пациентов со средним риском, из которых 79 % характеризуются наличием субклинического атеросклероза, и показана только пациентам с высоким риском.

Одновременное исследование ряда сосудистых областей при субклиническом атеросклерозе позволило установить значительное возрастание морбидности и летальности в условиях многососудистого поражения [5]. При 3-летнем наблюдении риск развития ИМ, инсульта или кардиальной летальности составлял 25,5 % у лиц с поражением сосудов в одной области и 40,5 % – при поражении в ряде сосудистых областей, а у пациентов с сочетанием поражения коронарных и периферических артерий риск возрастал вдвое. При этом тяжесть поражения венечных артерий не являлась предиктором будущих событий, и у 2/3 пациентов с острым коронарным синдромом выраженность стеноза не превышала 50 % [28].

О генерализованном характере сосудистого поражения при атеросклерозе свидетельствуют также данные о том, что ИБС является ведущей причиной смерти у лиц, выживших после инсульта, и риск его развития ИМ у лиц с бессимптомным стенозом сонных артерий выше, чем риск инсульта.

В исследовании PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis), включавшем 4184

бессимптомных пациентов в возрасте 40–54 лет, определялись выраженность атеросклеротического поражения сонной артерии, брюшной аорты и подвздошных артерий, а также проспективная значимость КВА в выявлении лиц с высоким риском. По выраженности субклинический атеросклероз классифицировался как фокальный (поражение в одной зоне), промежуточный (2–3 зоны) или генерализованный (4–6 зон).

Среди пациентов с низким 10-летним риском по Фремингемской балльной оценке наличие субклинического атеросклероза установлено у 63 % исследованных, промежуточная или генерализованная его форма – у 41 %. Распространенность АБ была наибольшей в илеофemorальной зоне (44 %), в сонных артериях (31 %) и аорте (25 %), тогда как КВА была установлена только в 18 % случаев.

При оценке 30-летнего риска 83 % лиц с высоким риском характеризовались наличием субклинического атеросклероза, который у 66 % классифицировался как промежуточный или генерализованный (рис. 1) [19].

В исследовании MESA получены аналогичные данные, что позволило сделать следующие выводы: а) субклинический атеросклероз

характеризуется высокой распространенностью среди бессимптомных лиц среднего возраста; б) на ранних стадиях атеросклероз поражает, прежде всего, сосуды илеофemorальной области; в) у большинства лиц, классифицированных по традиционной шкале как лица с высоким риском, обнаруживается субклинический атеросклероз, но он также обнаруживается примерно у 60 % лиц с низким риском и у 30 % – в промежуточной или генерализованной форме.

Среди лиц с отсутствием КВА почти у 60 % обнаружены АБ в других областях, то есть даже низкий риск и отсутствие КВА не означают отсутствия атеросклеротического процесса. У этих лиц только ультразвуковое исследование одновременно в ряде областей позволяет выявить лиц с повышенным риском развития коронарных явлений, которым показаны превентивные вмешательства.

Генерализованный характер атеросклеротического сосудистого поражения подтвержден результатами аутопсии 111 лиц, у 86 % из которых смерть наступила от некардиальных причин. Увеличение ТКИМ отмечено одновременно в сонных, коронарных, цереброваскулярных и

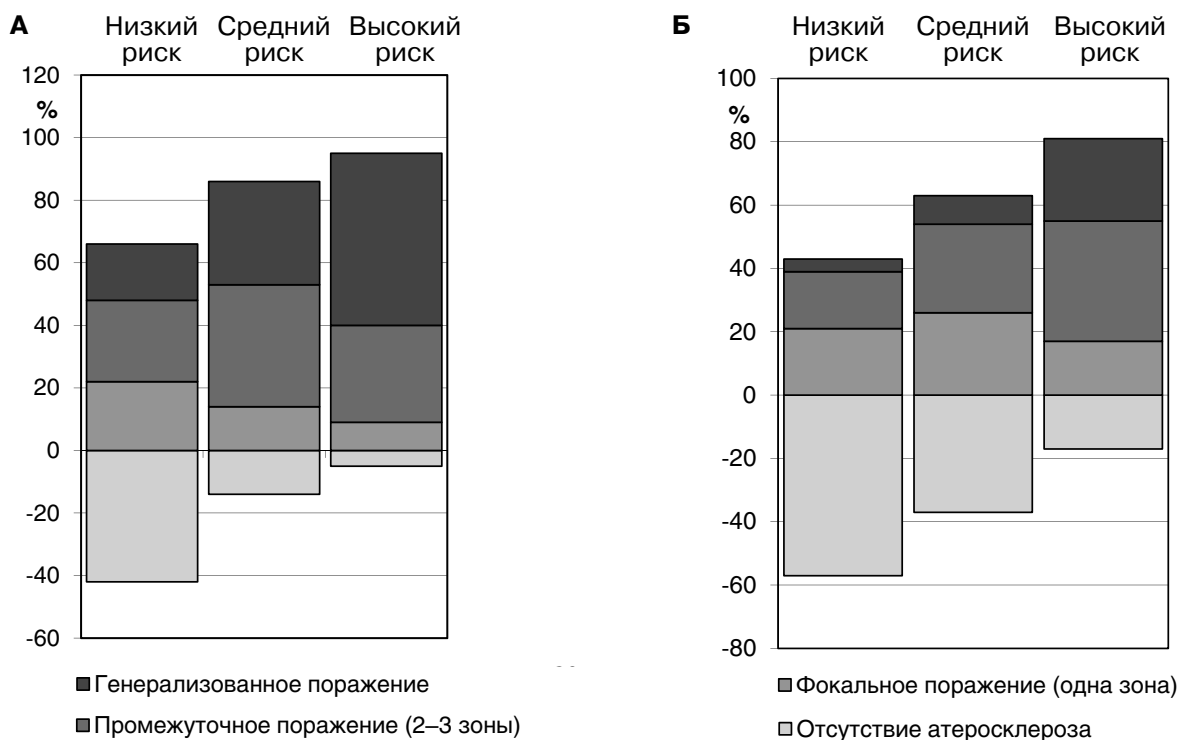


Рис. 1. Распространенность субклинического атеросклероза соответственно категориям Фремингемской балльной оценки 10-летнего (А) и 30-летнего риска (Б) [39].

подвздошных артериях, грудной и брюшной аорте. Наличие и выраженность некротического ядра в стенке исследованных артерий возрастали в соответствии с увеличением ТКИМ сонных артерий. Более того, одним из проявлений системного характера атеросклероза было сочетание поражения венечных сосудов со стенозом аортального клапана [25].

Гипотеза о генерализованном характере сосудистого поражения при атеросклерозе еще требует дальнейшего подтверждения, однако уже в настоящее время многие исследователи полагают, что мультитерриториальное ультразвуковое исследование является необходимым для диагностики атеросклероза на ранних стадиях развития, особенно в молодом возрасте, даже в отсутствие признаков КВА и биохимических маркеров атеросклероза.

Подтверждением этому являются результаты исследования CAFES-CAVE (Carotid-Femoral Ultrasound Morphology and Cardiovascular Events), в котором показано, что результаты сканирования только сонных или только бедренных артерий дают на 13–15 % заниженные данные прогноза при 10-летнем наблюдении по

сравнению с одновременным исследованием обеих сосудистых областей [7].

Помимо этого, необходимо учитывать, что в диагностике субклинического атеросклероза особое значение имеет исследование артериальных сосудов илеофemorального бассейна, поражение которых является важнейшим и ранним проявлением генерализованного сосудистого поражения. У лиц среднего возраста с низким риском в 82 % случаев обнаружен атеросклероз подвздошных артерий при нулевом значении КВА (рис. 2). Поэтому популяционное исследование периферических артерий является эффективным средством выявления атеросклероза на ранних стадиях развития, но пока еще исследованию этого бассейна традиционно уделяется значительно меньше внимания, чем исследованию сонных или венечных артерий.

Механизмы сосудистой кальцификации

Сосудистую кальцификацию традиционно рассматривали как следствие пассивного отложения кальция в некротизированные сосудистые гладкомышечные клетки (ГМК). Однако результаты последних исследований свидетель-

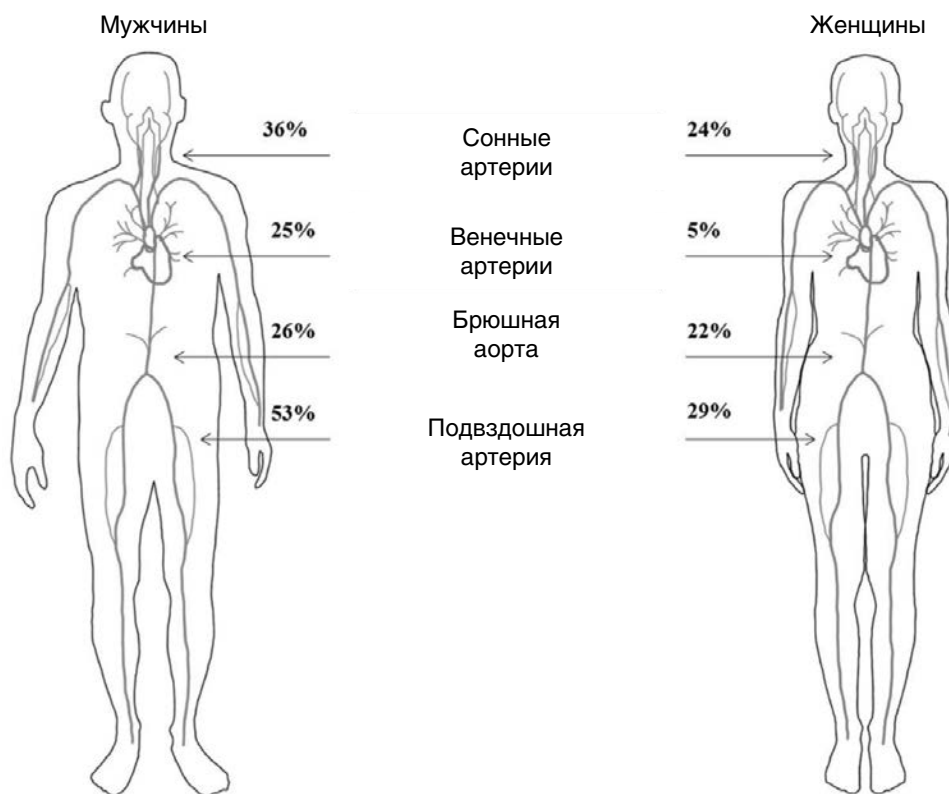


Рис. 2. Распространенность субклинического атеросклероза в отдельных сосудистых областях у мужчин и женщин.

ствуют о том, что этот процесс является тонко регулируемым и основан на фенотипическом переключении сосудистых клеток в остеобластические [2].

В популяционных исследованиях последних лет показано, что КВА, особенно в молодом возрасте, более часто и в более выраженной форме отмечается у пациентов с заболеваниями, которые сочетаются с воспалением. В то же время воспаление относится к числу важнейших патогенетических механизмов атеросклероза, и на этом основании было высказано предположение, что причиной сосудистой кальцификации является наличие активного воспалительного процесса.

Однако наличие связи между системным воспалением и КВА как маркера субклинического атеросклероза и предиктора явлений ИБС не является абсолютно достоверным. Так, в исследовании с участием 906 пациентов не выявлено статистически значимой зависимости между сосудистой кальцификацией и наиболее универсальными маркерами воспаления (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), С-РП, лептин, адипонектин). Более того, у женщин повышенная распространенность кальцификации сочеталась с увеличенным содержанием адипонектина в сыворотке крови, тогда как между уровнем лептина и выраженностью кальцификации отмечена обратная зависимость. Эти данные рассматривали как доказательство того, что КВА не связана с наличием системного воспаления, индуцированного ожирением [38].

В метаанализе 12 исследований связь между маркерами воспаления (С-РП, MMP-9, MCP-1, Lp-PLA2, интерлейкин-6, ФНО- α , bFGF) и сосудистой кальцификацией была слабой и полностью утрачивалась после учета индекса массы тела и традиционных факторов сердечно-сосудистого риска [23].

В то же время проведенные в последнее время фундаментальные исследования позволили установить зависимость между сосудистой кальцификацией и локальным воспалением в сосудистой стенке. Показано, что в зоне атеросклеротического поражения ГМК и миофибробластоподобные клетки под действием компонентов оксидативного стресса и медиаторов воспаления претерпевают остеогенную модификацию [26] и приобретают способность экспрессировать остеогенные белки, включая щелочную фосфатазу, остеокальцин, остеопонтин,

костный морфогенный белок (КМБ), коллаген I и II типов [15]. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, находящихся на диете западного типа, отмечено закономерное развитие кальциноза артерий и клапанов сердца, причиной чего явилось воспаление низкой градации.

Показано, что ФНО- α *in vitro* стимулирует минерализацию клеток аорты [47], и этот эффект у мышей с СД с отсутствием рецепторов ЛПНП устранялся инфликсимабом (моноклональными антителами к ФНО- α) в отсутствие изменений липидного профиля и содержания глюкозы натощак, но на фоне угнетения оксидативного стресса и снижения уровня 8-изопростапанов в сыворотке крови [2].

Недавно показано, что атеросклеротическая минерализация сочетается с воспалением на самых ранних стадиях [3]. Предполагают, что кальцификация может быть первичным звеном, тогда как атеросклероз на фоне кальцификации имеет вторичный характер. Причиной его развития является воспаление в сосудистой стенке в результате активации моноцитов, фагоцитирующих кристаллы гидроксипатита, с последующей продукцией провоспалительных медиаторов [34].

Первые факты, подтверждающие первичную роль воспаления в патогенезе сосудистой кальцификации, были получены на мышах с отсутствием белка остеопротегерина. У них отмечено развитие выраженного воспаления в сочетании с медианной и интимальной кальцификацией артерий и выраженным остеопорозом в результате интенсивного образования остеокластов в костной ткани. У мышей с отсутствием апоЕ угнетение экспрессии остеопротегерина сочеталось со значительным возрастанием выраженности сосудистого поражения с увеличением размера зон кальцификации и накоплением кальция в стенке аорты [8]. Остеопротегерин функционирует как антагонист ядерного фактора транскрипции – κ B (NF- κ B), активация которого приводит к дифференциации предшественников моноцитов в остеокласты [12]. Параллельно NF- κ B активирует экспрессию КМБ в ГМК сосудистой стенки, способствуя их остеогенной дифференциации. Показано, что уровень остеопротегерина в сыворотке крови повышен у пациентов с СД и у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, являясь сигналом отрицательной обратной связи и предупреждая избыточный эффект активации NF- κ B [46].

При кальцификации сосудов на фоне атеросклероза отмечено выраженное усиление экспрессии КМБ в эндотелии, ГМК сосудов и субинтимальных макрофагах. Наличие КМБ показано в АБ, и его экспрессия возрастает под действием ФНО- α , перекиси водорода, высокого внутрисосудистого давления, и обычно отмечается при СД, метаболическом синдроме, АГ [45].

Патогенетическая значимость КМБ отчетливо показана у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП. При их содержании на атерогенной диете применение ингибитора КМБ ограничивало повышение уровня ХС ЛПНП на 35 %, предупреждало возрастание сосудистого воспаления, остеогенной активности, кальцификации и развитие атеромы. В культуре гепатоцитов применение ингибитора КМБ ослабляло секрецию апоВ-100, свидетельствуя том, что КМБ не только определяет остеогенную активность, но и участвует в регуляции биосинтеза ЛПНП [45].

Процесс кальцификации ГМК регулируется более чем 20 морфогенными белками, которые относятся к семействам трансформирующего фактора роста β и ФНО- α . Остеогенное действие этих белков реализуется посредством их способности активировать NADPH-оксидазу с образованием активных форм кислорода, моноцитарного хемотаксического белка 1, циклооксигеназы 2-го типа, молекул межклеточной адгезии, активацией всей провоспалительной программы. Сосудистая кальцификация отмечается параллельно с обогащением крови лигандами КМБ, костно-специфических матриксных регуляторных протеинов и клетками фенотипа остеобластов и хондробластов, дифференциация которых сопряжена с КМБ [33].

Эндогенным ингибитором КМБ является матриксный Gla белок (MGP), который угнетает остеогенную дифференциацию и уменьшает сосудистое воспаление, кальцификацию и атеросклероз у мышей с отсутствием апоЕ [49]. Существенную роль в предупреждении сосудистой кальцификации играет фетуин – белок, продуцируемый печенью. Он связывается с фосфатом кальция и сохраняет его в растворимом состоянии. Показано, что воспаление сочетается со снижением уровня фетуина, чем способствует кальцификации сосудистой стенки. Однако недавно показано, что главным ингибитором сосудистой кальцификации является остеоопонтин, который интенсивно экспрессиру-

ется в почках и обнаруживается в моче в высоких концентрациях [44].

Характерно, что кальцификация аорты развивается даже при адекватной антиатеросклеротической терапии, включая аферез ЛПНП, применение статинов, эзетимиба и при существенной нормализации уровня ЛПНП. Показано отсутствие эффекта статинов в предупреждении кальцификации и стенозирования аортальных клапанов, и при наличии кальцификации липидоснижающая терапия оказывается малоэффективной [18].

Одним из важнейших медиаторов кальцификации, который сочетается как с системным воспалением, так и с атеросклерозом, является RAGE – мультилигандный рецептор продуктов гликоксидации. Об участии этого фактора в развитии сосудистой кальцификации косвенно свидетельствует тесная ее связь с СД, а также статистически значимая корреляция между интенсивностью КВА и содержанием глюкозы в крови натощак [42].

К числу наиболее важных лигандов RAGE относятся белки семейства S100/калгранулина, прежде всего – S100A12. Увеличенное его содержание в сыворотке крови у пациентов с СД, хроническим поражением почек, системной красной волчанкой, активным ревматоидным артритом сочетается с быстрым прогрессированием атеросклероза, развитием сосудистой кальцификации и возрастанием частоты сердечно-сосудистых явлений [32]. Помимо этого, противовоспалительное действие метотрексата у пациентов с РА возникало на фоне выраженного снижения уровня S100A12.

Основным источником S100/калгранулинов являются миелоидные клетки, и установлена прямая зависимость между экспрессией мРНК в циркулирующих моноцитах и содержанием белка S100A12 в сыворотке крови. В нормальных сосудистых ГМК экспрессия мРНК S100A12 не выявляется, но она индуцируется в ответ на повреждение эндотелия и действие липополисахаридов. В сердце у пациентов с ИБС осуществляется локальный синтез S100A12, что подтверждено выраженным градиентом его концентрации между аортой и коронарным синусом при проведении коронароангиографии [9].

S100A12 и другие соединения семейства S100/калгранулина участвуют в регуляции многих внутри- и внеклеточных процессов. Прежде

всего, они индуцируют трансформацию ГМК в клетки с низкой экспрессией сократительных белков, увеличенной способностью продуцировать кислородные радикалы, интерлейкин-6 и трансформирующий фактор роста β . Они также являются триггерами врожденного иммунного ответа, так как способны активировать специфические рецепторы мембраны воспалительных клеток, включая RAGE и TLR-4. Под действием S100A12 происходит высвобождение из тучных клеток гистамина и других цитокинов, включая ИЛ-6, MCP-1, и RAGE играют критическую роль в развитии этих эффектов.

У трансгенных мышей с целевой экспрессией S100A12 в ГМК отмечена коронарная и аортальная кальцификация с выраженностью, характерной для сочетания тяжелой гиперлипидемии и гипергликемии. При этом кальцификация сопровождается разрушением эластических волокон, появлением некротического ядра, внешним ремоделированием стенки.

Размер зоны поражения у трансгенных по S100A12 апоЕ-дефицитных мышей увеличен в 1,4 раза преимущественно за счет возрастания зоны кальцификации (45 по сравнению с 7 % в АБ венечных артерий и 18 45 по сравнению с 10 % – в АБ дуги аорты). В этих условиях значительно усиливается экспрессия в ГМК остеобластических генов и КМБ, и эта экспрессия предшествует сосудистой кальцификации [32].

Параллельно отмечается также возрастание содержания в плазме крови 8-изопростанов как маркера оксидативного стресса, который является одним из ведущих факторов остеобластической дифференциации ГМК и сосудистой кальцификации под действием S100A12. В основе развития оксидативного стресса в этих условиях лежит активация NADPH-оксидазы, и ее угнетение значительно ослабляло остеогенез в культуре ГМК.

Помимо этого, под действием S100A12 возникают условия, характерные для трансформации стабильного поражения в нестабильное, и в разрушенных атеросклеротических АБ венечных артерий при внезапной коронарной смерти закономерно отмечается гиперэкспрессия S100A12, особенно у лиц с СД [15]. Помимо того, транскрипционный анализ РНК, содержащихся в тромбоцитах, у пациентов с крупноочаговым ИМ позволил идентифицировать S100A8/9 как триггер атеротромбоза [11].

Приведенные данные свидетельствуют о том, что S100/калгранулины могут рассматриваться как терапевтические мишени. В настоящее время квинолин-3 – калгранулин, относящийся к классу карбоксамидов (quinoline-3-carboxamides), проходит 3-ю фазу испытаний как антиревматический препарат. Показано, что его применение приводит к частичной регрессии АБ у мышей с отсутствием апоЕ посредством подавления активации RAGE. Препарат ABR-215757 (Paquinimod), который используется в лечении системной красной волчанки, связывает S100A9 в мононуклеарах периферической крови, уменьшает выраженность активации TLR-4 и RAGE. Его применение у мышей с экспериментальным атеросклерозом сопровождалось снижением активности воспаления и уменьшением зоны поражения на 20 %; уменьшался также размер некротической зоны, выраженность кальцификации интимы и меди, увеличивалось содержание ГМК в покрышке АБ [37].

Другим возможным провоспалительным медиатором кальцификации воспалительной природы является недавно идентифицированная конвертаза пропротеина субтилизина кексина типа 9 (PCSK9).

PCSK9 – фермент-гидролаза, относится к семейству пропротеиновых конвертаз. PCSK9 синтезируется в печени, секретируется в кровоток, образует комплексы с рецепторами ЛПНП; после интернализации образовавшегося комплекса в клетку происходит разрушение рецептора [41]. Нарушение способности PCSK9 разрушать рецепторы ЛПНП приводит к возрастанию их экспрессии на поверхности гепатоцитов и снижению уровня ХС ЛПНП в крови, тогда как гиперэкспрессия PCSK9 сочетается с развитием тяжелой гиперхолестеринемии [27]. Печеночная экспрессия PCSK9 регулируется через инсулин- и стерол-связывающий протеин-1 [13].

PCSK9 играет важную роль в гомеостазе ХС и мутации его гена, которые нарушают связывание PCSK9 с рецепторами ЛПНП, приводят к увеличению эффективности их работы, к уменьшению концентрации ХС в крови и снижению риска развития ИМ. Поэтому PCSK9 является важной потенциальной мишенью для воздействий, направленных на снижение уровня ХС ЛПНП в крови [1]. В настоящее время в Европе уже зарегистрирован препарат эволюмаб (evolocumab), который представляет собой

моноклональные антитела – ингибиторы белка PCSK9. Препарат предназначен в первую очередь для пациентов с генетической предрасположенностью к повышению уровня ЛПНП и с непереносимостью статинов. В ряде исследований подтверждены эффективность и безопасность этого препарата, его способность снижать риск возникновения сердечно-сосудистых событий.

Первое исследование связи между уровнем PCSK9 в сыворотке крови и особенностями коронарных АБ, определенных с помощью внутрисосудистого ультразвукового исследования, было проведено с участием 28 лиц с острым коронарным синдромом после первичного эффективного чрескожного коронарного вмешательства. В группе лиц с более высоким уровнем PCSK9 (более 334,5 мкг/л) были показаны значительно больший размер области кальцификации в проксимальных отделах пораженных сосудов (0,14 по сравнению с 0,06 мм²), больший объем АБ и площадь области фибром (соответственно 42,8 по сравнению с 33,8 % и 8,47 по сравнению с 8,36 мм²), тогда как содержание различных биохимических факторов атерогенеза и медиаторов воспаления в крови не отличалось в группах. Сделано заключение, что наличие гетерогенной точечной кальцификации зоны поражения характерно для нестабильной АБ, а повышенный уровень PCSK9 может сочетаться с прогрессированием АБ и развитием ее нестабильности [48].

Сосудистая кальцификация закономерно возникает в условиях проатерогенных нарушений липидного обмена, однако связь между этими явлениями имеет сложный характер. Так, у обезьян содержание на диете с ХС вызывает развитие атеросклероза и кальцификацию сосудистой стенки. После перевода животных на нормальную диету отмечено уменьшение выраженности атеросклероза, но не кальцификации. У мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, находящихся на обычной диете, развиваются гиперхолестеринемия и кальцификация аорты. Однако при содержании нормальных мышей на атерогенной диете уровень ХС в плазме крови поднимается в такой же степени, как и у мышей с отсутствием рецепторов ЛПНП, но при этом кальцификация аорты не развивается. На этом основании была предложена гипотеза, в соответствии с которой белок рецепторов ЛПНП оказывает угнетающее влияние на остеогенные

сигнальные пути, процесс клеточной дифференциации и кальцификацию аорты независимо от уровня ХС ЛПНП в плазме крови [20].

Выводы

Балльная оценка сердечно-сосудистого риска, основанная на использовании традиционных его факторов, не обладает достаточной информативностью для диагностики субклинического атеросклероза, прогноза его прогрессирования и риска развития конечных кардиальных точек. Учет наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и прогноза его течения. Атеросклероз является генерализованным процессом, и одновременная визуализация сосудов в ряде бассейнов дает возможность детальной оценки его выраженности. Механизмы кальцификации могут являться мишенями для целенаправленных фармакологических вмешательств, воздействие на которые позволит в ближайшей перспективе существенно изменить характер развития и прогрессирования атеросклероза.

Конфликта интересов нет.

Все три автора работали над текстом статьи и одобрили ее окончательную версию.

Литература

1. Abifadel M., Rabès J.P., Boileau C., Varret M. After the LDL receptor and apolipoprotein B, autosomal dominant hypercholesterolemia reveals its third protagonist: PCSK9 // *Ann. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 68. – P. 138–146.
2. Adler N., Singh-Manoux A., Schwartz J. et al. Social status and health: A comparison of British civil servants in Whitehall-II with European- and African-Americans in CARDIA // *Social Science Medicine.* – 2008. – Vol. 66. – P. 1034–1045.
3. Aikawa E., Nahrendorf M., Figueiredo J.L. et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo // *Circulation.* – 2007. – Vol. 16. – P. 2841–2850.
4. Alexopoulos N., Raggi P. Calcification in atherosclerosis // *Nature Rev.* – 2009. – Vol. 6. – P. 681–688.
5. Arad Y., Goodman K.J., Roth M. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study // *JACC.* – 2005. – Vol. 46. – P. 158–165.
6. Baber U., Mehran R., Sartori S. et al. Prevalence, impact and predictive value of detecting subclinical coronary and carotid atherosclerosis in asymptomatic adults: the BiImage Study // *JACC.* – 2015. – Vol. 65. – P. 1065–1074.
7. Belcaro G., Nicolaidis A.N., Ramaswami G. et al. Carotid and femoral ultrasound morphology screening and cardiovascular events in low risk subjects: a 10-year follow-up study (the CAFES-CAVE study(1)) // *Atherosclerosis.* – 2001. – Vol. 156. – P. 379–387.

8. Bennett BJ, Scatena M, Kirk EA et al. Osteoprotegerin inactivation accelerates advanced atherosclerotic lesion progression and calcification in older ApoE/mice // *ATVB.*– 2006.– Vol. 26.– P. 2117–2124.
9. Bowman M.A.H, Gawdzik J., Bukhari U. et al. S100A12 in Vascular Smooth Muscle Accelerates Vascular Calcification in Apolipoprotein E–Null Mice by Activating an Osteogenic Gene Regulatory Program // *ATVB.*– 2011.– Vol. 31.– P. 337–344.
10. Calcagno C., Mulder W.J.M., Nahrendorf M., Fayad Z.A. Systems Biology and Noninvasive Imaging of Atherosclerosis // *NMR BIOMED.*– 2015.– Vol. 28.– P. 1304–1314.
11. Chen Z., Croce K., Sakuma M. Platelet expression profiling and clinical validation of myeloid-related protein-14 as a novel determinant of cardiovascular events // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 2278–2284.
12. Cohen M.M. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates // *Am. J. Med. Genet.*– 2006.– Vol. 140.– P. 2646–2706.
13. Costet P, Carriou B., Lambert G. et al. Hepatic expression PCSK9 is regulated by nutritional status via insulin and sterol regulatory element-binding protein 1c // *J. Biol. Chem.*– 2008.– Vol. 281.– P. 6211–6218.
14. Derwall M., Malhotra R., Lai C.S. et al. Inhibition of Bone Morphogenetic Protein Signaling Reduces Vascular Calcification and Atherosclerosis // *ATVB.*– 2012.– Vol. 32.– P. 613–622.
15. Ding H.T., Wang C.G., Zhang T.L., Wang K. Fibronectin enhances in vitro vascular calcification by promoting osteoblastic differentiation of vascular smooth muscle cells via ERK pathway // *J. Cell. Biochem.*– 2006.– Vol. 99.– P. 1343–1352.
16. Döring Y, Noels H., Weber C. The Use of High-Throughput Technologies to Investigate Vascular Inflammation and Atherosclerosis // *ATVB.*– 2001.– Vol. 32.– P. 182–195.
17. Erbel R., Lehmann N., Möhlenkamp S. et al. Subclinical coronary atherosclerosis predicts cardiovascular risk in different stages of hypertension. Result of the Heinz Nixdorf Recall Study // *Hypertens.*– 2012.– Vol. 59.– P. 44–53.
18. Fantus D., Awan Z., Seidah N.G., Genest J. Aortic calcification: Novel insights from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 226.– P. 9–15.
19. Fernández-Friera L., Peñalvo J.L., Fernández-Ortiz A. et al. Prevalence, Vascular Distribution, and Multiterritorial Extent of Subclinical Atherosclerosis in a Middle-Aged Cohort. The PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) Study // *Circulation.*– 2015.– Vol. 131.– P. 2104–2113.
20. Fujino T.H., Asabab M.J., Kang Y. et al. Low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5) is essential for normal cholesterol metabolism and glucose-induced insulin secretion // *PNAS.*– 2003.– Vol. 100.– P. 229–234.
21. Gibson A.O., Blaha M.J., Arnan M.K. et al. Coronary artery calcium and incident cerebrovascular events in an asymptomatic cohort: the MESA study // *JACC: Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 7.– P. 1108–1115.
22. Grossman C., Shemesh J., Dovrish Z. et al. Coronary Artery Calcification Is Associated With the Development of Hypertension // *Am. J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 26.– P. 13–19.
23. Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 17.– P. 1–7.
24. Hecht H.S. Coronary Artery Calcium Scanning. Past, Present, and Future // *JACC: Cardiovascular. Imaging.*– 2015.– Vol. 8.– P. 579–596.
25. Iwakiri T., Yano Y., Sato Y. et al. Usefulness of carotid intima-media thickness measurement as an indicator of generalized atherosclerosis: Findings from autopsy analysis // *Atherosclerosis.*– 2012.– Vol. 225.– P. 359–362.
26. Johnson R.C., Leopold J.A., Loscalzo J. Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implications // *Circ. Res.*– 2006.– Vol. 99.– P. 1044–1059.
27. Lambert G. Unravelling the functional significance of PCSK9 // *Curr. Opin. Lipidol.*– 2007.– Vol. 8.– P. 304–309.
28. Lewis J.R., Schousboe J.T., Lim W.H. et al. Abdominal Aortic Calcification Identified on Lateral Spine Images From Bone Densitometers Are a Marker of Generalized Atherosclerosis in Elderly Women // *ATVB.*– 2016.– Vol. 36.– P. 166–173.
29. Mahabadi A.A., Möhlenkamp S., Moebus S. et al.; Heinz Nixdorf Investigator Group. The Heinz Nixdorf Recall study and its potential impact on the adoption of atherosclerosis imaging in European primary prevention guidelines // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2011.– Vol. 13.– P. 367–372.
30. Martin S.S., Blaha M.J., Blankstein R. et al. Dyslipidemia, coronary artery calcium, and incident atherosclerotic cardiovascular disease: implications for statin therapy from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 77–86.
31. Mayr M., Zampetaki A., Wilen P. et al. MicroRNAs within the continuum of postgenomics biomarkers discovery // *ATVB.*– 2013.– Vol. 33.– P. 206–214.
32. Mori Y., Kosaki A., Kishimoto N. et al. Increased plasma S100A12 (EN-RAGE) levels in hemodialysis patients with atherosclerosis // *Am. J. Nephrol.*– 2009.– Vol. 29.– P. 18–24.
33. Muteliefu G., Enomoto A., Jiang P. et al. Indoxyl sulphate induces oxidative stress and the expression of osteoblast-specific proteins in vascular smooth muscle cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*– 2009.– Vol. 24.– P. 2051–2058.
34. Nadra I., Mason J.C., Philippidis P. et al. Proinflammatory activation of macrophages by basic calcium phosphate crystals via protein kinase C and MAP kinase pathways: a vicious cycle of inflammation and arterial calcification? // *Circ. Res.*– 2005.– Vol. 96.– P. 1248–1256.
35. Naoumova R.P., Tosi I., Patel D. et al. Severe hypercholesterolemia in four British families with the D374Y mutation in the PCSK9 gene: long-term follow-up and treatment response // *ATVB.*– 2005.– Vol. 25.– P. 2654–2660.
36. Nonin S., Iwata S., Sugioka K. et al. Plaque Surface Irregularity and Calcification Length Within Carotid Plaque Predict Secondary Events in Patients With Coronary Artery Disease // *Circulation.*– 2016.– Vol. 34.– P. 12796.
37. Oesterle A., Bowman M.A.H. S100A12 and the S100/Calgranulins. Emerging Biomarkers for Atherosclerosis and Possibly Therapeutic Targets // *ATVB.*– 2015.– Vol. 35.– P. 2496–2507.
38. Patel J., Rifai M.A., Ayers C. et al. Inflammation and Coronary Artery Calcification in South Asians: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) Study // *Circulation.*– 2016.– Vol. 134.– P. 17316.
39. Pencina M.J., D'Agostino R.B., Larson M.G. et al. Predicting the 30-year risk of cardiovascular disease: the Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 3078–3084.
40. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303.– P. 1610–1616.
41. Quian Y.W., Schmidt R.J., Zbang Y. et al. Secreted PCSK9 downregulates low density lipoprotein receptor through receptor-mediated endocytosis // *J. Lipid. Res.*– 2007.– Vol. 48.– P. 1488–1498.
42. Rutter M.K., Massaro J.M., Hoffmann U. et al. Fasting glucose, obesity, and coronary artery calcification in community-based people without diabetes // *Diabetes Care.*– 2012.– Vol. 35.– P. 1944–1950.
43. Santos R.D., Rumberger J.A., Budoff M.J. et al. Thoracic aorta calcification detected by electron beam tomography predicts all-cause mortality // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 209.– P. 131–135.
44. Scatena M., Liaw L., Giachelli C.M. Osteopontin. A Multifunctional Molecule Regulating Chronic Inflammation and Vascular Disease // *ATVB.*– 2007.– Vol. 27.– P. 2302–2309.
45. Shao J-S., Cheng S-L., Sadhu J., Towler D.A. Inflammation and the Osteogenic Regulation of Vascular Calcification. A Review and Perspective // *Hypertens.*– 2010.– Vol. 55.– P. 579–592.
46. Terekeci H.M., Senol M.G., Top C. et al. Plasma osteoprotegerin concentrations in type 2 diabetic patients and its association with neuropathy // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.*– 2009.– Vol. 117.– P. 119–123.

47. Tintut Y., Morony S., Demer L.L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo// *ATVB.*– 2004.– Vol. 24.– P. e6–e10.
48. Watanabe M., Hayashi F., Tokue M. et al. A Higher Levels of PCSK9 is Associated With Coronary Spotty Calcification in Patients With Acute Coronary Syndromes // *Circulation.*– 2016.– Vol. 34.– P. 20427.
49. Yao Y., Bennett B.J., Wang X. et al. Inhibition of bone morphogenetic proteins protects against atherosclerosis and vascular calcification // *Circ. Res.*– 2010.– Vol. 107.– P. 485–494.
50. Zavodni A.E., Wasserman B.A., McClelland R.L. et al. Carotid artery plaque morphology and composition in relation to incident cardiovascular events: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Radiology.*– 2014.– Vol. 271.– P. 381–389.

Надійшла 20.02.2017 р.

Судинна кальцифікація: значення в патогенезі, діагностиці, клінічному перебігу й прогнозуванні кінцевих точок атеросклерозу та ішемічної хвороби серця

Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Братусь

ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ

Проведено аналіз результатів сучасних клінічних та фундаментальних досліджень, присвячених проблемам діагностики доклінічного атеросклерозу, прогнозуванню його перебігу та ранньому визначенню ризику розвитку кінцевих кардіальних точок. Результати аналізу дозволяють зробити висновок, що в значній частині популяції середнього віку спостерігається безсимптомна доклінічна форма атеросклеротичного судинного ураження за відсутності традиційних чинників серцево-судинного ризику. Доведено, що кальцифікація судинної стінки належить до найважливіших та найбільш поширених патогенетичних механізмів розвитку атеросклерозу, найбільш ранніх та вірогідних його ознак. Крім того, атеросклероз є генералізованим процесом, і тому одночасна візуалізація судин у різних ділянках дозволяє значно підвищити точність його діагностики та визначення наслідків, особливо в поєднанні з урахуванням наявності та ступеня вираження судинної кальцифікації. Встановлені на цей час механізми кальцифікації можуть бути мішенню для фармакологічних впливів, що дозволить найближчим часом здійснити суттєвий вплив на характер прогресування атеросклерозу та загрозу розвитку його тяжких клінічних виявів.

Ключові слова: атеросклероз, ішемічна хвороба серця, кальцифікація, патогенез, субклінічні форми.

Vascular calcification: its meaning in pathogenesis, diagnosis, clinical course and prognosis of atherosclerosis and ischemic heart disease outcome

T.V. Talaieva, V.A. Shumakov, V.V. Bratus

National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

In the work we analyzed results of the contemporary clinical and fundamental research on the problem of subclinical atherosclerosis diagnosis, predicting of its clinical course and earlier definition of the cardiac endpoints. The results of this analysis allow to conclude that silent atherosclerotic vascular damage is present in the significant part of the middle age population in absence of the traditional cardiovascular risk factors. The vascular calcification is one of the most important and prevalent mechanisms of atherosclerosis, the earliest and significant sign of its presence. Moreover, atherosclerosis is a generalized process. Simultaneous visualization of vessels in different vascular regions allows to improve significantly its diagnostic accuracy, especially in combination with defining existence and severity of vascular calcification. Mechanisms of atherosclerosis determined so far may be a target for medications slowing the progression of atherosclerosis and preventing clinical endpoints.

Key words: atherosclerosis, ischemic heart disease, calcification, pathogenesis, subclinical forms.

УДК 616.12-008.331.1+616.124.2-007.61:616.12-008.313+616.831-005.1

Ліве передсердя, фібриляція передсердь і ризик інсульту в пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка*

K. Wachtell¹, R.B. Devereux², P.A. Lyle³, P.M. Okin², E. Gerds⁴¹ Heart Center, Rigshospitalet, Копенгаген, Данія² Weill Cornell Medical College, Нью-Йорк, США³ Merck Research Laboratories, Північний Уельс, США⁴ Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Берген, Норвегія

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, функція лівого передсердя, розмір лівого передсердя

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніший вид серцевої аритмії, який негативно впливає на стан пацієнтів і спричиняє значне навантаження на систему охорони здоров'я. Поширеність ФП зростає з віком: майже 10 % осіб, які досягли 80 років, перенесли ФП [19]; для осіб, які досягли 94 років, цей показник зростає до 25 % [31]. Артеріальна гіпертензія є основною причиною ФП [19]. У пацієнтів з артеріальною гіпертензією ризик виникнення ФП підвищується через наявність гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ) [17]. У США стандартизована за віком поширеність збільшується зі старінням населення [31], а також через інші чинники, такі як зростання поширеності ожиріння [26] і підвищення виживання після інфаркту міокарда [19]. У період з 1996 до 2001 р. у США частота випадків госпіталізації з первинним діагнозом «фібриляція передсердь» зросла на 34 % [29]. ФП підвищує ризик розвитку інсульту близько в 5 разів [38]. Щорічні витрати на медичне обслуговування пацієнта з ФП можуть перевищувати щорічні витрати на медичне обслуговування середньостатистичного пацієнта більше ніж у 5 разів [39]. Цей огляд зв'язків між ФП і структурою та функцією лівого передсердя та ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією ЛШ значною мірою спирається на результати дослідження LIFE.

У дослідження LIFE було залучено 9193 пацієнтів віком 55–80 років (середній вік – 66 років) з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією ЛШ, які отримували антигіпертензивну терапію блокатором рецепторів ангіотензину (БРА) лозартаном (основна група) та β-адреноблокатором атенололом (група порівняння) у середньому протягом 4,8 року [4–6]. Інші антигіпертензивні препарати (за винятком БРА, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або β-адреноблокаторів) могли додаватися, якщо не вдавалося досягти цільового рівня артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст. Застосування гідрохлоротіазиду було поширеним і порівняним у групах лікування (вводили протягом 72 і 70 % загального періоду подальшого спостереження у відповідно групах лозартану й атенололу; середня доза в обох групах становила 20 мг) [2]. Терапія лозартаном була більш ефективною, ніж терапія атенололом, щодо зменшення ризику виникнення комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт) – результат, який був значною мірою обумовлений зниженням ризику інсульту [6, 21]. Серед 9193 пацієнтів, залучених у дослідження LIFE, 960 пацієнтів брали участь у проспективному ехокардіографічному субдослідженні, у межах якого процедуру ехокардіографії проводили на початковому етапі та щорічно протягом періоду

* Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease.– 2008.– Vol. 2(6).– P. 507–513. Скорочений виклад.

спостереження; ЕКГ реєстрували у всіх учасників LIFE на початковому етапі та щорічно під час дослідження.

Фібриляція передсердь

Фібриляція передсердь на вихідному етапі

Загалом у дослідження LIFE залучили 342 пацієнтів з ФП за даними початкової ЕКГ або з ФП чи тріпотінням передсердь у анамнезі за даними дослідника [36]. Ці пацієнти мали вищий вихідний рівень ризику (за такими параметрами, як вік, чоловіча стать, частота скорочень серця, індекс маси тіла, гіпертрофія ЛШ за даними ЕКГ, Фремінгемська шкала ризику, куріння, а також ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, захворювання периферичних судин, цукровий діабет та ізольована систолічна гіпертензія в анамнезі) і вищу загальну (разом у обох групах лікування) частоту виникнення подій порівняно з пацієнтами без ФП. У пацієнтів з ФП, залучених у дослідження LIFE (157 пацієнтів, рандомізованих у групу лозартану; 185 пацієнтів, рандомізованих у групу атенололу), терапія лозартаном була більш ефективною порівняно з терапією атенололом, зі значним зниженням ризику: на 42 % для первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт), на 42 % для серцево-судинної смерті і на 45 % для інсульту. Автори припустили, що переваги лозартану можуть пояснюватися взаємопов'язаним впливом лозартану на передсердя і гіпертрофію ЛШ, і дослідили це явище.

Уперше виявлена фібриляція передсердь

У дослідження LIFE залучено 8551 пацієнта без ФП на вихідному етапі [37]. На тлі однакового зниження артеріального тиску терапія лозартаном порівняно з терапією атенололом привела до значного зниження частоти випадків уперше виявленої ФП на 33 % ($n=150$ порівняно з $n=221$).

У групах хворих, у яких розвинулася вперше виявлена ФП під час терапії лозартаном або атенололом, частота досягнення подальшої первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт) була на 40 % нижчою в пацієнтів, які отримували терапію лозартаном ($P=0,03$), внаслідок зниження частоти виникнення інсульту на 51 % ($P=0,01$) і тенденції до зниження частоти інфаркту міокарда (9 порівняно з 19; $P=0,16$), без відмінностей щодо частоти випадків серцево-судинної смерті.

На противагу цьому, в пацієнтів з уперше виявленою ФП, які отримували терапію атенололом, порівняно з пацієнтами з уперше виявленою ФП, які отримували терапію лозартаном, ризик госпіталізації з приводу серцевої недостатності ($P=0,004$) був нижчим на 57 %, а також спостерігалася тенденція до меншої частоти випадків раптової смерті (2 у групі атенололу порівняно з 6 у групі лозартану; $P=0,07$).

Ліве передсердя

Розмір лівого передсердя

Збільшення розміру лівого передсердя часто виявляють при артеріальній гіпертензії; воно є маркером ризику серцево-судинних захворювань, особливо ФП та інсульту [1, 20, 33].

Діаметр лівого передсердя вимірювали на початковому етапі у 941 з 960 учасників ехокардіографічного субдослідження в межах дослідження LIFE [12]. Серед цих пацієнтів з гіпертрофією ЛШ за даними ЕКГ збільшений діаметр лівого передсердя реєстрували у 56 % жінок ($> 3,8$ см) і 38 % чоловіків ($> 4,2$ см). Збільшення лівого передсердя було пов'язано з масою ЛШ, ексцентричною геометрією ЛШ, індексом маси тіла, систолічним артеріальним тиском, віком, жіночою статтю, мітральною регургітацією і ФП.

У довгострокових проспективних рандомізованих дослідженнях антигіпертензивної терапії, що передували дослідженню LIFE, не відзначалося впливу розміру лівого передсердя на розвиток серцево-судинних подій. E. Gerds та співавтори оцінили вплив антигіпертензивної терапії лозартаном та атенололом на діаметр лівого передсердя і співвідношення між діаметром лівого передсердя та частотою серцево-судинних подій під час терапії у 881 учасника (41 % жінок) ехокардіографічного субдослідження у межах дослідження LIFE [13]. Під час подальшого спостереження зареєстровано 88 випадків досягнення первинної комбінованої кінцевої точки (серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда та інсульт). Вихідний діаметр лівого передсердя, визначений за висотою, з поправкою на значущі ефекти за Фремінгемською шкалою ризику, та ФП у анамнезі були предиктором розвитку серцево-судинних подій (відношення ризиків 1,98; $P=0,042$). Більш значне зменшення діаметра лівого передсердя під час періоду спостереження було пов'язане з більш значним зменшенням гіпертрофії ЛШ, відсутністю вперше виявленої ФП або мітральної регургітації під

час спостереження, а також з терапією лозартаном, з поправкою на вихідний діаметр лівого передсердя, визначений за висотою.

Проте зменшення діаметра лівого передсердя під час терапії, як предиктора серцево-судинних подій протягом періоду спостереження, залежало від регресу гіпертрофії ЛШ. За даними E. Gerdtts та співавторів, незважаючи на зниження артеріального тиску і регрес гіпертрофії ЛШ, діаметр лівого передсердя знову збільшувався через 3–4 роки терапії в межах дослідження LIFE, ймовірно, відображаючи старіння учасників, збільшення частоти випадків мітральної регургітації, а також випадків інфаркту міокарда та інших серцево-судинних подій у динаміці [13].

Незважаючи на однакове зниження артеріального тиску в групах терапії лозартаном і атенололом, зменшення діаметра лівого передсердя було більш значним у групі лозартану (на $0,19 \pm 0,50$) порівняно з $(0,06 \pm 0,58)$ см, з урахуванням змін артеріального тиску та індексу маси тіла під час терапії [13]. Тому дослідники LIFE припустили, що сприятливий ефект лозартану на інсульт [6, 21] і уперше виявлену ФП [37] у межах основного дослідження LIFE був частково пов'язаний зі зменшенням розміру лівого передсердя.

Лівий шлуночок

Гіпертрофія ЛШ пов'язана зі збільшенням частоти випадків ФП [19]. У дослідженні LIFE лозартан сприяв регресу гіпертрофії ЛШ краще, ніж атенолол [9, 27], що паралельно супроводжувалося більш значним зменшенням розміру лівого передсердя в пацієнтів, які отримували терапію лозартаном [13].

За даними P.M. Okin та співавторів, менш виражені електрокардіографічні ознаки гіпертрофії ЛШ (нижчий Корнельський добуток) під час лікування в межах дослідження LIFE були пов'язані зі зниженням на 17 % частоти випадків уперше виявленої ФП, незалежно від зниження рівня артеріального тиску і типу терапії. Це дає підстави вважати, що антигіпертензивна терапія, спрямована на регрес або профілактику електрокардіографічних ознак гіпертрофії ЛШ, може знизити частоту випадків ФП [28].

Ниркові чинники

У межах дослідження LIFE також виявлені кілька інших чинників, що сприяють розвитку

ФП. Мікро- та макроальбумінурія є незалежними предикторами серцево-судинних захворювань у деяких популяціях, а лозартан зменшує альбумінурію [18]. Проведено оцінку зв'язку мікро- ($3,5\text{--}35$ мг/ммоль) і макроальбумінурії (> 35 мг/ммоль) з уперше виявленою ФП [41]. Після коригування з урахуванням рандомізованої антигіпертензивної терапії та інших предикторів, макроальбумінурія визнано незалежним предиктором уперше виявленої ФП. Оскільки лозартан знижує рівень сечової кислоти в сироватці крові, що є унікальним у межах класу БРА, E. Zacks та співавтори провели оцінку співвідношення вмісту сечової кислоти в сироватці крові з уперше виявленою ФП [42]. Сечова кислота в сироватці крові виявилася сильним, досі невідомим, чинником ризику вперше виявленої ФП у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які отримували терапію, незалежно від впливу інших предикторів.

Механізми

Важлива роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) у патогенезі ФП, що відповідає сприятливому ефекту терапії лозартаном на цей вид аритмії в дослідженні LIFE, підтверджується численними клінічними даними. Метааналіз 11 досліджень у різних клінічних популяціях визначив середнє зниження частоти випадків ФП у пацієнтів, які отримували інгібітори АПФ або БРА, на 28 %, хоча більшість досліджень у цьому аналізі були плацебоконтрольованими, і залишається відкритою можливість того, що корисна дія могла бути частково опосередкована зниженням артеріального тиску за допомогою інгібіторів РААС [16]. Безпосередня підтримка блокади РААС міститься у звіті за результатами дослідження VALUE; відзначено, що в пацієнтів, рандомізованих у групу терапії валсартаном, порівняно з пацієнтами, рандомізованими в групу терапії амлодипіном, частота вперше виявленої ФП була нижчою на 16 %, хоча терапія БРА була пов'язана з менш значним зниженням артеріального тиску порівняно зі зниженням, якого вдалося досягти за рахунок альтернативної терапії блокаторами кальцію [30].

У меншому за масштабом дослідженні за участю пацієнтів з раніше діагностованою пароксизмальною ФП терапія лозартаном порівняно з амлодипіном, у комбінації з антиаритмічною терапією аміодароном, знижувала частоту реци-

дивів цього типу аритмії на 2/3, незважаючи на аналогічне зниження артеріального тиску [10].

Зниження частоти випадків уперше виявленої ФП і пов'язаних із нею подій при застосуванні лозартану та інших інгібіторів РААС може бути зумовлено значним впливом препарату на регрес гіпертрофії ЛШ у пацієнтів з артеріальною гіпертензією [13, 22, 28] та з дисфункцією ЛШ [14], з подальшим сприятливим впливом на ліве передсердя.

Кращий регрес гіпертрофії ЛШ при блокаді РААС своєю чергою може допомогти зменшити частоту випадків уперше виявленої або рецидивної ФП шляхом зменшення навантаження передсердь, розтягування, ішемії та інших стимулів ФП.

Крім того, дані свідчать про те, що блокада РААС викликає значне електричне ремоделювання передсердь. У дослідженні 20 собак із постійною ФП лікування БРА призводило до значного скорочення тривалості ФП [23]. Крім того, час проведення імпульсу від правого вухка передсердя до нижньої частини правого передсердя був також значно коротшим, ніж у контрольній групі. У тому ж дослідженні в групі, яка отримувала терапію РААС, під час автопсії спостерігали меншу вираженість інтерстиціального фіброзу порівняно з контрольною групою; це дозволяє припустити, що причиною змінених електрофізіологічних властивостей є структурне ремоделювання. В іншому дослідженні тривале застосування лозартану привело до збільшення щілиноподібних з'єднань у хом'яків із серцевою недостатністю [7]. Крім того, підвищилася швидкість проведення імпульсу, частково за рахунок збільшення щілиноподібних з'єднань і частково за рахунок зменшення ступеня вираження інтерстиціального фіброзу і структурного ремоделювання. І, нарешті, дані також свідчать про те, що поліморфізм генів, які кодують компоненти РААС, пов'язаний із неспадковою ФП [32].

Перспективи

ФП підвищує ризик розвитку інсульту приблизно в 5 разів [38]; деякі дані підтверджують порівняльний ризик інсульту при пароксизмальній і персистентній ФП [15] і значний ризик смерті навіть при ФП, що триває до 4 місяців [25]. Тому профілактика ФП все частіше стає клінічним пріоритетом.

Запропоновані механістичні зв'язки між гіпертрофією ЛШ, структурою і функцією лівого

передсердя, ФП та виникненням інсульту обґрунтовують вибір антигіпертензивної терапії, яка індукує регрес гіпертрофії ЛШ і зменшує дилатацію лівого передсердя. Дані свідчать про те, що препарати, які інгібують РААС, можуть мати первинні та вторинні профілактичні властивості як монотерапія або в комбінації з препаратами, що традиційно застосовуються для профілактики ФП, наприклад аміодароном [10, 35]. Крім того, в дослідженні ONTARGET [40] уперше виявлена ФП була вторинною кінцевою точкою. У групі, що отримувала терапію інгібітором АПФ, зареєстровано найбільшу кількість пацієнтів з уперше виявленою ФП (n=570), найменша кількість таких пацієнтів була в групі, яка отримувала комбінацію інгібітора АПФ і БРА (n=537), проміжна кількість таких пацієнтів була в групі, яка отримувала терапію БРА (n=550); зниження ризику на 4 і 3 %, відповідно порівняно з монотерапією інгібітором АПФ не мало статистичної значущості.

У зв'язку з отриманням нових даних (дослідження LIFE та інші джерела), чинні рекомендації щодо лікування та запобігання ФП визнають можливість блокування РААС для лікування ФП [11]. У рекомендаціях згадуються експериментальні та клінічні дослідження, які демонструють, що блокатори РААС мають здатність до зниження частоти виникнення ФП за допомогою різних потенційних механізмів (зниження тиску в передсерді, зменшення частоти передсердних екстрасистол, зменшення ступеня вираження фіброзу, зниження частоти рецидивів після кардіоверсії, зменшення сигнал-усередненої тривалості зубця Р), а також, вочевидь, до зменшення кількості спроб дефібриляції, необхідних для відновлення синусового ритму, зменшення кількості повторних госпіталізацій з приводу ФП, а також посилення підтримки синусового ритму, коли інгібітор АПФ застосовується одночасно з антиаритмічним засобом [11]. Проте в рекомендаціях щодо лікування та профілактики ФП також зазначається, що без проведення додаткових рандомізованих досліджень не можна рекомендувати застосування блокаторів РААС у повсякденній клінічній практиці з цією метою.

Незважаючи на те, що на сьогодні інструкції для медичного застосування інгібіторів АПФ або БРА не містять показань «для первинної або вторинної профілактики ФП», застосування цих засобів за затвердженими показаннями (наприклад, артеріальна гіпертензія, серцева недо-

статність, цукровий діабет 2-го типу і нефропатія) може забезпечити додаткову перевагу у вигляді зниження ризику ФП [10]. Відповідно до цієї концепції, у найновіших європейських рекомендаціях щодо лікування та профілактики артеріальної гіпертензії ФП вважається чинником ризику, а в офіційній заяві рекомендується лікування рецидивної ФП на тлі артеріальної гіпертензії інгібітором АПФ або БРА [24].

Хоча заслуговують на увагу додаткові дослідження з визначення ролі блокади РААС у підтримці синусового ритму в пацієнтів з ризиком розвитку або рецидиву ФП, ми вважаємо, що дані свідчать про те, що прогрес у зниженні рівня захворюваності на ФП та її згубних наслідків, зокрема інсульту, буде посилено за рахунок більш пильної уваги до оптимального лікування артеріальної гіпертензії з такими терапевтичними цілями, як зменшення гіпертрофії ЛШ, дилатації лівого передсердя, патологічного анатомічного й електричного ремоделювання лівого передсердя. Це також наводить на думку про те, що одного дня ліве передсердя перетвориться на мішень для лікування. Майбутні дослідження мають бути спрямовані на пошук конкретної відповіді на питання, чи потребують збільшення лівого передсердя і його дисфункція специфічної терапії, незалежно від того, чи страждає пацієнт на артеріальну гіпертензію або інші серцево-судинні захворювання.

Висновок

Перевага терапії лозартаном для зниження ризику виникнення інсульту в межах дослідження LIFE була пов'язана і потенційно зумовлена спектром дії БРА лозартану (наприклад, регрес гіпертрофії ЛШ, зменшення розміру лівого передсердя, частоти виникнення ФП, вмісту мозкового натрійуретичного пептиду, утворення тромбів / агрегації тромбоцитів та інші механізми) [8]. Хоча результати дослідження LIFE отримано в популяції, яка характеризувалася наявністю гіпертензивної гіпертрофії ЛШ, варто відзначити, що майже 8 млн дорослих у 15 країнах Європейського Союзу відповідають критеріям залучення до дослідження LIFE [2], у решті країн Європи і США таким критеріям відповідає аналогічна або більша кількість осіб, а в решті країн світу – навіть більші популяції з аналогічним артеріальним тиском і гіпертрофією ЛШ, причому за віком такі особи є молодшими або старшими за осіб, залучених у дослідження

LIFE. Диференціальні ефекти терапії, що блокує РААС, або інші майбутні методи впливу на ліве передсердя при артеріальній гіпертензії та інших серцево-судинних захворюваннях можуть мати важливе значення для запобігання ФП і таким чином знижувати ризик виникнення інсульту. Ми впевнені у необхідності подальших досліджень, адже кількість людей, які страждають на ФП або схильні до її розвитку, постійно зростає в усьому світі.

Література

1. Benjamin E.J., D'Agostino R.B., Belanger A.J. et al. Left atrial size and the risk of stroke and death. The Framingham Heart Study // *Circulation*.– 1995.– Vol. 92.– P. 835–841.
2. Dahlof B., Burke T.A., Krobot K. et al. Population impact of losartan use on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study // *J. Hum. Hypertens.*– 2004.– Vol. 18.– P. 367–373.
3. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. Reply to letter in response to Diuretics in the LIFE study // *Lancet*.– 2004.– Vol. 364.– P. 413–414.
4. Dahlof B., Devereux R.B., de Faire U. et al. The Losartan Intervention For Endpoint (LIFE) reduction in hypertension study: rationale, design and methods // *Am. J. Hypertens.*– 1997.– Vol. 10.– P. 705–713.
5. Dahlof B., Devereux R.B., Julius S. et al. Characteristics of 9194 patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study // *Hypertension*.– 1998.– Vol. 32.– P. 989–997.
6. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // *Lancet*.– 2002.– Vol. 359.– P. 995–1003.
7. De Mello W.C., Specht P. Chronic blockade of angiotensin II AT1-receptors increased cell-to-cell communication, reduced fibrosis and improved impulse propagation in the failing heart // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.*– 2006.– Vol. 7.– P. 201–205.
8. Devereux R.B., Dahlof B. Potential mechanisms of stroke benefit favoring losartan in the Losartan Intervention For Endpoint Reduction in hypertension (LIFE) study // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2007.– Vol. 23.– P. 443–457.
9. Devereux R.B., Dahlof B., Gerds E. et al. Regression of hypertensive left ventricular hypertrophy by losartan compared with atenolol: the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) trial // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 1456–1462.
10. Fogari R., Mugellini A., Destro M. et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation recurrence in hypertensive patients // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 46–50.
11. Fuster V., Rydén L.E., Cannom D.S. et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: full text: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // *Europace*.– 2007.– Vol. 9.– P. 856.
12. Gerds E., Oikarinen L., Palmieri V. et al. Correlates of left atrial size in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (LIFE) study // *Hypertension*.– 2002.– Vol. 39.– P. 739–743.

13. Gerds E., Wachtell K., Omvik P. et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment. Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Trial // *Hypertension*.– 2007.– Vol. 49.– P. 311–316.
14. Greenberg B., Quinones M.A., Koilpillai C. et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy // *Circulation*.– 1995.– Vol. 91.– P. 2573–2581.
15. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35.– P. 183–187.
16. Healey J.S., Baranchuk A., Crystal E. et al. Prevention of atrial fibrillation with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1832–1839.
17. Hennersdorf M.G., Schueller P.O., Steiner S., Strauer B.E. Prevalence of paroxysmal atrial fibrillation depending on the regression of left ventricular hypertrophy in arterial hypertension // *Hypertens Res.*– 200730.– P. 535–540.
18. Ibsen H., Wachtell K., Olsen M.H. et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcome on treatment with losartan versus atenolol in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy? A LIFE substudy // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 1805–1811.
19. Kannel W.B., Wolf P.A., Benjamin E.J., Levy D. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates // *Am. J. Cardiol.*– 1998.– Vol. 82.– P. 2–9.
20. Kizer J.R., Bella J.N., Palmieri V. et al. Left atrial diameter as an independent predictor of first clinical cardiovascular events in middle-aged and elderly adults: The Strong Heart Study // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 151.– P. 412–418.
21. Kizer J.R., Dahlof B., Kjeldsen S.E. et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol. The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study // *Hypertension*.– 2005.– Vol. 45.– P. 46–52.
22. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am. J. Med.*– 2003.– Vol. 115.– P. 41–46.
23. Kumagai K., Nakashima H., Urata H. et al. Effects of angiotensin II type 1 receptor antagonist on electrical and structural remodeling in atrial fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 2197–2204.
24. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 ESH-ESC practice guidelines for the management of arterial hypertension – ESH-ESC task force on the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1751–1762.
25. Miyasaka Y., Barnes M.E., Bailey K.R. et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation. A 21-year community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 986–992.
26. Miyasaka Y., Barnes M.E., Gersh B.J. et al. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmstead County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 119–125.
27. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention for Endpoint reduction in Hypertension (LIFE) Study // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. 684–690.
28. Okin P.M., Wachtell K., Devereux R.B. et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension // *JAMA*.– 2006.– Vol. 296.– P. 1242–1248.
29. Rosamond W., Flegal K., Furie K. et al. Heart disease and stroke statistics – 2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117.– P. e25–e146.
30. Schmieder R.E., Kjeldsen S.E., Julius S. et al.; VALUE Trial Group. Reduced incidence of new-onset atrial fibrillation with angiotensin II receptor blockade: the VALUE trial // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26.– P. 403–411.
31. Thom T., Haase N., Rosamond W. et al. Heart disease and stroke statistics—2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee // *Circulation*.– 2006.– Vol. 113.– P. e85–e151.
32. Tsai C.T., Lai L.P., Lin J.L. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and atrial fibrillation // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109.– P. 1640–1646.
33. Verdecchia P., Reboldi G., Gattobigio R. et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome // *Hypertension*.– 2003.– Vol. 41.– P. 218–223.
34. Wachtell K., Chinali M., Olsen M.H. et al. Better preservation of left atrial systolic force by losartan may contribute to lower incidence of new-onset atrial fibrillation: the LIFE study // *Circulation*.– 2006.– Vol. 114.– P. 791.
35. Wachtell K., Devereux R.B., Lyle P.A. Use of beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers to prevent atrial fibrillation // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2006.– Vol. 8.– P. 356–364.
36. Wachtell K., Hornestam B., Lehto M. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 705–711.
37. Wachtell K., Lehto M., Gerds E. et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 712–719.
38. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study // *Stroke*.– 1991.– Vol. 22.– P. 983–988.
39. Wu E.Q., Birnbaum H.G., Mareva M. et al. Economic burden and co-morbidities of atrial fibrillation in a privately insured population // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2005.– Vol. 21.– P. 1693–1699.
40. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 1547–1559.
41. Zacks E., Wachtell K., Gerds E. et al. Association of albuminuria with new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients: the LIFE study // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116 (Suppl. II).– P. 800.
42. Zacks E., Wachtell K., Gerds E. et al. Association of uric acid level with new-onset atrial fibrillation in treated hypertensive patients. The LIFE study // *Circulation*.– 2005.– Vol. 112 (Suppl. II).– P. 459.

Левое предсердие, фибрилляция предсердий и риск инсульта у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка

К. Wachtell¹, R.B. Devereux², P.A. Lyle³, P.M. Okin², E. Gerds⁴

¹ Heart Center, Rigshospitalet, Копенгаген, Дания

² Weill Cornell Medical College, Нью-Йорк, США

³ Merck Research Laboratories, Северный Уэльс, США

⁴ Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Берген, Норвегия

Исследование LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) предоставило исчерпывающие данные о благоприятных и провоцирующих факторах, последствиях и профилактике фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с артериальной гипертензией и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ). Рандомизированная терапия лозартаном продемонстрировала лучшую эффективность, чем терапия атенололом, в уменьшении случаев впервые выявленной ФП и осложнений, особенно инсульта, связанного с впервые выявленной или предшествующей ФП. Потенциальные механизмы профилактики ФП путем блокады рецепторов ангиотензина, по результатам исследования LIFE, включают значительное уменьшение размера левого предсердия и уменьшение гипертрофии ЛЖ. Дифференциальные эффекты антигипертензивной терапии на левое предсердие и ЛЖ могут помочь предотвратить ФП и снизить риск развития инсульта, связанного с гипертензивной кардиомиопатией.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, функция левого предсердия, размер левого предсердия.

The left atrium, atrial fibrillation, and the risk of stroke in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy

К. Wachtell¹, R.B. Devereux², P.A. Lyle³, P.M. Okin², E. Gerds⁴

¹ Heart Center, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark

² Weill Cornell Medical College, New York, USA

³ Merck Research Laboratories, North Wales, USA

⁴ Institute of Medicine, University of Bergen and Department of Heart Disease, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study provided extensive data on predisposing factors, consequences, and prevention of atrial fibrillation (AF) in patients with hypertension and left ventricular (LV) hypertrophy. Randomized losartan-based treatment was superior to atenolol-based treatment for reducing new-onset AF and complications, especially stroke, associated with new-onset or pre-existing AF. Potential mechanisms of AF prevention by angiotensin receptor blockade supported by LIFE results include greater reduction in left atrial size and LV hypertrophy. Differential effects of antihypertensive treatment on the left atrium and left ventricle may help prevent AF and reduce risk of stroke associated with hypertensive heart disease.

Key words: atrial fibrillation, function of left atrium, left atrium size.

УДК 614.2:001:616-058-082

Вплив психосоціальних чинників на стан здоров'я та якість життя населення

В.М. Корнацький¹, Л.О. Дяченко², В.М. Михальчук²¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: здоров'я населення, посттравматичний стресовий розлад, коморбідні психічні розлади, соціально-стресові розлади, психосоматика

Стан здоров'я населення відображає соціально-економічне, екологічне, демографічне і санітарно-гігієнічне благополуччя країни та є одним із індикаторів суспільного прогресу, визначає характер демографічних процесів, зокрема тривалість життя [24].

Визначення «Здоров'я – це фізичне, психічне і соціальне благополуччя, а не лише відсутність хвороб» прийняте ВООЗ у 1948 р. [33], і на сьогодні зберігає валідність та відповідність медико-соціальним запитам суспільства з урахуванням сучасних реалій. З методологічної точки зору здоров'я оцінюється на двох рівнях (популяційному та індивідуальному), які органічно пов'язані між собою, проте мають самостійне значення. Досліджуючи популяційне, мають на увазі здоров'я населення країни, регіону, окремих територій, а також демографічних груп. У наш час актуальне не лише фізичне, а й психологічне, емоційне і соціальне благополуччя людей, що очевидно як при аналізі причин погіршення здоров'я, так і при організації медичної допомоги, вирішенні діагностичних, лікувальних і профілактичних проблем [1].

В умовах глобальної політичної і соціальної нестабільності, загрози міжнародного тероризму, екологічного неблагополуччя, кризових явищ в економіці зростає небезпека екстремальних впливів на організм людини, яка опиняється в умовах гострих або хронічних психотравматичних подій [11]. При цьому дослідження їх початкових виявів, механізми й закономірності пере-

ходу до нозологічних дезадаптивних реакцій у клінічно оформлені пограничні, які при певному поєднанні умов середовища та особистісної схильності можуть розвиватися у стани, що класифікуються у МКХ-10 під кодом F43.1 як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), є актуальною проблемою як у клінічному, так і в соціальному аспектах.

На популяційне й індивідуальне здоров'я впливають масштаби соціальної нерівності. Соціальна нерівність створює напруження в суспільстві, виявами якого є агресія, відчай і безнадійність – найпоширеніші форми соціального нездоров'я. Безробіття, часта зміна роботи і місця проживання, високий рівень розлучень, тіньова економіка і корупція, локальні воєнні конфлікти – все це посилює стрес, в першу чергу серед чоловіків працездатного віку і молоді. Розшарування в суспільстві веде до маргіналізації окремих груп населення, появи бідності й соціального сирітства.

З 1991 р. чисельність населення в Україні неухильно скорочується, що є наслідком перевищення кількості померлих над кількістю народжених та негативного сальдо міграції у 1994–2004 рр. і в наш час [12, 22]. У 2010–2015 рр. загальний показник смертності в Україні утримувався на дуже високому, як для європейських країн, рівні – 15,3–14,7 % (вдвічі перевищував середньостатистичні показники в країнах ЄС) [24]. Майже третина помирає передчасно у віці до 60 років, 33,4 % – до 65 років [12].

Дяченко Леся Олександрівна, аспірант,
заступник головного лікаря Бучанської міської поліклініки Київської області
E-mail: 0674080695L@gmail.com

Спостерігається тенденція до збільшення захворюваності та поширеності хвороб серед усіх вікових груп. Від 12 до 14 млн осіб мають серцево-судинні захворювання, смертність від яких також є однією з найвищих у світі та становить близько 65 % у структурі загальної. Понад 1 млн страждають від онкологічних захворювань, рівень смертності від яких посідає друге місце. Ці два класи хвороб визначають майже 80 % щорічних втрат. Крім того, в Україні понад 1 млн хворих на цукровий діабет, а також відзначено найвищі серед країн Європи показники захворюваності на ВІЛ-інфекцію та туберкульоз [25].

На частку розладів психічного здоров'я припадає 12 % глобального тягаря хвороб в усіх країнах світу, особливо в осіб молодого віку, тобто найбільш продуктивної групи. Для економічного тягаря психічних розладів характерним є те, що частка непрямих втрат значно, у 2–6 разів, перевищує прямі витрати на лікування [33]. Особливо це стосується періодів різних стихійних і техногенних катастроф, соціальних криз, військових протистоянь. Останнє стало вкрай актуальним для нашого суспільства. За узагальненими оцінками, хоча б одну травматичну подію у своєму житті пережили 61 % чоловіків і 51 % жінок, дві психологічні травми або більше – 25–50 %. Прогнозується зростання розладів у відповідь на психічні травми [27].

Поширеність психічних та поведінкових розладів в Україні, за даними П.В. Волошина та Н.О. Марути, постійно збільшується (на 2,9 % за 10 років) [1].

Вагомі міжнародні дослідження свідчать, що психічні розлади широко представлені в пацієнтів первинної медичної мережі. Так, поширеність депресії у пацієнтів, які страждають на соматичні захворювання, становить 22–33 %. Депресія створює додаткові труднощі для діагностики та терапевтичної тактики соматичних хворих, обтяжує перебіг захворювання та погіршує прогноз, особливо на етапі первинної медико-санітарної допомоги. Принцип психосоматичної та соматопсихічної єдності є основним як для нормального функціонування організму, так і для всіх форм клінічної патології. При деяких захворюваннях психосоматичний та соматопсихічний компоненти виявляються особливо значущими [25, 34].

Аналізуючи динаміку структури поширеності хвороб системи кровообігу (ХСК) за останні роки, можна зробити висновок про щорічний приріст основних нозологій: гіпертонічної хворо-

би, ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань. У загальній медичній практиці у 37,3 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями виявлено коморбідні психічні розлади несприятливого рівня. У наш час більше 7 % населення страждають на депресію і не знають про це. Визнано, що 50 % хворих, які перенесли інфаркт міокарда, перебувають у стані депресії, і якщо приділити достатньо уваги корекції їх психічного стану, то можна подовжити життя цих пацієнтів на 6–7 років. Доведено, що під впливом комплексної дії мікро- та макросоціальних чинників ризику виникають негативні психоемоційні стани, що є підґрунтям для виникнення ХСК [5]. Стресорне пошкодження міокарда і кровоносних судин становить базис патогенезу атеросклерозу, тромбозу кровоносних судин, коронарнопазму, міокардіодистрофії, інфаркту міокарда, аритмій, артеріальної гіпертензії і раптової серцевої смерті. Основними предиспозиційними факторами сприяння виникненню коморбідних психічних розладів у таких пацієнтів є спадкова обтяженість на психічні захворювання, порушення повсякденного функціонування, низький рівень доходів, самотність, втрата близьких, погіршення соматичного стану, тривалі психотравматичні ситуації [5].

Стрес – це не тільки нервово напруження у відповідь на дію стресорів, а й пристосована реакція організму. Для позначення небезпечного стресу є поняття дистресу, який пов'язаний з поступовим виснаженням сил організму. Розрізняють евстрес (позитивний стрес, який поєднується з бажаним ефектом і мобілізує організм) і дистрес (негативний з небажаним шкідливим ефектом) [32]. Також використовують термін стресова реакція – адаптаційний синдром або синдром неспецифічного реагування. Стресова реакція – це реакція, яка виникає в процесі взаємодії людини із зовнішніми та/або внутрішніми чинниками, що призводять до дестабілізації (дезорганізації) адаптаційних механізмів регуляції і розвитку патологічного стану [3].

Показники частоти виникнення ПТСР значно зросли: якщо в 1980-х становили 1–3 % населення Землі, то за даними останніх досліджень – 7–8 %, причому існують виражені гендерні розбіжності: в жінок діагностується вдвічі частіше, ніж у чоловіків (відповідно у 10,4 та 5,0 %). Активно вивчають психологічні наслідки стресу, спричиненого участю у бойових діях, терористичних актах, особливості реакції люди-

ни на дію інших екстремальних чинників (стихійні лиха, аварії, різні форми насильства тощо) [7, 13]. Вважають, що екстремальні стресові впливи призводять до інтенсивних і тривалих негативних реакцій, які можуть стати причиною зниження ефективності діяльності, навіть до повної її дезорганізації, а також спричиняють психосоматичні розлади. Крім того, висловлено припущення про наявність групи так званих соціально-стресових розладів (ССР) – психоемоційного перенапруження і психічної дезадаптації, що відзначається у великій кількості людей при зміні загальної свідомості й звичного способу життя. Головну відмінність ССР від ПТСР бачать у тому, що ССР розвиваються не лише в людей, які переживають конкретні небезпечні ситуації, а й у тих осіб, які перебувають під впливом макросоціальних загальних групових психогенних чинників [9].

Загально визнано, що стресорні впливи супроводжуються зміною функціональної активності різних систем організму, а виснаження пристосувальних механізмів веде до структурних порушень. Важливе місце в цих процесах належить імунній системі, зміни в якій виникають вже на ранніх стадіях адаптаційних реакцій при екстремальних впливах. Пізніше, на стадії виснаження, формується комплекс симптомів, що кваліфікуються як вторинний імунодефіцитний стан, що своєю чергою є однією з етіологічних причин розвитку імунозалежних захворювань [38].

Таким чином, при стресорному впливі на організм виникають порушення медіаторних та імунних процесів, тканинного метаболізму, енерговитрат і енергоутворення. Результатом такого дисбалансу є функціональні та структурні пошкодження тканин і органів, що відіграє істотну роль у розвитку багатьох захворювань. До них, перш за все, належать патологія серцево-судинної системи та імунодефіцити. Наведене свідчить про практичну важливість пошуку засобів корекції патологічних процесів, у розвитку яких важлива роль належить стресовій реакції [20]. Можна стверджувати, що, з одного боку, найважливіші вияви стресової реакції забезпечують виживаність організму в умовах середовища, що змінилися. З іншого – ці адаптивні механізми несуть потенційну небезпеку, оскільки можуть сприяти формуванню так званих «хвороб адаптації», яскравим прикладом яких є артеріальна гіпертензія. Активація симпатичної нервової системи, що негайно реагує на стрес, викли-

кає не лише добре відомі поведінкові, фізіологічні та біохімічні реакції, а й здатна ініціювати розвиток або посилити перебіг артеріальної гіпертензії. Такий сценарій розвитку подій найбільш ймовірний у разі дії на організм людини психотравматичних ситуацій, що повторюються, особливо при їх суперпозиції на наявні в індивідуума інші причини стійкої гіперактивації симпатичної нервової системи [17].

Серед соціологічних характеристик як чинників ризику розвитку психосоматичних та соматопсихологічних розладів називають стать (жінки мають більш вражену психосоматичну патологію), низький рівень освіти та соціальне положення, стресові життєві події, самі соматичні хвороби. G. Hanel та співавтори проаналізували дані 1751 пацієнта первинної ланки медичної допомоги та висновки лікарів загальної практики, що їх лікують (n=32) у Німеччині. Пацієнти заповнювали тести для виявлення депресії (PHQ-9), тяжкості соматичних симптомів (PHQ-15) і тривожності (Whiteley-7). Лікарі оцінювали клінічні діагнози та пов'язані з ними розлади. Хворі з депресією, тривогою та/або соматоформними розладами (основна група) були значно старшими, мали нижчий рівень освіти, частіше це були жінки, порівняно з контрольною групою пацієнтів без психічних розладів. Пацієнти основної групи частіше відвідували лікаря, мали більшу тривалість симптомів, частіше перебували під впливом соціального або фінансового стресу. Депресія, тривожність і виникнення коморбідних соматоформних розладів були пов'язані, при цьому зафіксовано погіршення стану хворих при поєднанні депресії і тривожності, ніж у разі будь-якого одного розладу, а також відзначали складність стосунків лікаря і пацієнта, спостерігали неадекватну самостійну оцінку психічного розладу.

Негативні зміни щодо стану здоров'я після надзвичайних ситуацій можуть спостерігатися протягом десятків років і виявлятися зростанням смертності з різних причин, кількості онкологічних, кардіологічних захворювань, хвороб шлунково-кишкового тракту (ШКТ), печінки, сечовивідної і дихальної систем, а також кількості психічних порушень удвічі. Частота психосоматичних розладів досить висока і становить 15–50 %, а в загально-медичній практиці – 30–57 % [2, 21].

Активно обговорюються питання емоційного впливу на етіологію та клініку цукрового діабету,

оскільки доведено роль преморбідних особливостей особистості. Відзначено, що хворі на цукровий діабет більш схильні до психосоматичних порушень, ніж соматично здорові особи [30].

Наслідки ПТСР виявляються цереброваскулярною патологією, вегетативними порушеннями, дисфункцією неспецифічних регулювальних структур мозку, обтяжують перебіг ішемії головного мозку.

Як типову модель психосоматичного захворювання сьогодні розглядають виразкову хворобу, при якій психоемоційним та психосоціальним чинникам надають визначальну роль. Доведено, що ці чинники передують та сприяють виникненню виразкового дефекту в шлунку та/або дванадцятипалій кишці, тобто соматичне захворювання завжди опосередковане психічним.

Одне з найпоширеніших і тяжких психосоматичних захворювань – бронхіальна астма. Частота невротичних розладів у осіб з бронхіальною астмою сягає 33,5 %, при цьому до 32 % хворих страждають на депресію. У цій групі пацієнтів найчіткіше простежується зв'язок між загостреннями хвороби та емоційним станом хворих. При цьому стресові та емоційні чинники можуть не лише провокувати напад астми, а й модулювати клінічну відповідь хворого на контакт зі специфічними алергенами. Так, позитивний емоційний фон може перешкоджати розвитку нападу побутової бронхіальної астми при перебуванні хворого в запиленому приміщенні, тоді як навіть наближення до будинку, в якому у хворого виникали напади задухи, може супроводжуватися вираженим утрудненням дихання [40, 41].

Як класичний приклад захворювань біопсихосоціальної обумовленості розглядається ревматоїдний артрит. Його біологічну основу становить хронічний системний автоімунний процес, який переважно виявляється деструктивним ураженням суглобів, що призводить до ранньої інвалідизації хворих і вимагає багаторічного лікування. Психологічні й соціальні аспекти ревматоїдного артриту мають достатню історію вивчення, при цьому в більшості досліджень йдеться про виділення основних психологічних механізмів, що діють як у процесі виникнення, так і при прогресуванні [15].

У значній кількості пацієнтів, які страждають на патологію ШКТ, спостерігають різноманітні психопатологічні порушення. Тривожні, депресивні, фобічні розлади мають тенденцію до прогресування, значно обтяжують перебіг основно-

го захворювання, утруднюють встановлення діагнозу. У практиці лікаря-гастроентеролога, сімейного і дільничного лікаря досить часто трапляються хворі, в яких простежується чіткий взаємозв'язок між генезом, дебютом патології та особливостями преморбідності особистості. Нерідко емоційні порушення опосередковано через розвиток дисфункції органів ШКТ призводять до органічної патології. Подібна психічна дезадаптація вкрай несприятливо впливає на перебіг хронічного захворювання, відношення хворого до порушеної фізіології і його прихильність до терапії [26].

Психосоматика походить від грецького слова *psyche* – душа, *soma* – тіло. Уперше ідеї зв'язку тілесного та психічного було висловлено Платоном, Галеном та Гіппократом, які помітили, що сильне емоційне хвилювання може призвести до розладів тілесних функцій, і розглядали хворобу як ненормальну фізичну реакцію на стресову ситуацію. Термін «психосоматика» ввів у 1818 р. R. Heinroth, а K. Jacobi в 1822 р. уперше застосував споріднений термін «соматопсихіка» [10]. Поняття «психосоматична медицина» стало застосовуватися лише через століття. У наш час психосоматика – це сучасний клінічний напрям у медицині та в медичній психології, предметом якого є вивчення впливу психологічних чинників та їх взаємозв'язок із соматичними процесами [10].

Існують два аспекти впливу соматичного захворювання на психічний стан людини: хвороба як соматогенія (чинник, що безпосередньо впливає на нервову систему) та хвороба як психогенія. Ці два аспекти можуть поєднуватися. Будь-яке хронічне соматичне захворювання справляє зворотний вплив на психіку людини, навіть коли при цьому не спостерігаються клінічні вияви психічних порушень. Вторинні порушення психічної сфери негативно впливають на соматичну сферу, що призводить до виникнення патологічного комплексу за типом зачарованого кола [35].

Залежність фізичного здоров'я людини від її психіки є предметом обговорювання сучасних клініцистів, які обґрунтовують розуміння того факту, що соматична хвороба як процес обумовлена і психологічними факторами, тобто не виключають вплив емоційних чинників на виникнення захворювання [39]. У той же час, соматичні страждання, вимушена обмеженість активного життя та професійної діяльності внаслідок

захворювання викликають зміни і в емоційній сфері, що своєю чергою впливає на перебіг соматичної патології [29].

Значне зростання психосоматичної симптоматики в загальній структурі захворюваності набуло характеру стійкої тенденції як у структурі розладів психічної сфери, так і в клініці соматичних. При цьому об'єктом уваги фахівців є саме психосоматичні – психогенно зумовлені порушення функцій внутрішніх органів [6]. Разом з тим, існує низка праць, в яких показано, що психічні детермінанти є кофакторами, які набувають причинного значення тільки при їх поєднанні з генетичними, конституціональними, імунними факторами, чинниками зовнішнього середовища, що є причиною розвитку хвороби. Проте в більшості випадків поза увагою лікарів залишаються порушення, об'єднані в групу соматичних, при яких виникають різні соматовегетативні, соматопсихічні функціональні розлади, а також відбувається зміна рис характеру особистості внаслідок гострих або хронічних захворювань [18].

Депресивні розлади – це найбільш соматизовані психічні відхилення [28]. Питома вага непсихотичних форм у їх структурі перевищує 60 % [16]. За даними експертів ВООЗ, у 2020 р., при продовженні тенденцій росту, депресивна симптоматика зросте на 5,7 % і стане другою причиною інвалідизації населення у світі після ішемічної хвороби серця.

В епідеміологічних дослідженнях депресивні стани порівнюють з «айсбергом», вершину якого утворюють виражені форми, котрі фахівцям нескладно розпізнати. Більшість депресивних розладів містяться в глибині «айсберга». Це стерті форми, в клініці яких домінують невротичні, соматизовані, вегетативні порушення. Такі хворі частіше звертаються по допомогу в заклади загальної медичної мережі. Саме тому в сучасних умовах проблему депресій розглядають як одну з ключових, не тільки у психіатрії, а і в загальній медицині [31].

Таким чином, підвищена увага до депресій у загальномедичній мережі обумовлена, перш за все, значною поширеністю депресивних станів серед соматичних хворих, частота яких, за даними різних авторів, становить 8–44 %. У загальній популяції депресивні розлади трапляються у 5–17 % випадків [33, 35]. Разом з тим у значній кількості випадків депресивні стани в соматичних хворих залишаються нерозпізнаними, ос-

кільки багато пацієнтів не асоціюють свої скарги із психічною патологією або не бажають обговорювати свій стан через можливість соціальної стигматизації [8].

Значна частка пацієнтів (10–51 %) страждають на неврози, психогенні розлади, акцентуації характеру та інші пограничні психічні розлади. Саме тому кожен лікар повинен не лише вміти діагностувати такі стани, а й надати фахову медичну допомогу у випадках, які не виходять за межі пограничних психічних розладів. Крім того, підхід до хвороби з позицій єдності соматичного та психічного компонентів дозволяє створити програми запобігання цим розладам шляхом проведення психологічної роботи з групами ризику і пом'якшення впливу преморбідних особливостей особистості [5].

Так, потерпілі внаслідок катастроф і різних надзвичайних ситуацій отримують у США комплексну медичну, психологічну та соціальну допомогу. Оскільки випадки ПТСР у жертв катастроф і військових ветеранів, як у США, так і в інших країнах мають стійку тенденцію до зростання, одним із основних завдань психологічної служби будь-якої країни є визначення ефективних методів надання психологічної допомоги. До них відносять групову психотерапію, самопомогу, опосередковане лікування через Інтернет і лікування, яке інтегроване в умови практики первинної допомоги.

У зв'язку зі значною поширеністю патології, викликані порушеннями психічної сфери, Н.Г. Старинець рекомендує широко впроваджувати процедури скринінгу афективних розладів у роботу закладів загальномедичної мережі. У першу чергу, такий скринінг необхідно впроваджувати при хворобах, що супроводжуються значним обмеженням побутового та соціального функціонування або мають несприятливий прогноз. Своєчасна діагностика психосоматичних розладів допоможе краще зрозуміти пацієнта, поліпшить терапію і прогноз основного захворювання, збереже соціальну адаптацію хворого та підвищить якість життя з повноцінним соціальним функціонуванням [19]. Також актуальною при вирішенні питань організації необхідної медичної та психосоціальної допомоги хворим із стресовими розладами є проблема ідентифікації стресових чинників. Виділення «пускових» – найбільш патогенних чинників, які з великою ймовірністю здатні викликати психічні порушення, зокрема розвиток ПТСР, визначає групу первин-

них стресових чинників, які необхідно подолати (або зменшити їх вплив) у першу чергу [23].

Ця ситуація потребує нових організаційних рішень, а залучення лікарів-психологів до роботи з пацієнтами загальномедичного профілю з пограничними психічними розладами є доцільним і раціональним. Базова медична освіта з поглибленим вивченням курсу психіатрії в поєднанні зі знаннями медичної та загальної психології, навичками застосування психокорекційних і психотерапевтичних методик дають можливість лікарям-психологам на належному фаховому рівні діагностувати психічні розлади і надавати адекватну медичну допомогу. Стан проблеми потребує розробки алгоритмів діагностики, лікувальної тактики при пограничних психічних розладах, профілактичних та організаційних заходів, а також створення навчальних програм для лікарів загальної медичної практики [5].

В.І. Клименко обґрунтував впровадження зазначеної практики, що потребує таких організаційних заходів [5]:

- впровадження процедури скринінгу психосоціальних чинників ризику розвитку ХСК у хворих на етапі первинної медико-санітарної допомоги;

- навчання лікарів первинної ланки роботі з необхідним діагностичним інструментарієм та виявлення пацієнтів з високим ризиком;

- організація професійної взаємодії між дільничним лікарем/лікарем загальної практики та психотерапевтом/психіатром територіальної поліклініки або консультантом-психіатром з іншого медичного закладу;

- впровадження в поліклінічні установи спеціалізованих (психотерапевтичних, медико-психологічних) кабінетів [4].

Тісна співпраця лікаря загальносоматичного профілю (кардіолога, лікаря загальної практики, лікаря-терапевта) та психіатричної мережі (психотерапевта, медичного психолога) є необхідною в системі охорони здоров'я України. Вона надає можливість здійснювати не тільки медичні заходи, а й психологічну, лікувально-профілактичну роботу з цими пацієнтами. Такий підхід до організації медичної допомоги сприяє досягненню більш повного та стабільного кінцевого результату. Залучення психотерапевта до комплексу лікувально-профілактичних заходів надає змогу попередити виникнення та прогресування кардіологічної патології, сприяє підвищенню

адаптації пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями за рахунок подолання стресу [4].

Сімейні лікарі як фахівці, які отримали підготовку з курсу психічних захворювань, можуть діагностувати і лікувати соматоформні розлади. Від того, наскільки швидко сімейні лікарі розпізнають ці розлади і нададуть допомогу, залежать перебіг захворювання і якість життя пацієнта [14].

Висновок

Збільшення частоти виникнення захворювань, що належать до групи психосоматичних розладів, підкреслює необхідність розуміння і дослідження ролі психосоціальних чинників у виникненні й перебігу соматичних хвороб, а також їх діагностики, лікування і профілактики. Особливості системи охорони здоров'я в Україні в сучасних умовах вимагають розробки біопсихосоціальної моделі надання допомоги. Надання первинної медичної допомоги соматичним хворим має бути комплексним, містити медико-соціальну та клінічну складові. Медико-соціальна складова передбачає реалізацію соціальних програм на макросоціальному рівні (міждержавні, національні, регіональні, галузеві, громадські програми). Клінічні програми лікування на індивідуальному та мікросоціальному рівні повинні передбачати оцінку чинників ризику, відбір пацієнтів для подальшої інтервенції, а також лікувальну підтримку.

Конфлікту інтересів немає.

Огляд літератури, написання та редагування статті здійснено авторами спільно.

Література

1. Волошин П.В., Марута Н.О. Стратегія охорони психічного здоров'я населення України: сучасні можливості та перешкоди // Укр. вісн. психоневрології.– 2015.– Вип. 1.– С. 5–11.
2. Гончаров С.Ф., Коханов В.П. Актуальные теоретические и практические аспекты проблемы посттравматических стрессовых расстройств и пути ее решения с учетом опыта медицины катастроф // Медицина катастроф.– 2013.– № 3.– С. 39–43.
3. Загуровский В.М. Стресс и его последствия (догоспитальный и ранний госпитальный этапы) // Медицина неотлож. состояний.– 2014.– № 7.
4. Клименко В.І. Організаційні заходи щодо профілактики хвороб системи кровообігу, коморбідно пов'язаних зі стресом // Запорізьк. мед. журн.– 2008.– № 2.
5. Коваль І.А. Вплив психоедукації на адаптацію соматичних хворих з коморбідними психічними розладами // Проблеми сучасн. психології.– 2013.– Вип. 21.– С. 258–267.
6. Колесников Д. Б. Современные взгляды на психосомати-

- ческие заболевания // *Клин. медицина.*– 2014.– № 7.– С. 12–18.
7. Коханов В.П. Особенности психических реакций у населения, пострадавшего в результате локального вооруженного конфликта // *Психиатрия и психофармакотерапия.*– 2001.– № 4.– С. 120–123.
8. Крукевич О.О. Депресія з позиції та спостережень практичного лікаря.– Тернопіль: Укрмедкн., 2013.– 99 с.
9. Кулаженко А.И. Социально-стрессовые расстройства и проблемы социально-психологической адаптации индивида в социуме // *Наук. праці [Чорномор. держ. ун-та ім. Петра Могили]. Сер. Соціологія.*– 2012.– Т. 184, вип. 172.– С. 111–115.
10. Лекции по психосоматике / Под ред. А.Б. Смулевича.– М.: Мед. информ. агентство, 2014.– 352 с.
11. Мехтиева Л.Г. Посттравматическое стрессовое расстройство в сложные социальные периоды // *Психич. здоровье.*– 2014.– № 1.
12. Москаленко В.Ф., Грузева Т.С., Галієнко Л.І. Передчасна смертність населення як глобальна соціально-медична проблема // *Охрана здоровья Украины.*– 2008.– № 2.– С. 9–19.
13. Петрова А.В., Тарасов Д.А., Склярова Т.П., Механтьева Л.Е. Исследование функциональных резервов организма в контексте ориентации личности в стрессовой ситуации // *Медицина катастроф.*– 2015.– № 1.
14. Приходько В.Ю., Микропуло И.Р., Олейник М. В. и др. Соматоформные расстройства в практике семейного врача. Часть 1 // *Мед. перспективи.*– 2013.– № 3.– С. 15–24.
15. Реформа первинної медичної допомоги. Стратегія // *Укр. мед. часопис.*– 2011.– № 6.– С. 6–8.
16. Смулевич А.Б. Депрессии при психических и соматических заболеваниях.– М.: Мед. информ. агентство, 2015.– 637 с.
17. Солодков А.П., Беляева Л.Е., Лазуко С.С. Стресс и артериальная гипертензия // *Практикуючий лікар.*– 2013.– № 3.– С. 78–80.
18. Спіріна І.Д., Леонов С.Ф., Рокутов С.В. та ін. Мультидисциплінарний підхід в організації надання психотерапевтичної та медико-психологічної допомоги хворим з психосоматичними та соматопсихічними розладами // *Укр. вісн. психоневрології.*– 2012.– Вип. 3, Ч. 2.– С. 225.
19. Старинець Н.Г. Сучасні аспекти психосоматичної медицини // *Вісн. морфології.*– 2013.– № 1.– С. 220–225.
20. Хныченко К., Сапронов Н.С. Стресс и его роль в развитии патологических процессов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.*– 2003.– № 3.– С. 2–15.
21. Чабан О.С., Хаустова О.О. Психосоматична медицина: аспекти діагностики та лікування.– К.: Лтд, 2005.– 69 с.
22. Чорна В.О. Динаміка міграційних процесів в Україні: соціологічний аналіз // *Наукові праці [Чорномор. держ. ун-ту ім. Петра Могили]. Сер. Соціологія.*– 2015.– Т. 258, Вип. 246.– С. 175–180.
23. Шестопалова Л.Ф. Профілактика посттравматичних стресових розладів у жертв надзвичайних подій: медико-психологічні аспекти // *Гуманітар. часопис.*– 2005.– № 1.– С. 103–108.
24. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2014 рік / За ред. О. Квіташвілі.– К., 2015.– 460 с.
25. Щорічна доповідь Уповноваженого Верховної Ради України з прав людини про стан дотримання прав і свобод людини.– К., 2014.
26. Asakawa A., Inui A. Functional gastrointestinal disorders (FGID): progress in diagnosis and treatments. Topic I. Basic knowledge of functional gastrointestinal disorders (FGID); 2. Psychosomatic aspects – role of stress and hormone in functional gastrointestinal disorder // *Nihon Naika Gakkai Zasshi.*– 2013.– Vol. 102, N 1.– P. 11–16.
27. Atwoli L., Stein D.J., Koenen K.C., McLaughlin K.A. Epidemiology of posttraumatic stress disorder: prevalence, correlates and consequences // *Curr. Opin. Psychiatry.*– 2015.– Vol. 28, N 4.– P. 307–311.
28. De Jonge P. Depression deconstruction lessons from psychosomatic research // *J. Psychosom. Res.*– 2011.– Vol. 71, N 2.– P. 59–60.
29. Fava G.A., Guidi J., Sonino N. The psychosomatic practice // *Acta Derm. Venereol.*– 2016.– Vol. 96, N 217.– P. 9–13.
30. Isenschmid B. Psychosomatic aspects of caring for diabetes // *Rev. Med. Suisse.*– 2013.– Vol. 9, N 371.– P. 250–251.
31. Katon W. J. Epidemiology and treatment of depression in patients with chronic medical illness // *Dialogues Clin. Neurosci.*– 2011.– Vol. 13, N 1.
32. Maxmen A. Stress: The privilege of health // *Nature.*– 2016.– Vol. 531, N 7594.– P. S58–S59.
33. McBain R., Salhi C., Morris J.E. et al. Disease burden and mental health system capacity: WHO Atlas study of 117 low- and middle-income countries // *Br. J. Psychiatry.*– 2012.– Vol. 201, N 6.– P. 444–450.
34. Nakane H. Trends in primary health version of ICD-11 // *Seishin Shinkeigaku Zasshi.*– 2013.– Vol. 115, N 1.– P. 53–59.
35. Olde Hartman T.C., Lucassen P.L. Depression prevention in primary care is not worthwhile // *Ned. Tijdschr. Geneesk.*– 2016.– Vol. 160.
36. Olivan-Blázquez B., Rubio-Aranda E., García-Sanz O., Magallón-Botaya R. Correlation between diagnosis of depression and symptoms present in primary care patients // *Actas Esp. Psiquiatr.*– 2016.– Vol. 44, N 2.– P. 55–63.
37. Pommer P. Psychosomatic aspects // *Dtsch. Arztebl. Int.*– 2016.– Vol. 113, N 26.
38. Priyadarshini S., Aich P. Effects of psychological stress on innate immunity and metabolism in humans: a systematic analysis // *PLoS One.*– 2012.– Vol. 7, N 9.
39. Wise T.N., Balon R. Psychosomatic medicine in the 21st century: understanding mechanisms and barriers to utilization // *Adv. Psychosom. Med.*– 2015.– Vol. 34.– P. 1–9.
40. Zawada K., Bratek A., Krysta K. Psychological distress and social factors in patients with asthma and chronic obstructive lung disease // *Psychiatr. Danub.*– 2015.– Vol. 27 (Suppl. 1)– P. S462–S464.
41. Zhang L., Zhang X., Zheng J. et al. Co-morbid psychological dysfunction is associated with a higher risk of asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.*– 2016.– Vol. 8, N 6.– P. 1257–1268.

Надійшла 20.10.2016 р.

Влияние психосоциальных факторов на состояние здоровья и качество жизни населения

В.М. Корнацкий¹, Л.А. Дяченко², В.М. Михальчук²

¹ *ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

² *Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, Киев*

Цель работы – изучить зависимость состояния здоровья человека от экстремальных воздействий на организм человека, который оказался в условиях острых или хронических психических травмирующих событий. В данной статье представлен обзор литературы с приведением современных данных относительно возникновения функциональных и структурных повреждений тканей, органов вследствие стрессорного влияния на организм, а также рассмотрена целесообразность и рациональность привлечения врачей-психологов к работе с пациентами общемедицинского профиля с пограничными психическими расстройствами. Приведены новые организационные решения при решении вопросов предоставления необходимой медицинской и психосоциальной помощи больным со стрессовыми расстройствами.

Ключевые слова: здоровье населения, посттравматическое стрессовое расстройство, коморбидные психические расстройства, социально-стрессовые расстройства, психосоматика.

The influence of psychosocial factors upon health status and quality of life of the population

V.M. Kornatsky¹, L.O. Dyachenko², V.M. Mykhalchuk²

¹ *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology of NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

² *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

The aim of the research is to study the dependence of human health on extreme effects on the human body, being under influence of acute or chronic mental traumatic events. This article reviews contemporary data on the incidence of functional and structural damage of tissues and organs due to stress effects on the body, as well as the feasibility and rationality of the involvement of medical psychologists to work with patients of the general medical profile with borderline mental disorders. New administrative solutions regarding dealing provision of the necessary medical and psychosocial care to patients with stress disorders are provided.

Key words: population health, posttraumatic stress disorder, comorbid mental disorders, social stress disorders, psychosomatic.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей у реферативних наукометричних базах, до яких входитиме журнал (зокрема Google Академія, Scopus, PИHC та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання. Розміщення таблиці або рисунка у статті необхідно позначити квадратом на полі зліва, вказавши номер.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – 100–250 слів.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці

українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних. Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку**. Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.).

Наприкінці слід зазначити унікальний цифровий ідентифікатор DOI, якщо стаття має такий. Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

15. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua, у роздрукованому вигляді – на поштову адресу редакції: 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

Рецензії надісланих статей надсилаються авторам електронною поштою.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

Рукописи редакція не повертає.

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8–11.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials // *Klinichna pharmatsiia [Clinical pharmacy]* 2014;18 (4):8–11 (in Ukr.).

Для статей латиницею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 1037–1044.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780

Для монографій кирилицею:

Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ.

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:

03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – публікуються на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України», реферативної бази даних «Україніка наукова», матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 21.04.2017 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 7

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.

03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 119, оф. 213

Тел.: (44) 221-13-82 www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua