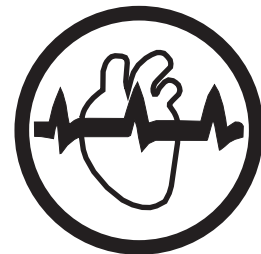


Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
і зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar, «Наукова періодика України» та РІНЦ
Національна академія медичних наук України • Асоціація кардіологів України

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



3/2017

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 (iryna.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

Ювілеї / Jubilees

До ювілею Віри Йосипівни Целуйко

10 To anniversary of Vira Yosyphivna Tseluyko

Оригінальні дослідження / Original articles

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Влияние стабильной стенокардии в анамнезе на прогноз у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка

В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая, В.М. Доминас

12 Effect of previous angina pectoris upon prognosis in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of the posterior Q-wave myocardial infarction

V.Y. Tseluyko, T.A. Lozova, V.M. Dominas

Цель – оценить влияние предшествующей стенокардии напряжения на течение острого периода и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда (ИМ) правого желудочка (ПЖ) на фоне ИМ с зубцом Q задней стенки левого желудочка (ЛЖ). Обследовано 155 больных в возрасте в среднем (64,11±0,78) года с ИМ ПЖ на фоне ИМ задней стенки ЛЖ с зубцом Q. Пациенты были разделены на две группы: 1-я – 97 (62,6 %) больных, имеющих в анамнезе стенокардию напряжения; 2-я – 58 (37,4 %) лиц с ИМ ПЖ как первым событием. Период наблюдения составил (30,6±4,5) мес. Конечными точками исследования считали: сердечно-сосудистую смерть, нестабильную стенокардию (НС), повторный ИМ, госпитализацию по поводу сердечной недостаточности (СН) и острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Пациенты со стенокардией в анамнезе отличались более старшим возрастом (P=0,005), большей частотой выявления сахарного диабета (P=0,017) и артериальной гипертензии (P=0,0013). В острый период ИМ ПЖ у больных 1-й группы чаще регистрировали желудочковые экстрасистолы (P=0,047), высокостепенные и полные атриовентрикулярные блокады (P=0,023), ОЛЖН II–III класса по Killip (P=0,017; P=0,011) и раннюю постинфарктную стенокардию (P=0,002). Конечных точек исследования достигли 65 (41,9 %) пациентов: НС – 50 (32,2 %), повторный ИМ – 15 (9,6 %), ОНМК – 9 (5,8 %), госпитализация по поводу СН – 22 (14,2 %), умерло 16 (10,3 %) больных. Частота случаев госпитализации по поводу СН (P=0,013), НС (P=0,0001), повторных ИМ (P=0,025) и сердечно-сосудистой смерти (P=0,0065) была статистически значимо выше в 1-й группе. Через 30,6 мес сердечно-сосудистые события развились у 51 (52,6 %) пациента в 1-й группе, что было значительно больше, чем во 2-й группе – 14 (24,1 %) (F-тест Коха: P=0,00001). Наличие стенокардии в анамнезе перед ИМ ПЖ ассоциируется со статистически значимым увеличением риска сердечно-сосудистых событий, в частности сердечно-сосудистой смерти, повторных ИМ, случаев госпитализации по поводу СН и НС в течение 30 мес после ИМ.

Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, Ю.О. Хоменко

20 Left ventricular diastolic dysfunction and its role in the development of heart failure in patients with ischemic artery disease

L.M. Babii, N.P. Stroganova, Yu.O. Khomenko

Цель – изучить состояние диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) сердца и оценить роль диастолической дисфункции в развитии сердечной недостаточности (СН) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС). В исследование включено 129 больных ИБС. Сформировано три группы: 1-я (n=42) – больные с сохраненными систолической функцией ЛЖ (фракция выброса > 50 %), насосной (ударный объем > 60 см³) и сократительной (сердечный индекс > 4,5 с⁻¹) функциями ЛЖ; 2-я (n=56) – больные ИБС, перенесшие инфаркт миокарда через 1–2 года от начала заболевания, с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ, но с тенденцией к снижению сократительной функции миокарда (уменьшение сердечного индекса и увеличение конечносистолического объема (КСО)); 3-я (n=36) – больные ИБС, перенесшие инфаркт миокарда, с СН IIA стадии. Контрольную группу (n=26) составили практически здоровые добровольцы. Обследованным проведена равновесная кардиосинхронизированная радионуклидная вентрикулография с ^{99m}Tc-пирофосфатом с определением основных показателей систолической и диастолической функций ЛЖ. У больных 1-й группы изменения показателей диастолической функции сочетались с отсутствием изменений систолической функции ЛЖ. У больных 2-й группы более выраженное изменение показателей диастолической функции по сравнению с таковыми в контрольной группе и у больных 1-й группы сочеталось с ранними признаками нарушения систолической функции ЛЖ (уменьшение максимальной скорости изгнания и увеличение КСО). У больных 3-й группы более выраженные изменения гемодинамической структуры наполнения ЛЖ, чем у больных 1-й и 2-й групп, сочетались со снижением систолической и сократительной функций ЛЖ (уменьшение фракции выброса, увеличение КСО, снижение максимальной скорости изгнания). Диастолическую дисфункцию, выявленную у больных с сохраненными систолической, насосной и сократительной функциями ЛЖ, следует рассматривать как раннюю доклиническую фазу нарушения внутрисердечной гемодинамики; изменения диастолической функции, сочетающиеся с сохраненной систолической и насосной функциями, но со сниженной сократительной функцией (2-я группа) можно определить как смешанную форму дисфункции ЛЖ – систоло-диастолическую с преобладанием диастолической; нарушение внутрисердечной гемодинамики у больных с СН IIA стадии следует рассматривать как смешанную систоло-диастолическую форму с преобладанием систолической дисфункции.

Поліморфізм генів фолатного циклу в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда: результати дослідження української популяції

Є.В. Андреев, Ю.М. Макуха

27 Gene polymorphism of folate metabolism in patients with myocardial infarction: results of studying in the Ukrainian population

Ye.V. Andryeyev, Yu.M. Makukha

Мета – визначити поширеність поліморфізму генів фолатного обміну у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, порівняно зі здоровими особами в українській популяції. Обстежено 51 хворого чоловіка віком менше 50 років (у середньому $(43,21 \pm 2,80)$ року), які перенесли інфаркт міокарда та проходили реабілітацію й лікування в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва протягом 2011–2014 рр. Контрольну групу становили 35 осіб, які не мали статистично значущих відмінностей з хворими за віком, кількістю курців і за спадковим анамнезом, обтяженим серцево-судинними захворюваннями. Дослідження поліморфізму генів показало, що гетерозиготний тип MTHFR 677 CT мали 29 (56,9 %) хворих з інфарктом міокарда та 12 (34,3 %) здорових осіб ($P < 0,05$), гетерозиготний MTHFR 1298 AC – 25 (49,0 %) хворих і 9 (25,7 %) здорових ($P < 0,05$). Статистично значуще більша поширеність поліморфізму генів MTHFR, MTR2756, MTRR66 серед молодих пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда, свідчить про можливий вплив порушень обміну фолатів на патогенез інфаркту міокарда в молодому віці. Наявність генетичної схильності істотно збільшує ризик виникнення інфаркту міокарда в цій групі пацієнтів.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Досвід роботи регіональної програми допомоги хворим з легеневою гіпертензією: ще один крок назустріч створенню реєстру пацієнтів

Х.О. Семен, І.М. Любичкий, Г.Я. Максим, Н.Д. Оришин, О.П. Єлісеєва, Л.Я. Соловей, Т.О. Тарасова, С.С. Павлик, О.Г. Яворський

31 Experience of the regional program for the patients with pulmonary hypertension: one more step towards registry of patients

Kh.O. Semen, I.M. Lyubytzkyi, H.Ya. Maksym, N.D. Oryshchyn, O.P. Yelisyeyeva, L.Ya. Solovey, T.O. Tarasova, S.S. Pavlyk, O.H. Yavorskyi

Мета – проаналізувати результати функціонування обласної програми «Надання медичної допомоги хворим з легеневою артеріальною гіпертензією у Львівській області» впродовж 3 міс. Від грудня 2015 р. до квітня 2016 р. у програму залучили 18 осіб (14 жінок і 4 чоловіків) з тривалим анамнезом ідіопатичної та асоційованих форм легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ) ($n=12$; 67,3 %) та синдромом Ейзенменгера ($n=6$; 33,3 %). Середній вік пацієнтів – $(36,1 \pm 11,9)$ року. В рамках участі в програмі монотерапію силденафілом отримували 8 (44,4 %) хворих, комбіноване лікування – 10 (55,6 %) осіб. Ефективність лікування оцінювали за клінічними ознаками, результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою (ШХХ), пульсоксиметрією та показниками ехокардіографічного дослідження. На момент залучення в програму середня тривалість захворювання становила 59 (30; 124) міс, середній тиск у легеневій артерії за результатами катетеризації правих відділів серця – (62 ± 14) мм рт. ст., резистентність судин легень – $(13,6 \pm 5,4)$ одиниць Вуда. На момент звернення ознаки III функціонального класу (ФК) були в більшості (61,1 %) пацієнтів, а ознаки II ФК – у 7 (38,9 %) осіб. Упродовж 3 міс спостереження більшість хворих відзначали суб'єктивне поліпшення стану, що супроводжувалося зростанням толерантності до фізичного навантаження (приріст дистанції у тесті з ШХХ – з 374 до 392 м), а також зменшенням частоти скорочень серця (з 89 ± 14 до 74 ± 12 за 1 хв) та зростанням сатурації крові киснем (з $(89,8 \pm 9,3)$ % до $(93,8 \pm 4,5)$ %). За результатами ехокардіографії реєстрували незначне зниження градієнта тиску на тристулковому клапані (з $(71,1 \pm 17,9)$ до $(69,9 \pm 17,9)$ мм рт. ст.), що супроводжувалося тенденційним зменшенням площі правого передсердя. Застосування впродовж 3 міс оригінальних препаратів силденафілу та інгалаційного ілопросту в пацієнтів із тривалим перебігом ЛАГ та нерегулярним попереднім лікуванням або використанням препаратів-генериків супроводжувалося підвищенням толерантності до фізичного навантаження, однак не забезпечило поліпшення показників легеневої гемодинаміки або зміни ФК пацієнтів. Підвищення ефективності лікування хворих на ЛАГ залишається важливою проблемою сучасної медицини.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів з уперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні

Ю.І. Залізана, К.О. Міхалев, О.Й. Жарінов

40 Predictors of occurrence complications in patients with newly diagnosed atrial fibrillation at 6-month follow

Yu.I. Zalizna, K.O. Mikhaliev, O.J. Zharinov

Мета – порівняти супутні хвороби, структурно-функціональний стан міокарда, клінічні симптоми та перебіг аритмії в пацієнтів з уперше діагностованою фібриляцією передсердь з тяжкими серцево-судинними ускладненнями і без них при 6-місячному спостереженні. Всього в дослідження залучили 124 пацієнтів. При залученні оцінювали симптоми, наявність фонової серцево-судинної патології, чинників ризику, супутніх хвороб, порушення функції нирок та щитоподібної залози, вуглеводного та ліпідного обміну, результати ехокардіографічного дослідження серця, фонову терапію. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,1 %) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або тяжких серцево-судинних подій. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик були сформовані групи пацієнтів з ускладненнями ($n=25$) і без ускладнень ($n=99$). Особливостями групи пацієнтів з

ускладненнями були більша вихідна частота виявлення серцевої недостатності, перенесених раніше інфарктів міокарда та інсультів, гірші показники структурно-функціонального стану міокарда та стану функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого прогнозу при 6-місячному спостереженні виявилися серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA, мітральна регургітація 2–3-го ступеня. Порівнювані групи значуще не відрізнялися за ступенем вираження клінічних симптомів за шкалою EHRA.

- Валідація опитувальника якості життя HeartQoL у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження **51** Validation of the HeartQoL questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter
O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai

Мета – оцінити психометричні властивості опитувальника якості життя HeartQoL у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження, які отримували медикаментозне лікування, шляхом оцінки внутрішньої узгодженості, конструктивної і дискримінативної валідності та ретестової надійності. Дослідження складалося з двох частин: зрізової частини, в якій 329 пацієнтів заповнювали HeartQoL, SF-12, AFEQT та HADS для дослідження внутрішньої узгодженості, конструктивної і дискримінативної валідності, та повздовжньої частини, яка містила дані обстеження 53 пацієнтів для оцінки ретестової надійності. Коефіцієнт надійності Кронбаха α для фізичного компонента HeartQoL становив 0,94, для психологічного – 0,88. Конструктивна валідність була достатньою, оскільки HeartQoL мав помірні або сильні зв'язки з подібними доменами ($r \geq 0,55$) та слабші зв'язки ($r < 0,55$) з несхожими доменами опитувальників. Опитувальник HeartQoL показав здатність дискримінувати поміж різними клінічними підгрупами пацієнтів, демонструючи свою чутливість. Опитувальник HeartQoL у цілому має задовільні психометричні властивості та може використовуватися у вивченні пов'язаної зі здоров'ям якості життя в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь.

Вади серця / Heart diseases

- Відновлення систолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана **58** Recovery of left ventricular ejection fraction in patients with aortic stenosis and systolic left ventricular dysfunction after aortic valve replacement
N.V. Ponych, O.J. Zharinov, O.A. Yepanchintseva, B.M. Todurov

Мета – оцінити здатність до відновлення насосної функції лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з аортальним стенозом (АС) і зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ після протезування аортального клапана (ПАК) при 6-місячному спостереженні. В одноцентровому дослідженні проаналізували дані, отримані при обстеженні 49 пацієнтів віком у середньому 60 років з вираженим АС і систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ менше 45 %), послідовно відібраних для ізолізованого ПАК. Усім пацієнтам до операції провели клінічне та інструментальне дослідження, зокрема трансторакальну ехокардіографію і коронарорентрографію. Через 6 міс після оперативного втручання обстежено 48 пацієнтів; один пацієнт помер протягом періоду спостереження. Одно- і багатофакторний логістичний регресійний аналіз був проведений для виявлення чинників, незалежно пов'язаних з відновленням ФВ ЛШ. Через 6 міс після ПАК спостерігали суттєве зменшення об'єму ЛШ і лівого передсердя, товщини стінок ЛШ та індексу маси міокарда ЛШ, покращення насосної функції міокарда за показниками ФВ ЛШ, MAPSE, індексу Tei, хвилі s, а також показників дастоличної функції. Відновлення ФВ ЛШ не залежало від віку, статі, індексу маси тіла, частоти скорочень серця і супутніх захворювань, у тому числі артеріальної гіпертензії, фібриляції передсердь і застійної серцевої недостатності. Вихідна ФВ ЛШ була найсильнішим незалежним прогностичним чинником відновлення ФВ ЛШ ($\beta = -0,87$; $P < 0,001$). Середній градієнт тиску на аортальному клапані, трикуспідальна недостатність, мітральна недостатність, індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ, середня швидкість руху кільця мітрального клапана (e') і супутній цукровий діабет були незалежно пов'язані з поліпшенням ФВ ЛШ. Низька вихідна ФВ – найсильніший предиктор поліпшення структурно-функціонального стану ЛШ у хворих з тяжким АС через 6 міс після ПАК. Виконання ПАК є доцільним у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ, у яких немає значущих протипоказань для кардіохірургічного втручання.

- Особливості толерантності до фізичного навантаження у дорослих пацієнтів після операції заміни аортального клапана легенеvim автографтом **65** Features of exercise tolerance in adult patients after aortic valve replacement with pulmonary autograft
I.G. Lebid, A.O. Razinkina, Yu.I. Klimyshyn, N.M. Rudenko

Мета – оцінити толерантність до фізичного навантаження (ТФН) у дорослих пацієнтів у віддалений післяопераційний період після заміни аортального клапана легенеvim автографтом (операція Росса, ОР). З 01.01.2016 р. до 30.11.2016 р. обстежено 22 послідовних пацієнтів віком від 18 років з природженими вадами серця, які перенесли ОР (1-ша група), і 24 практично здорових дорослих

(2-га, контрольна група). Залежно від функціонального класу (ФК) серцевої недостатності хворих 1-ї групи розділили на підгрупи: 1А – 8 пацієнтів з I ФК за NYHA, 1Б – 14 осіб із II–III ФК за NYHA. ТФН оцінювали за допомогою тесту з шестихвилинною ходьбою (ШХХ) і запропонованого нами методу визначення фізичної працездатності (PWC₁₇₀) у дорослих із природженими вадами серця. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36. Віддалений післяопераційний період становив (5,8±1,7) року. ОП була єдиним хірургічним втручанням у 11 (50 %) хворих. Аналіз якості життя показав відсутність відмінностей в 1-й і 2-й групах. Дистанція в тесті з ШХХ становила (429,6±22,2) м у пацієнтів 1-ї групи і (593,3±7,6) м – 2-ї групи (P<0,01). На II етапі фізичного навантаження у хворих підгрупи 1Б частота скорочень серця була статистично значущою (P<0,01) вищою, ніж в осіб 2-ї групи (відповідно 142,1±6,4, і 120,5±3,6 за 1 хв). Рівень систолічного артеріального тиску (АТ) у оперованих хворих обох підгруп на II етапі був статистично значущою (P<0,05) вищим, ніж у здорових, а рівень діастолічного АТ на обох етапах не мав статистично значущих відмінностей. ТФН (за показниками фізичної працездатності – PWC₁₇₀ і PWC₁₇₀/кг) у пацієнтів підгрупи 1Б виявилася статистично значущою нижчою, ніж у хворих підгрупи 1А та осіб 2-ї групи. Всім пацієнтам після ОП необхідно проводити дослідження з дозованим фізичним навантаженням з використанням запропонованого нами методу. Низька фізична працездатність у віддалений період у деяких пацієнтів після ОП є наслідком перенесених додаткових хірургічних та інтервенційних втручань, крім ОП, і зниження функціонального стану правого шлуночка при достатній функції лівого шлуночка. Найбільш значний приріст систолічного АТ у пацієнтів після ОП на етапах навантаження за відсутності статистично значущих змін діастолічного АТ може свідчити про підвищення жорсткості стінки кореня неоартери при адекватній функції легеневого автографта в аортальній позиції, що потребує подальшого вивчення.

Огляди / Reviews

Плейотропні ефекти препаратів, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи, їх значення для клінічної практики

Т.Д. Залєвська

73 Pleiotropic effects of drugs suppressing renin-angiotensin system activity, their importance for clinical practice

T.D. Zalevska

Останніми роками в клінічній практиці широко застосовують препарати, що є антагоністами ренін-ангіотензинової системи, – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину II 1-го типу. Основним показанням для їх застосування залишається артеріальна гіпертензія, хоча в багатьох великих клінічних дослідженнях доведено також органозбережну дію цих препаратів. Вона виявляється ефективним запобіганням прогресуванню та навіть частковим регресом уражень органів-мішеней з вираженою кардіо-, ангіо- та ренопротекторною дією, яка не пов'язана повністю з їх антигіпертензивним ефектом. Це стало підставою для застосування препаратів зазначеної групи у хворих з перенесеним інфарктом міокарда за наявності кардіосклерозу та серцевої недостатності. Багатогранність дії цих препаратів виявляється також їх здатністю нормалізувати метаболічні порушення, особливо порушення обміну ліпідів та глюкози, запобігати розвитку та прогресуванню цукрового діабету 2-го типу й атеросклерозу. Проведений у роботі аналіз даних сучасної літератури був присвячений не тільки викладенню ефектів антагоністів ренін-ангіотензинової системи, а й наведенню уявлень про механізми плейотропної дії, що лежать в основі терапевтичного ефекту цих препаратів.

Электронные системы доставки никотина – технологическое решение проблемы курения или новая угроза здоровью?

Е.А. Кваша, О.В. Срибная

79 Electronic nicotine delivery system – a technological solution problem of smoking or a new threat to the health?

O.O. Kvasha, O.V. Sribna

На основании анализа литературы за 2012–2016 гг. приведены данные о распространенности курения, частоте использования электронных систем доставки никотина (ЭСДН) в странах Евросоюза, США и Канаде. Представлены характеристики ЭСДН, рассмотрены особенности действия этих устройств. Систематизированы результаты обзоров и метаанализов эффективности применения ЭСДН как средств отказа от курения. Также затронута проблема сочетанного использования ЭСДН и табачной продукции. При постоянно увеличивающемся во всем мире количестве пользователей электронных сигарет и vaporизаторов отсутствует однозначное мнение о преимуществах и недостатках, пользе и вреде для здоровья ЭСДН, поэтому представленный обзор литературы является достаточно актуальным.

Інформація / Information

До відома авторів

86 Information for authors

До ювілею Віри Йосипівни Целуйко



Вітаємо з ювілеєм Віру Йосипівну Целуйко – заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри кардіології та функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, члена редакційної колегії «Українського кардіологічного журналу».

Професор В.Й. Целуйко – вихованка і продовжувач традицій харківської наукової кардіологічної школи, створеної в Інституті терапії НАМН України академіком Л.Т. Малою. У 2000 р. Віра Йосипівна очолила кафедру кардіології і функціональної діагностики ХМАПО, яка за цей період перетворилася на один із провідних наукових та освітніх осередків України в галузі кардіології. Основними напрямками наукових досліджень кафедри є атеросклероз, артеріальна гіпертензія, гострий коронарний синдром та інфаркт міокарда, метаболічний синдром Х, гіпертрофічна кардіоміопатія, генетика серцево-судинних

захворювань та серцева недостатність. Під керівництвом В.Й. Целуйко захищено 3 докторські та 35 кандидатських дисертацій. Опубліковано монографії «Гіпертрофічна кардіоміопатія», «Курс лекцій по кардіології», «Метаболический синдром Х», «Справочник по кардіології» (три видання), «Суточное мониторирование ЭКГ», «Сердечно-сосудистые заболевания и беременность». Отримано 24 авторських свідоцтва і 12 патентів на винаходи, 47 раціоналізаторських пропозицій. Видано 12 методичних розробок, 8 навчальних посібників. Співробітниками кафедри опубліковано понад 1000 наукових статей у журналах та збірках. Наукові дослідження співробітників кафедри отримали не тільки вітчизняне, а й міжнародне визнання, про що свідчить велика кількість доповідей на європейських конгресах кардіологів, конференціях Американської асоціації кардіологів, інших міжнародних асоціацій.

На очолюваній професором В.Й. Целуйко кафедрі пройшли навчання більше 7 тисяч слухачів; у клінічній ординатурі, магістратурі та аспірантурі навчалися 105 кардіологів, у тому числі 64 лікарі із зарубіжних країн. Кафедра ініціювала систематичне проведення «Днів кардіолога», які стали постійною школою професійного вдосконалення лікарів-кардіологів і терапевтів Харківщини та лікарів суміжних областей, авторитетною трибуною для провідних кардіологів і кардіохірургів України.

Безмежна відданість кардіології, професіоналізм лікаря і викладача, увага до своїх учнів, щирість, патріотизм, принциповість і порядність – виняткові якості особистості, завдяки яким Віра Йосипівна Целуйко стала одним із лідерів української кардіології.

Професор В.Й. Целуйко – член Європейського товариства кардіологів, член президії Українського товариства кардіологів, голова Харківського товариства кардіологів, почесний доктор Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна, лауреат премії з теоретичної медицини Академії медичних наук України, лауреат премії «Золота фортуна», лауреат Національної медичної премії. Нагороджена медаллю імені академіка М.Д. Стражеска, медаллю «За заслуги» від Асоціації кардіологів України.

Асоціація кардіологів України, редакція «Українського кардіологічного журналу» бажають ювілярові міцного здоров'я, невгамовної енергії, наснаги та нових наукових звершень!

УДК 616.124-005.8-089-037

Влияние стабильной стенокардии в анамнезе на прогноз у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка

В.И. Целуйко¹, Т.А. Лозовая², В.М. Доминас²¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования² Сумская городская клиническая больница № 1

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда правого желудочка, стенокардия, сердечно-сосудистые события

В отличие от длительного исторического интереса к острому инфаркту миокарда (ИМ) левого желудочка (ЛЖ), клинические особенности ИМ правого желудочка (ПЖ) были впервые описаны только в 1974 г. [3]. Чаще всего (в 30–50 % случаев) ИМ ПЖ ассоциируется с ИМ с зубцом Q задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ), однако в ряде случаев (около 10 %) поражение ПЖ диагностируют и при ИМ передней стенки ЛЖ, что связано с особенностями его кровоснабжения [2].

Относительно невысокую частоту вовлечения ПЖ в процесс поражения можно объяснить несколькими факторами: более низкой потребностью миокарда ПЖ в кислороде вследствие его небольшой мышечной массы и нагрузки, широкой сетью коллатералей, в первую очередь, за счет системы левой венечной артерии (ВА) и возможностью диффузии кислорода напрямую из камеры сердца через тонкую стенку ПЖ и через вены Тебезия [10]. Специфическая перфузия ПЖ с бассейна как правой, так и левой ВА обуславливает развитие относительно небольших ИМ ПЖ, при этом значительная часть миокарда остается жизнеспособной даже в отсутствие реперфузии [18].

Однако, несмотря на наличие так называемых естественных механизмов защиты ПЖ от критической ишемии, восстановление миокарда, главным образом после процессов оглушения и

гибернации, может быть крайне медленным и ассоциироваться с развитием неблагоприятных последствий [8, 13]. Установлено, что в 25–50 % случаев ИМ ПЖ являются гемодинамически значимыми. Клинические осложнения ИМ ПЖ варьируют в широких пределах от гемодинамического компромисса до тяжелой гипотензии и кардиогенного шока в зависимости от степени ишемии [10, 19].

В клинических исследованиях убедительно продемонстрировано непосредственное влияние инфаркта ПЖ на увеличение смертности и фатальных осложнений, как в острый период, так и при длительном наблюдении [13, 19]. В связи с этим немалую клиническую значимость имеют выявление и модификация дополнительных факторов, определяющих прогноз пациентов с ИМ ПЖ [6, 10].

Одним из важных факторов риска, влияющих на течение острой фазы ИМ, а также на развитие осложнений в отдаленный постинфарктный период, является наличие стенокардии, предшествующей ИМ. На сегодняшний день нет однозначной точки зрения о влиянии предынфарктной стенокардии на течение ИМ и отдаленный прогноз. В научной литературе подчеркивается позитивная роль продромальной предынфарктной стенокардии в качестве фактора ишемического прекодиционирования миокарда, с которым связаны развитие коллатералей,

уменьшение зоны некроза миокарда при острой окклюзии ВА, протективное действие на процессы раннего ремоделирования миокарда, лучший ответ на тромболитическую терапию, снижение риска жизненно опасных аритмий и кардиогенного шока [11, 12, 16].

Этим результатам противоречат клинические данные об отсутствии достоверного влияния нестабильной стенокардии (НС) перед ИМ на ближайший и отдаленный прогноз пациентов [14, 15].

С другой стороны, есть существенная разница между эффектами так называемой продромальной предынфарктной стенокардии и наличием длительного анамнеза стенокардии напряжения перед ИМ, что является отображением выраженности атеросклероза ВА и само по себе ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [4, 9].

В связи с отсутствием единого мнения о влиянии предшествующей ишемической болезни сердца (ИБС) на прогноз больных с ИМ, а также отсутствием данных о влиянии стенокардии на прогноз больных с ИМ ПЖ исследования в этом направлении не теряют своей значимости.

Цель работы – оценить влияние предшествующей стенокардии напряжения на течение острого периода и отдаленный прогноз у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта миокарда с зубцом Q задней стенки левого желудочка.

Материал и методы

Обследовано 155 больных с ИМ с зубцом Q ЗСЛЖ с вовлечением ПЖ, находившихся на лечении в кардиологическом отделении Сумской городской клинической больницы № 1 в период с декабря 2010 г. по июнь 2014 г. Возраст пациентов – 34–83 года (в среднем $64,11 \pm 0,78$ года), среди них было 103 (66,5 %) мужчины и 52 (33,5 %) женщины.

Острый ИМ с зубцом Q ЗСЛЖ и осложнения острого периода ИМ диагностировали на основании клинического и лабораторно-инструментального обследований в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012 г.) [20].

Поражение ПЖ при заднем ИМ верифицировали на основании характерных клинических проявлений, специфических изменений ЭКГ в правых грудных отведениях (преходящая элевация сегмента ST с формированием патологиче-

ского зубца Q в V3R–V4R) с последующей визуализацией зон дискинезий при эхокардиографии [7, 20].

В острый период ИМ ПЖ чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ) не выполняли в связи с отсутствием технических возможностей. Медикаментозную терапию ИМ проводили в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов (2012). Она включала тромболитическую терапию (ТЛТ), антитромбоцитарные препараты, антикоагулянты, β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), статины.

На основании данных анамнеза выделено две группы обследуемых: 1-я – 97 (62,6 %) больных с симптомами стабильной стенокардии напряжения в анамнезе, 2-я – 58 (37,4 %) пациентов, у которых первым клиническим проявлением ИБС был ИМ ПЖ. Длительность стационарного этапа лечения составила $(16,8 \pm 1,7)$ сут.

Стадию и функциональный класс (ФК) сердечной недостаточности (СН) определяли в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2012) и Европейского общества кардиологов (2016) [1, 5]. Диагностику стабильной стенокардии напряжения проводили на основании Рекомендаций Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильными формами ИБС (2013) [17].

Общий период наблюдения составил $(30,6 \pm 4,5)$ мес. Оценивали комбинированную конечную точку, которая включала сердечно-сосудистую смерть, НС, повторный ИМ, госпитализацию по поводу СН и острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Статистическую значимость результатов оценивали по t-критерию Стьюдента для зависимых и независимых выборок. Для сравнения качественных характеристик использовали критерий χ^2 Пирсона (при малой выборке с поправкой Йейтса). Оценку кумулятивной доли пациентов без конечных точек определяли путем построения таблиц дожития с графическим изображением методом Каплана – Мейера с использованием модели Кокса. Для всех видов анализа различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

На момент включения в исследования у больных 1-й группы средняя продолжительность предшествующей ИБС составляла $(7,56 \pm 2,54)$ года. Исходные характеристики пациентов со стенокардией в анамнезе отличались статистически значимо старшим возрастом ($P=0,005$), количеством перенесенных ОНМК ($P=0,0006$) и ИМ ($P=0,00004$), наличием среди сопутствующей патологии артериальной гипертензии ($P=0,0013$), сахарного диабета ($P=0,017$) и периферического атеросклероза ($P=0,008$). Вторая группа пациентов была представлена, в основном, лицами мужского пола ($P=0,0029$), среди которых статистически значимо чаще выявляли никотиновую зависимость ($P=0,016$) и употребление алкоголя ($P=0,017$; табл. 1). Эти данные находят подтверждение в других исследованиях, показывающих связь длительного анамнеза стенокардии перед ИМ с высокой частотой артериальной гипертензии, сахарного диабета, перенесенных ранее ИМ и развитием застойной СН [9].

Частота тромболитической терапии на догоспитальном этапе ($P=0,916$) и в стационаре ($P=0,44$) в группах существенно не различалась. Риск смерти в течение 30 сут после ИМ, рассчитанный по шкале TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), у пациентов со стенокардией в анамнезе ($(15,43 \pm 1,05)$ %) был статистически значимо выше ($P=0,0001$), чем у больных 2-й группы ($(7,17 \pm 1,03)$ %). Аналогичная картина получена при стратификации 6-месячного риска смерти по шкале GRACE, который у больных 1-й группы составил ($(23,24 \pm 1,96)$ %) и статистически значимо ($P=0,0001$) превышал расчетный риск смерти у больных с ИМ как первым проявлением ИБС ($(12,79 \pm 1,49)$ %; см. табл. 1).

Особенностями острого периода ИМ у больных 1-й группы была статистически значимо большая частота возникновения ЖЭ высоких градаций (III класс по Lowp: $P=0,047$), высокостепенной и полной АВ-блокады ($P=0,023$) и ранней постинфарктной стенокардии ($P=0,002$), что обусловило большую потребность в использовании нитропрепаратов ($P=0,002$). Клиника острого ИМ манифестировала развитием внезапной коронарной смерти у 4 (6,9 %) больных 2-й группы и у 2 (2,1 %) – 1-й группы, при этом критериев статистической значимости не достигнуто. На протяжении стационарного этапа лечения отсутствие

признаков острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) по классификации Т. Killip (1969) регистрировали у 37 (38,1 %) больных 1-й группы и у 42 (72,4 %) пациентов – 2-й группы ($P=0,00003$). ОЛЖН II класса по Killip ($P=0,017$) и отек легких (III класс по Killip) в острый период ИМ статистически значимо ($P=0,011$) чаще диагностировали у больных 1-й группы. По частоте возникновения кардиогенного шока вследствие би-вентрикулярной СН статистически значимых различий между группами не отмечено (см. табл. 1).

По результатам лабораторных исследований у больных 1-й группы зарегистрированы статистически значимо более высокие уровни лейкоцитов ($P=0,02$), фибриногена ($P=0,03$) и трансаминаз ($P=0,01$) как показателей выраженности ответа острой фазы, при этом концентрация тропонина Т ($P=0,54$) между группами статистически значимо не различалась. Несмотря на предполагаемый прием статинов у пациентов с хронической ИБС в анамнезе, статистически значимых различий уровня общего холестерина (ОХС) не отмечено, а уровни холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) значительно превышали таковые у лиц 2-й группы ($P=0,03$). Средняя концентрация мочевины ($P=0,77$) и креатинина ($P=0,59$) сыворотки крови в группах была сопоставимой, однако скорость клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанная по формуле MDRD, в 1-й группе была статистически значимо меньшей ($P=0,01$), кроме этого, отмечен статистически значимо более высокий уровень гликемии ($P=0,03$) за счет большего количества случаев сахарного диабета в сопутствующей патологии (табл. 2).

По окончании стационарного этапа лечения в 1-й группе пациентов статистически значимо чаще диагностировали СН IIA стадии ($P=0,016$) по классификации Стражеско – Василенко и III ФК по NYHA ($P=0,00001$) в то время как СН I стадии ($P=0,0001$) и II ФК по NYHA ($P=0,00001$) статистически значимо чаще выявляли у больных 2-й группы (см. табл. 1). По количеству больных с СН IIB стадии ($P=0,413$) статистически значимых различий не наблюдали.

Качество проводимой терапии в острый период ИМ ПЖ существенно не отличалось, группы были сопоставимы по частоте назначения АСК ($P=0,456$), клопидогреля ($P=0,845$), ИАПФ/БРА ($P=0,99$) и статинов ($P=0,25$). Также не было статистически значимых различий в назначении максимальных доз статинов (атор-

Таблица 1

Демографические показатели, сопутствующие заболевания, клинические осложнения и терапия больных с ИМ ПЖ на фоне ИМ с зубцом Q ЗСЛЖ

Показатель	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=58)	χ^2	P
Женщины	41 (42,3 %)	11 (18,9 %)	8,84	0,0029
Мужчины	56 (57,7 %)	47 (81,1 %)	8,84	0,0029
Возраст, годы	68,87±2,73	56,52±2,96	–	0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	30,30±1,55	28,20±1,18	–	0,34
Курение	36 (37,1 %)	33 (56,9 %)	5,75	0,016
Алкоголь	33 (34 %)	31 (53,4 %)	5,65	0,017
Сахарный диабет	32 (32,9 %)	9 (15,5 %)	5,69	0,017
Артериальная гипертензия	89 (91,2 %)	42 (72,4 %)	10,37	0,0013
ИМ в анамнезе	24 (24,7 %)	0	16,98	0,00004
ОНМК в анамнезе	21 (21,6 %)	1 (1,7 %)	11,832	0,0006
Периферический атеросклероз сосудов нижних конечностей	20 (20,6 %)	3 (5,2 %)	6,98	0,008
ТІМІ через 30 сут	15,43±1,05	7,17±1,03	–	0,0001
GRACE через 6 мес	23,24±1,96	9,15±1,30	–	0,0001
ЖЭ II класса по Lowp	53 (54,6 %)	31 (53,4 %)	0,021	0,88
ЖЭ III класса по Lowp	49 (50,5 %)	19 (32,8 %)	3,96	0,047
Фибрилляция предсердий *	10 (10,3 %)	4 (6,9 %)	0,515	0,47
Желудочковая тахикардия	15 (15,5 %)	9 (15,5 %)	0,001	0,99
Фибрилляция желудочков	14 (14,4 %)	8 (13,8 %)	0,012	0,91
Внезапная коронарная смерть обратимая	2 (2,1 %)	4 (6,9 %)	2,28	0,131
Синоатриальная блокада	5 (5,2 %)	1 (1,7 %)	1,15	0,28
Отказ синусового узла	5 (5,2 %)	1 (1,7 %)	1,15	0,28
АВ-блокада II степени	16 (16,5 %)	10 (17,2 %)	0,014	0,91
АВ-блокада (высокостепенная и полная)	29 (29,8 %)	8 (13,8 %)	5,18	0,023
Ранняя постинфарктная стенокардия	24 (24,7 %)	3 (5,2 %)	9,663	0,002
I класс по Killip	37 (38,1 %)	42 (72,4 %)	17,1	0,00003
II класс по Killip	36 (37,1 %)	11 (18,9 %)	5,66	0,017
III класс по Killip	10 (10,3 %)	0	6,39	0,011
Кардиогенный шок	14 (14,4 %)	5 (8,6 %)	1,14	0,286
СН I стадии	13 (13,4 %)	33 (56,9 %)	32,9	0,00001
СН IIA стадии	80 (82,4 %)	24 (41,4 %)	27,7	0,00001
СН IIB стадии	4 (4,1 %)	1 (1,7 %)	0,669	0,413
СН II ФК по NYHA	64 (65,9 %)	54 (93,1 %)	14,69	0,00001
СН III ФК по NYHA	33 (34,1 %)	4 (6,9 %)	14,69	0,00001
Инотропные агенты	16 (16,5 %)	5 (8,6 %)	1,92	0,17
Наркотические анальгетики	56 (57,7 %)	42 (72,4 %)	3,37	0,067
ТЛТ, догоспитальный этап	5 (5,2 %)	9 (15,5 %)	0,011	0,916
ТЛТ, госпитальный этап	36 (37,1 %)	18 (31 %)	0,59	0,44
ТЛТ	41 (42,3 %)	27 (46,5 %)	0,329	0,567
Низкомолекулярный гепарин (эноксапарин)	17 (17,5 %)	13 (22,4 %)	0,556	0,456
Фондапаринукс	80 (82,4 %)	45 (77,6 %)	0,556	0,456
Бета-адреноблокаторы	91 (93,8 %)	51 (87,9 %)	1,635	0,201
ИАПФ/БРА	95 (97,9 %)	53 (91,4 %)	3,621	0,057
Статин	96 (98,9 %)	58 (100 %)	0,602	0,437
Статин в максимальной дозе	46 (47,4 %)	33 (56,9 %)	0,527	0,468
АСК	95 (97,9 %)	56 (98,3 %)	0,02	0,893
Клопидогрель	96 (98,9 %)	57 (98,4 %)	0,137	0,712
Нитропрепараты	24 (24,7 %)	3 (5,2 %)	9,663	0,002

Примечание. * Пароксизмальная или персистирующая. Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде $M \pm t$. ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АВ-блокада – атриовентрикулярная блокада; АСК – ацетилсалициловая кислота.

Таблиця 2

Лабораторные показатели у обследованных пациентов (M±m)

Показатель	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=58)	P
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	13,05±0,68	11,58±0,78	0,02
Эритроциты, · 10 ¹² /л	4,14±0,26	4,33±0,31	0,65
Гемоглобин, г/л	133,47±4,22	135,80±5,21	0,73
СОЭ, мм/ч	9,57±0,53	8,16±0,68	0,105
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	244,83±8,49	248,90±9,95	0,76
Фибриноген, г/л	7,24±0,67	6,71±0,38	0,03
Аланинаминотрансфераза, ммоль/л	1,55±0,08	1,22±0,06	0,01
Аспартатаминотрансфераза, ммоль/л	1,66±0,11	1,23±0,12	0,01
Билирубин общий, мкмоль/л	16,73±0,81	15,82±0,74	0,45
ОХС, ммоль/л	6,12±0,48	6,07±0,38	0,17
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,33±0,12	2,91±0,15	0,03
Мочевина, ммоль/л	8,23±0,54	8,00±0,51	0,77
Креатинин, мкмоль/л	115,10±6,04	109,2±9,8	0,59
СКФ, мл/(мин · 1,73 м ²)	66,24±2,78	79,95±4,53	0,01
Глюкоза, ммоль/л	7,49±0,67	5,32±0,54	0,03
Тропонин Т, пг/мл	627,52±35,81	593,26±40,2	0,54

Таблиця 3

Приверженность к медикаментозной терапии пациентов, перенесших ИМ ПЖ, в зависимости от наличия ИБС в анамнезе при наблюдении в течение (30,6±4,5) мес

Показатель	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=58)	χ^2	P
Бета-адреноблокаторы	94 (96,9 %)	54 (93,1 %)	1,22	0,269
ИАПФ/БРА	97 (100 %)	56 (96,5 %)	3,39	0,065
Статины	96 (98,9 %)	58 (100 %)	0,602	0,437
Статины в максимальной дозе	48 (49,5 %)	31 (53,4 %)	0,228	0,653
АСК	94 (96,9 %)	57 (98,3 %)	0,27	0,603
Клопидогрель	97 (100 %)	57 (98,53 %)	0,137	0,711
Через 30,6 мес				
Бета-адреноблокаторы	52 (53,6 %)	26 (43,1 %)	1,119	0,29
ИАПФ/БРА	65 (67 %)	37 (63,8 %)	0,167	0,683
Статины	30 (30,9 %)	17 (29,3 %)	0,045	0,83
АСК	47 (48,5 %)	30 (51,7 %)	0,155	0,694

вастатин – 80 мг, розувастатин – 40 мг) и использовании в качестве антикоагулянтной терапии низкомолекулярного гепарина (эноксапарина) или фондапаринукса (см. табл. 1).

Результаты клинических исследований, оценивающих влияние предшествующей стенокардии на течение ИМ, показали, что эффектами так называемого ишемического прекодиционирования являются более благоприятное течение острой фазы ИМ и лучший ответ на ТЛТ [11, 16]. Однако протективные эффекты были связаны именно с наличием предынфарктных эпизодов стенокардии на протяжении короткого периода перед ИМ [12]. В данном исследовании оценивали данные больных с длительным анамнезом ИБС, обусловленным значимым атеро-

склеротическим поражением ВА, что, возможно, и объясняет большее количество осложнений в острый период ИМ ПЖ у пациентов 1-й группы.

По окончании стационарного этапа лечения ИМ ПЖ всем пациентам назначена медикаментозная терапия в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по ведению больных со стабильными формами ИБС (2013). Статистически значимых различий в частоте назначения основных групп препаратов, модифицирующих прогноз, между группами не было. Несмотря на значительное снижение приверженности к лечению через 30,6 мес после ИМ ПЖ существенных различий в приеме препаратов вторичной профилактики также не отмечено (табл. 3).

Таблица 4
Частота сердечно-сосудистых событий в отдаленный период ИМ ПЖ

Показатель	1-я группа (n=97)	2-я группа (n=58)	χ^2	P
Повторный ИМ	14 (14,4 %)	1 (1,7 %)	6,707	0,025
Декомпенсация СН	19 (19,6 %)	3 (5,2 %)	6,193	0,013
Нестабильная стенокардия	43 (44,3 %)	7 (12,0 %)	17,29	0,0000
ОНМК	7 (7,2 %)	2 (3,4 %)	0,942	0,33
Смерть	15 (15,5 %)	1 (1,7 %)	7,402	0,0065
АКШ	22 (22,7 %)	5 (8,6 %)	4,99	0,025
ЧКВ	15 (15,5 %)	26 (44,8 %)	16,1	0,00000

По итогам наблюдения в течение 30,6 мес комбинированная конечная точка исследования достигнута у 65 (41,9 %) пациентов: повторные госпитализации по поводу НС регистрировали у 50 (32,2 %) обследованных, по поводу СН – у 22 (14,2 %) больных, повторный ИМ перенесли 15 (9,6 %) пациентов, ОНМК – 9 (5,8 %) больных, умерло по сердечно-сосудистым причинам 16 (10,3 %) пациентов. Следует отметить, что в течение первого года после ИМ ПЖ ряду пациентов были проведены ЧКВ и аортокоронарное шунтирование (АКШ), при этом стентированию ВА чаще подвергались пациенты 2-й группы ($P=0,0005$), а АКШ ($P=0,025$) было методом выбора у больных с предшествующей стенокардией в анамнезе, что косвенно указывает на большую частоту многососудистого поражения ВА у больных с длительной ИБС в анамнезе (табл. 4).

На момент окончания исследования сердечно-сосудистые осложнения развились у 51 (52,6 %) больного с предшествующей стенокардией в анамнезе, что статистически значимо превышало количество пациентов с конечными точками во 2-й группе – 14 (24,1 %) больных ($P=0,00001$; рисунок).

Анализ частоты отдельных компонентов комбинированной конечной точки показал статистически значимое преобладание повторных ИМ ($P=0,025$), случаев НС ($P=0,000015$), декомпенсации СН ($P=0,013$) и сердечно-сосудистой смерти ($P=0,0065$) у больных 1-й группы. По количеству случаев ОНМК в течение 30,6 мес наблюдения группы статистически значимо не различались ($P=0,33$; см. табл. 4). Эти данные согласуются с результатами наблюдения J. Herlitz и соавторов, которые оценивали влияние предшествующей стенокардии на прогноз пациентов с ИМ. Больные с длительной стенокардией в анамнезе отличались статистически значимо большей частотой возникновения

повторных ИМ и смерти в течение 1 года по сравнению с лицами с кратковременной предынфарктной стенокардией и пациентами без анамнеза ангинозных событий [9].

Таким образом, результаты исследования показали, что наличие стабильной стенокардии в анамнезе имеет самостоятельное, не зависящее от медикаментозной терапии влияние на ухудшение отдаленного прогноза больных с ИМ ПЖ, которое заключается в статистически значимом увеличении частоты возникновения НС, повторного ИМ, госпитализации по поводу СН и сердечно-сосудистой смерти.

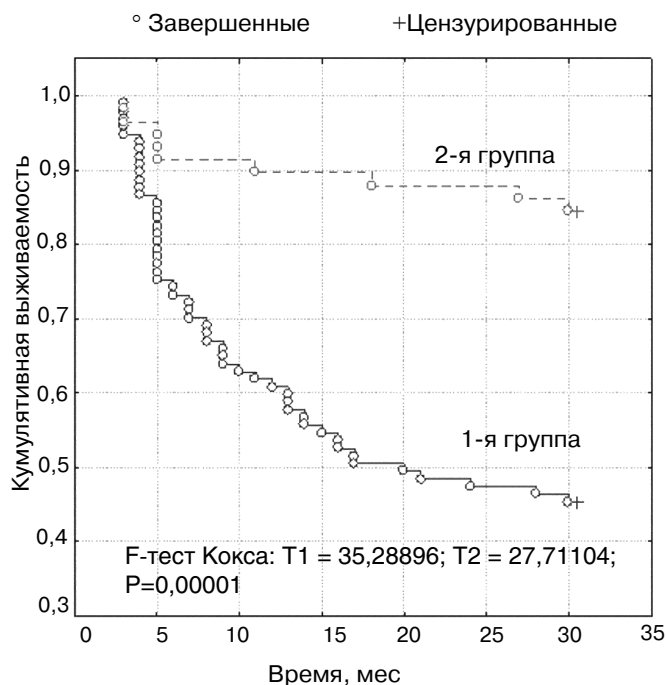


Рисунок. Частота возникновения комбинированной точки у пациентов со стенокардией в анамнезе (1-я группа) и без анамнеза ИБС до инфаркта миокарда правого желудочка (2-я группа) в динамике наблюдения в течение 30,6 мес (метод Каплана – Мейера).

Выводы

1. Пациенты с инфарктом миокарда правого желудочка со стабильной стенокардией в анамнезе характеризуются старшим возрастом, наличием перенесенных инфарктов миокарда в анамнезе, большей частотой выявления артериальной гипертензии, сахарного диабета и периферического атеросклероза как сопутствующей патологии.

2. Особенности клинического течения острой фазы инфаркта миокарда правого желудочка у больных с предшествующей стенокардией в анамнезе являются большая частота выявления ранней постинфарктной стенокардии, острой левожелудочковой недостаточности II–III класса по Killip, желудочковой экстрасистолии высоких градаций и высокостепенной атриоventрикулярной блокады.

3. Установлено, что наличие ишемической болезни сердца в анамнезе перед инфарктом миокарда правого желудочка ассоциируется с достоверным увеличением риска возникновения комбинированной конечной точки в течение 30 месяцев после инфаркта миокарда, в частности повторных инфарктов миокарда, случаев дестабилизации нестабильной стенокардии, сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смерти.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: идея исследования, редактивное участие – В.Ц.; сбор материала, анализ данных, написание статьи – Т.Л.; обзор литературы – В.Д.

Литература

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Багрий А.Е. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) // Серцева недостатність. – 2012. – № 3. – С. 60–96.
2. Abtahi F., Farmanesh M., Moaref A. et al. Right ventricular involvement in either anterior or inferior myocardial infarction // Intern. Cardiovasc. Research J. – 2016. – Vol. 10 (2). – P. 67–71.
3. Cohn J.N., Guiha N.H., Broder M.I. et al. Right ventricular infarction. Clinical and hemodynamic features // Am. J. Cardiol. – 1974. – Vol. 33. – P. 209–214.
4. Cortina A., Ambrose J.A., Prieto-Granada J. et al. Left ventricular function after myocardial infarction: Clinical and angiographic correlations // J. Am. Coll. Cardiol. – 1985. – Vol. 5. – P. 619–624.

5. Filippatos G., McMurray J., Aboyans V. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200.
6. Graffari S., Samadikhan J. Predictive value of TIMI Risk Score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction // Heart J. – 2006. – Vol. 7. – P. 26–30.
7. Haji S.A., Movahed A. Right ventricular infarction – diagnosis and treatment // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 26 (7). – P. 2023–2033.
8. Hamon M., Agostini D., Page O. et al. Prognostic impact of right ventricular involvement in patients with acute myocardial infarction: meta-analysis // Crit Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 2023–2033.
9. Herlitz J., Karlson B.W., Richter A. et al. Occurrence of angina pectoris prior to acute myocardial infarction and its relation to prognosis // Eur. Heart J. – 1993. – Vol. 14 (4). – P. 484–491.
10. Horan L.G., Flowers N.C. Right ventricular infarction: Specific requirements of management // Am. Fam. Physician. – 1999. – Vol. 60. – P. 1727–1734.
11. Iglesias-Garriz I., Garrote C.C., Corral F.F. et al. Mortalidad intrahospitalaria y angina preinfarto temprana: metaanálisis de los estudios publicados // Rev. Esp. Cardiol. – 2005. – Vol. 58. – P. 484–490.
12. Ishihara M., Inoue I., Kawagoe T. et al. Ischaemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris is lost in patients with prior myocardial infarction // Heart. – 2006. – Vol. 92 (7). – P. 973–974.
13. Jensen C.J., Jochims M., Hunold P. et al. Right ventricular involvement in acute left ventricular myocardial infarction: prognostic implications of MRT findings // AJR. – 2010. – Vol. 194. – P. 592–598.
14. Jimenez-Navarro M.F., Gomez-Doblas J., Ramirez-Marrero M.A. et al. Effect of Angina in the Week Before Myocardial Infarction on Long-Term Cardiovascular Morbidity and Mortality After Hospital Discharge // Rev. Esp. Cardiol. – 2008. – Vol. 61 (7). – P. 775–778.
15. Kluza K., Parenicac I., Kubkova L. et al. Unstable angina pectoris prior to ST elevation myocardial infarction in patients treated with primary percutaneous coronary intervention has no influence on prognosis // Biomed. Pap. Med. Fac. Univ. Palacky Olomouc Czech Repub. – 2015. – Vol. 159 (2). – P. 251–258.
16. Mohammadzadeh H.S., Vatan K., Mikaili P. et al. The effect of prodromal angina pectoris on short-term prognosis of acute ST elevation myocardial infarction // Eur. J. Experimental Biology. – 2012. – Vol. 2 (1). – P. 217–221.
17. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. Task Force Members. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2949–3004.
18. Ondrus T., Kanovsky J., Novotny T. et al. Right ventricular myocardial infarction: From pathophysiology to prognosis // Exp. Clin. Cardiol. – 2013. – Vol. 18 (1). – P. 27–30.
19. Pereira A., Franken R., Schwarzwälder S. et al. Impact on hospital mortality and morbidity of right ventricular involvement among patients with acute left ventricular infarction // Sao Paulo Med. J. – 2006. – Vol. 124 (4). – P. 186–191.
20. Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2569–2619.

Надійшла 10.04.2017 р.

Вплив стабільної стенокардії в анамнезі на прогноз у пацієнтів з інфарктом міокарда правого шлуночка на тлі інфаркту міокарда із зубцем Q задньої стінки лівого шлуночка

В.Й. Целуйко¹, Т.А. Лозова², В.М. Домінас²

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти

² Сумська міська клінічна лікарня № 1

Мета роботи – оцінити вплив стенокардії напруження, яка існувала до інфаркту міокарда (ІМ), на перебіг гострого періоду та віддалений прогноз у пацієнтів з ІМ правого шлуночка (ПШ) на тлі ІМ із зубцем Q задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ).

Матеріал і методи. Обстежено 155 хворих віком у середньому (64,11±0,78) року з ІМ ПШ на тлі ІМ із зубцем Q задньої стінки ЛШ. Пацієнтів розділили на дві групи: 1-ша – 97 (62,6 %) хворих зі стенокардією напруження в анамнезі; 2-га – 58 (37,4 %) осіб з ІМ ПШ як першою подією. Період спостереження – (30,6±4,5) міс. Кінцевими точками дослідження вважали: серцево-судинну смерть, нестабільну стенокардію (НС), повторний ІМ, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності (СН) та гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК).

Результати. Пацієнти зі стенокардією в анамнезі відрізнялися більш старшим віком (P=0,005), більшою частотою виявлення цукрового діабету (P=0,017) та артеріальної гіпертензії (P=0,0013). У гострий період ІМ ПШ у 1-й групі більш часто реєстрували шлуночкову екстрасистолію (P=0,047), високоступеневі та повні атріовентрикулярні блокади (P=0,023), гостру лівошлуночкову недостатність II–III класу за Killip (P=0,017; P=0,011) та ранню післяінфарктну стенокардію (P=0,002). Кінцевих точок дослідження досягли 65 (41,9 %) пацієнтів: НС – 50 (32,2 %), повторний ІМ – 15 (9,6 %), ГПМК – 9 (5,8 %), госпіталізація з приводу СН – 22 (14,2 %), померло 16 (10,3 %) осіб. Частота випадків госпіталізації з приводу СН (P=0,013), НС (P=0,0001), повторного ІМ (P=0,025) та серцево-судинної смерті (P=0,0065) була статистично значущо вищою в 1-й групі. Через 30,6 міс серцево-судинні події розвинулися у 51 (52,6 %) пацієнта 1-ї групи, що було значно більше, ніж у хворих 2-ї групи – у 14 (24,1 %) осіб (F-тест Коха: P=0,00001).

Висновки. Наявність стенокардії в анамнезі перед ІМ ПШ асоціюється зі статистично значущим зростанням ризику серцево-судинних подій, зокрема серцево-судинної смерті, повторних ІМ, випадків госпіталізації з приводу НС та СН протягом 30 міс після ІМ.

Ключові слова: інфаркт міокарда правого шлуночка, стенокардія, серцево-судинні події.

Effect of previous angina pectoris upon prognosis in patients with right ventricular myocardial infarction on the background of the posterior Q-wave myocardial infarction

V.Y. Tseluyko¹, T.A. Lozova², V.M. Dominas²

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

² Sumy City Clinical Hospital N 1, Ukraine

The aim – to evaluate impact of the previous angina pectoris (AP) on risk of complications during acute period and long-term prognosis of patients with right ventricular (RV) myocardial infarction (MI) on the background of the posterior Q-wave MI.

Material and methods. 155 patients with RV MI aged 64.11±0.78 years were evaluated. The 1st group – 97 (62.6 %) patients had chronic AP before MI, and the 2nd group – 58 (37.4 %) patients – without previous AP. Average follow-up was 30±4.5 months. Endpoints were: unstable angina (UA), recurrent MI (Re-MI), stroke, cardiovascular (CV) death and HF-hospitalizations.

Results. Patients with AP differed had older age (P=0.005), greater frequency of diabetes mellitus (P=0.017) and hypertension (P=0.0013). In the acute period of the RV MI in the 1st group there was higher incidence of ventricular extrasystoles (P=0.047), high-degree and complete AV-blockade (P=0.023), acute HF (Killip II–III) (P=0.017; P=0.011), and postinfarction angina (P=0.002). Study endpoints occurred in 65 (41.9 %) patients: UA – 50 (32.2 %), Re-MI – 15 (9.6 %), stroke – 9 (5.8 %), CV-death – 16 (10.3 %), HF-hospitalization – 22 (14.2 %). The frequency of HF-hospitalization (P=0.013), UA (P=0.0001), Re-MI (P=0.025) and CV-death (P=0.0065) were significantly higher in the 1st group. After 30-month follow-up the CV-events occurred in 51 (52.6 %) patients with previous AP when compared with 14 (24.1 %) patients in the 2nd group (Cox F-Test: P=0.00001).

Conclusions. The chronic AP previous RV MI is associated with significant increase of the risk CV-complications, in particular, CV-death, Re-MI, UA and HF-hospitalizations during 30-months follow-up.

Key words: right ventricular myocardial infarction, angina pectoris, cardiovascular events.

УДК 616.127-005.4+616.12-008.46+616.124.2

Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца и ее роль в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца

Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, Ю.О. Хоменко

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, левый желудочек сердца, радионуклидная вентрикулография, систолическая и диастолическая функция, сердечная недостаточность

В соответствии с классической концепцией в сердечном цикле выделяют период сокращения кардиомиоцитов (развитие напряжения и изгнание крови из полости желудочков – систола) и период расслабления миокарда (наполнение желудочков кровью – диастола). Со времен W. Harvey (1578–1659) внимание исследователей было приковано к разработке представлений о процессе сокращения кардиомиоцитов и механизмам, влияющим на процесс сокращения, развитие напряжения и изгнание крови из желудочков. И только в конце XX ст. диастолическая функция левого желудочка (ЛЖ) сердца стала предметом интенсивного лабораторно-экспериментального и клинко-инструментального исследования [7–10, 13, 17, 18]. В настоящее время в диастоле выделяют периоды изоволюмического и изотонического расслабления, последний, в свою очередь, подразделяют на фазы быстрого и медленного наполнения (диастазис) и период систолы предсердий. Активный процесс изоволюмического расслабления миокарда определяется энергозависимым удалением Ca^{2+} из миофибрилл и разрывом акто-миозиновых комплексов, зависит от активации Ca^{2+} -АТФазы в кардиомиоцитах, а также от сродства миофибрилл к Ca^{2+} [6, 8, 10, 22, 30]. Глубина расслабления определяет скорость и степень падения внутрисердечного

давления и формирование предсердно-желудочкового градиента давления [6, 16, 19, 26].

Пассивный процесс изотонического расслабления миокарда обусловлен существованием упругих образований, сжимаемых или растягиваемых при сокращении кардиомиоцитов и расправляющихся при их расслаблении (в соответствии с трехкомпонентной моделью мышцы A. Hill – последовательный и параллельный компоненты). Последовательный компонент в кардиомиоцитах представлен саркоплазматическим белком, встроенным в саркомер, – тайтином. Свойства этого белка лежат в основе расслабления кардиомиоцитов при удалении Ca^{2+} из миофибрилл [21, 22]. В миокарде тайтин существует в двух формах – N2B и N2BA. Последняя форма более длинная и растяжимая, преобладание одной из них определяет податливость камеры ЛЖ [23, 24].

Установлено, что процесс релаксации кардиомиоцитов более чувствителен к недостатку кислорода, чем процесс сокращения, что нарушения диастолической функции ЛЖ возникают практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях, что особенно четко проявляется при ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2, 13, 15]. Диастолическая дисфункция играет существенную роль в развитии сердечной недостаточности [1, 5, 11, 13, 15, 30].

Теоретически обосновано, что наиболее адекватным методом оценки диастолической функции ЛЖ является определение соотношения изменений уровня внутрижелудочкового давления и диастолического объема ЛЖ в реальном масштабе времени [6]. Этим требованиям отвечает лишь метод рентгеноконтрастной вентрикулографии с одновременной регистрацией внутрижелудочкового давления. Однако данный метод инвазивный, требует сложной аппаратуры, имеющейся в немногих медицинских учреждениях, и высокой квалификации медицинского персонала.

Этим требованиям соответствуют методы доплер- и тканевой эхокардиографии и радионуклидной вентрикулографии, обеспечивающие определение скоростных, временных и объемных показателей диастолической функции ЛЖ [12, 14, 20, 25, 28].

Цель работы – изучить состояние диастолической функции левого желудочка сердца и оценить роль диастолической дисфункции в развитии сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца.

Материал и методы

В исследование включены 129 пациентов с ИБС, все мужского пола, в возрасте в среднем $(54,6 \pm 6,6)$ года. Контрольную группу ($n=26$) составили практически здоровые добровольцы, соответствующие по возрасту и полу обследованным больным. В исследование не включали лиц с артериальной гипертензией.

Всем обследованным проведена кардиосинхронизированная равновесная радионуклидная вентрикулография с ^{99m}Tc -пирофосфатом (индикаторная доза 370–445 МБк) на гамма-камере LFOV-IV (Nuclear Chicago, США) по стандартной методике. Определяли основные показатели внутрисердечной гемодинамики: фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, конечнодиастолический (КДО), конечносистолический (КСО) и ударный (УО) объемы ЛЖ, максимальную скорость изгнания (СИмакс), время ее достижения (Т-СИмакс), максимальную скорость наполнения (СНмакс) и время ее достижения (Т-СНмакс). С целью расширения информативности радионуклидной вентрикулографии в оценке диастолической функции ЛЖ разработан алгоритм определения фракций наполнения ЛЖ: фракции наполнения фазы быстрого наполнения (ФН₁), фракции наполнения фазы медленного наполнения (ФН₂), фрак-

ции наполнения в период систолы левого предсердия (ФН₃). Рассчитывали объемы наполнения ЛЖ в фазу быстрого наполнения (V_1), фазу медленного наполнения (V_2), в период систолы предсердий (V_3), индекс объемной податливости (ИОП), определяемый как отношение V_1/V_3 и отношение СИмакс/СНмакс как показатель определяющего фактора нарушения функционального состояния ЛЖ – преимущественно систолической или диастолической функции ЛЖ.

В настоящей работе для клинической характеристики больных ИБС использовали интегральный показатель – ФВ ЛЖ – как характеризующий систолическую функцию ЛЖ (в норме превышает 50 %), УО как показатель насосной функции ЛЖ (в норме превышает 60 см³), СИмакс как показатель сократительной функции миокарда ЛЖ.

В 1-ю группу ($n=42$) включены больные ИБС с сохраненными систолической (ФВ > 50 %), насосной (УО > 60 см³) и сократительной (СИмакс > 4,5 с⁻¹) функциями ЛЖ, без признаков сердечной недостаточности, отнесенные к I функциональному классу по NYHA.

Во 2-ю группу ($n=56$) включены больные ИБС, перенесшие инфаркт миокарда с зубцом Q через 1–2 года от начала заболевания с сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ, но со сниженной сократительной функцией миокарда ЛЖ (СИмакс < 4,5 с⁻¹), сердечная недостаточность у которых не превышала I стадии по классификации Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко.

В 3-ю группу ($n=36$) – включены больные ИБС, перенесшие инфаркт миокарда с зубцом Q, со сниженными систолической и сократительной функциями ЛЖ (ФВ < 50 %, СИмакс < 4,5 с⁻¹), но с сохраненной насосной функцией ЛЖ, у которых диагностировали сердечную недостаточность IIА стадии по классификации Н.Д. Стражеско – В.Х. Василенко.

Все обследованные проходили наблюдение и лечение в ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Всем пациентам проводили стандартную медикаментозную терапию (антиагреганты, β -адреноблокаторы, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, нитраты и диуретики по показаниям).

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы Statistica (США).

Результаты и их обсуждение

Сопоставительный анализ параметров, характеризующих диастолическую функцию ЛЖ, полученных при обследовании трех групп больных с хронической ИБС в зависимости от характера течения заболевания, не выявил различий в направленности их изменений, но позволил установить значительные различия в степени выраженности изменений данных показателей (табл. 1).

У больных 1-й группы с сохраненными систолической, насосной и сократительной функциями ЛЖ выявили статистически значимое уменьшение СН_{макс} (на 29,5 % по сравнению с таковой в контрольной группе), тенденцию к удлинению Т-СН_{макс}, изменение гемодинамической структуры наполнения ЛЖ: некоторое уменьшение ФН₁ (на 12,5 %) и V₁ (на 10,1 %) в сочетании с неизменной величиной ФН₂ и V₂ и статистически значимым увеличением ФН₃ (на 36,1 %) и V₃ (на 20,9 %) по сравнению с таковыми в контрольной группе, ИОП статистически значимо уменьшается по сравнению с таковым в контрольной группе (на 36,7 %), что отражает уменьшение объемной податливости камеры ЛЖ.

У больных 2-й группы отметили более выраженное, чем у пациентов 1-й группы, уменьшение СН_{макс} (на 45,1 % по сравнению с таковым в контрольной группе и на 22,2 % по сравнению с таковым в 1-й группе) и статистически значимое удлинение Т-СН_{макс} по сравнению с таковым в контрольной группе. Изменение гемодинамической структуры наполнения ЛЖ заключается в уменьшении ФН₁ (на 25,3 % по сравнению

с контрольной группой и на 14,7 % по сравнению с 1-й группой) и V₁ (на 25,9 % по сравнению с таковым в контрольной группе и на 17,5 % по сравнению с таковым в 1-й группе), величины ФН₂ и V₂, как и у больных 1-й группы, существенно не изменялись, при этом по средним данным отметили выраженное, статистически значимое увеличение ФН₃ (на 75 % по сравнению с таковой в контрольной группе и на 47,5 % по сравнению с таковой в 1-й группе) и V₃ (на 67,9 % по сравнению с таковым в контрольной группе и на 37,0 % по сравнению с таковым в 1-й группе). Однако у ряда больных 2-й группы при анализе индивидуальных данных отмечено отсутствие увеличения ФН₃ и V₃ в сочетании с тенденцией к увеличению ФН₂ и V₂. ИОП у всех пациентов этой группы был статистически значимо меньше такового как в контрольной группе (на 67,5 %), так и у лиц 1-й группы (на 38,9 %).

Изменения величин ФН₃ и V₁ отражают увеличение вклада систолы предсердий в объем наполнения ЛЖ. Если роль систолы предсердий в условиях нормы относительно невелика (до 20 %), то в условиях нарушенной диастолической функции систола предсердий приобретает принципиально важную компенсаторную роль дополнительного насоса, обеспечивающего адекватное наполнение полости ЛЖ в условиях сниженной ее податливости.

У больных 3-й группы с клиническими признаками сердечной недостаточности IIA стадии выявили более выраженные изменения показателей диастолической функции ЛЖ как по сравнению с контрольной группой, так и по сравнению с пациентами 1-й и 2-й групп: прогрессиру-

Таблица 1

Показатели диастолической функции левого желудочка сердца у больных хронической ИБС (M±m)

Показатель	Контрольная группа (n=26)	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=36)
ФВ, %	62,6±6,6	61,3±6,4	58,0±4,8	42,9±4,8*
УО, см ³	74,0±4,9	76,10±1,8	74,0±4,5	72,6±7,6
СН _{макс} , с ⁻¹	3,39±0,11	2,39±0,09*	1,86±0,04*°	1,74±0,08*°
Т-СН _{макс} , мс	144,6±11,3	163,4±9,2	188,3±9,6*	246,3±11,9*°#
ФН ₁ , %	60,0±5,8	52,5±5,5	44,8±3,4*	42,9±4,8*°#
ФН ₂ , %	22,3±2,4	23,4±2,2	21,1±1,3	39,9±2,7*°#
ФН ₃ , %	17,7±3,7	24,1±3,1*	34,1±2,9*	25,2±1,9*#
V ₁ , см ³	44,4±3,9	39,9±2,6	32,9±2,3*	30,4±2,6*
V ₂ , см ³	16,5±3,3	17,3±4,8	15,7±2,9	23,9±2,7*#
V ₃ , см ³	13,1±1,9	18,9±2,3*	25,4±2,2*°	18,3±1,6#
V ₁ /V ₃	3,38±0,12	2,11±0,09*	1,29±0,09*°	1,62±0,16*°#

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе (P<0,05–0,01); ° – в 1-й группе (P<0,05–0,01); # – во 2-й группе (P<0,05–0,01).

ющее уменьшение величины СН_{макс} (на 31,0 и 27,2 % по сравнению с таковой соответственно в контрольной и 1-й группе) с некоторой тенденцией к дальнейшему уменьшению по сравнению с таковой у больных 2-й группы (на 6,5 %), статистически значимое удлинение Т-СН_{макс} по сравнению с таковым в контрольной, 1-й и 2-й группах. При этом следует особенно подчеркнуть выраженные изменения гемодинамической структуры наполнения ЛЖ, заключающиеся в перераспределении объемов наполнения со значительным уменьшением величины ФН₁: на 30,2 % по сравнению с контролем и на 18,5 % по сравнению с 1-й группой, но практически не отличается от таковой у больных 2-й группы, увеличением величины ФН₂ (на 78,9; 70,5 и 89,1 % по сравнению с таковой соответственно в контрольной, 1-й и 2-й группах). При этом увеличения ФН₃ у пациентов 3-й группы по сравнению с таковой в контрольной группе не выявили. Кроме того, отметили уменьшение ФН₃ по сравнению с таковой у больных 1-й и 2-й групп (соответственно на 24,5 и 40,7 %). У пациентов 3-й группы наблюдали не менее выраженные изменения и объемов наполнения ЛЖ: выраженное уменьшение величины V₁ у больных 3-й группы по сравнению с таковой в контрольной группе (на 31,5 %) и по сравнению с пациентами 1-й группы (на 23,8 %), в то время как по сравнению с больными 2-й – статистически значимых различий не отмечено. Если у лиц 1-й и 2-й групп V₂ не претерпевал существенных изменений, то в 3-й группе выявили существенное увеличение объема наполнения в фазу медленного наполнения (на 78,9; 70,5 и 84,1 % по сравнению с таковым в контрольной, 1-й и 2-й группах соответственно). Объем наполнения в период систолы предсердий не отличается от такового в контрольной группе, меньше (на 30,2 %), чем у больных 1-й группы, и значительно меньше (на 48,3 %), чем у пациентов 2-й группы. Уменьшение ИОП у лиц 3-й группы статистически значимо по сравнению с контролем, но величина ИОП у больных 3-й группы превышает таковую у пациентов 1-й и 2-й групп, что принято обозначать как псевдонормализацию показателя объемной податливости миокарда ЛЖ.

Приведенные данные свидетельствуют о раннем возникновении диастолической дисфункции ЛЖ у больных ИБС, о прогрессировании нарушений диастолической функции ЛЖ по мере увеличения тяжести течения заболевания,

о значительном увеличении вклада систолы предсердий в объем наполнения ЛЖ у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ (1-я и 2-я группы) и об отсутствии компенсаторного увеличения объема наполнения в фазу систолы предсердий; кроме того позволяют оценить механизмы нарушения диастолической функции ЛЖ: уменьшение СН_{макс} в сочетании с удлинением Т-СН_{макс} свидетельствуют о нарушении активного процесса расслабления кардиомиоцитов, обуславливающих повышение конечнодиастолического давления в ЛЖ и уменьшение предсердно-желудочкового градиента давления. Сочетание этих изменений с нарушением гемодинамической структуры наполнения и уменьшением ИОП свидетельствует о значимой роли пассивных механизмов нарушения диастолической функции ЛЖ, обусловленных при ИБС ремоделированием ЛЖ (структурно-функциональная перестройка ЛЖ, включающая дилатацию и гипертрофию ЛЖ развитие фиброза и пр.) особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда [3, 4, 9].

В настоящее время выделяют три типа диастолической дисфункции – гипертрофическую, псевдонормализацию и рестриктивную [6, 11]. Полученные нами данные позволяют определить диастолическую дисфункцию у больных ИБС как преимущественно гипертрофическую, лишь у некоторых пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности диастолическую дисфункцию ЛЖ можно отнести к псевдонормальному типу.

Следует подчеркнуть, что нарушение диастолической функции ЛЖ вследствие сопряженности процессов расслабления и сокращения кардиомиоцитов оказывает существенное влияние на последующую систолу, определяя уровень преднагрузки и возможность реализации механизма Франка – Старлинга [3, 4].

При сопоставлении основных показателей внутрисердечной гемодинамики, характеризующих систолическую функцию ЛЖ (табл. 2), и показателей диастолической функции (см. табл. 1) у больных с неосложненным течением ИБС (1-я группа) ранняя диастолическая дисфункция сочетается с величинами внутрисердечной гемодинамики, находящимися в пределах их физиологических колебаний, включая величину КСО, параметра практически более важного с точки зрения развития сердечной недостаточности, чем ФВ и УО [29]. При этом

Таблиця 2

Соотношение систолической и диастолической функции левого желудочка сердца у больных ИБС

Показатель	Контрольная группа (n=26)	1-я группа (n=42)	2-я группа (n=56)	3-я группа (n=36)
ФВ, %	62,6±6,6	61,3±6,4	58,0±4,8	42,9±4,3*°#
КДО, см ³	118,2±4,2	124,1±4,8	127,6±3,6	169,2±6,6*°#
КСО, см ³	44,2±3,6	48,0±4,5	53,6±4,4	96,6±7,8*°#
УО, см ³	74,0±4,9	76,1±4,5	74,0±4,5	72,6±7,6
СИмакс, с ⁻¹	5,33±0,27	4,99±0,31	3,69±0,23*	2,28±0,13*°#
СНмакс, с ⁻¹	3,39±0,11	2,39±0,09*	1,86±0,04*°	1,74±0,08*°
СИмакс/СНмакс	1,57±0,05	2,09±0,04*	1,98±0,03*	1,31±0,04*°#

Примечание. Показатели представлены в виде $M \pm m$. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми: * – в контрольной группе ($P < 0,05 - 0,01$); ° – в 1-й группе ($P < 0,05 - 0,01$); # – во 2-й группе ($P < 0,05 - 0,01$).

величина отношения СИмакс/СНмакс, отражающая соотношение уровней сократительной и диастолической активности миокарда, у больных 1-й группы превышает таковую в контрольной группе (на 33,1 %), что свидетельствует о преимущественном изменении у них диастолической функции ЛЖ.

У больных 2-й группы при сопоставлении показателей систолической и диастолической функций ЛЖ наряду с существенными изменениями последних отметили тенденцию к увеличению КСО и статистически значимое уменьшение СИмакс как по сравнению с контролем (30,8 %), так и по сравнению с таковой у пациентов 1-й группы (на 26,0 %). Хотя отношение СИмакс/СНмакс у лиц 2-й группы также превышает таковое в контроле (на 26,1 %), дисфункцию ЛЖ у них следует определить как смешанную – систоло-диастолическую, учитывая наличие изменений наиболее чувствительных параметров, характеризующих гемодинамическую производительность ЛЖ (КСО и СИмакс).

У больных 3-й группы с клиническими признаками сердечной недостаточности IIA стадии выраженные изменения диастолической функции сочетаются с выраженными в не меньшей степени изменениями систолической функции: наряду со статистически значимым уменьшением ФВ выявили статистически значимое увеличение КДО (на 30,1 %) и КСО (на 53,7 %) по сравнению с контролем и статистически значимое уменьшение СИмакс как по сравнению с контролем, так и по сравнению с таковой у пациентов 1-й и 2-й групп (соответственно на 57,2; 55,3 и 38,3 %). Отношение СИмакс/СНмакс у больных 3-й группы уменьшается по сравнению с контролем на 26,6 %, в то время как по сравнению с таковым у пациентов 1-й и 2-й групп – соответственно на 38,2 и на 32,8 %, что отражает различ-

ные механизмы изменения данного показателя у больных в зависимости от тяжести течения заболевания: если у лиц 1-й и 2-й групп ведущим фактором миокардиальной недостаточности является диастолическая дисфункция, то у пациентов с клиническими признаками сердечной недостаточности – нарушение сократительной функции ЛЖ. У больных 3-й группы с сердечной недостаточностью IIA стадии УО остается в пределах физиологических колебаний в покое, что позволяет говорить о реализации механизма Франка – Старлинга (увеличение КДО).

В настоящее время продолжается дискуссия, начатая в 80-е годы XX ст., о патогенезе, диагностике, лечении диастолической дисфункции ЛЖ у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и о ее роли в возникновении сердечной недостаточности. Традиционно сердечную недостаточность связывают с нарушением систолической функции ЛЖ. Однако у 30–40 % лиц с хронической сердечной недостаточностью не выявляют нарушения систолической функции ЛЖ – ФВ превышает 50 % [1, 5]. Сердечная недостаточность обусловлена у них нарушением диастолической функции ЛЖ. Синдром сердечной недостаточности с преимущественным нарушением диастолической функции ЛЖ определяют как сердечную недостаточность с сохраненной ФВ, введен термин «диастолическая сердечная недостаточность» [1, 5, 15, 20, 27].

ИБС характеризуется 1) недостаточным обеспечением миокарда кислородом, обуславливающим дефицит макроэргических соединений, что в свою очередь нарушает транспорт Ca^{2+} и замедляет разрыв актомиозиновых комплексов; 2) структурно-функциональной перестройкой ЛЖ: гипертрофия и дилатация ЛЖ, изменение вязко-эластических свойств стенки

ЛЖ вследствие развития фиброза и кардиосклероза. Раннее выявление в этих условиях диастолической дисфункции ЛЖ, прогрессирование этих изменений с последующим нарушением систолической функции ЛЖ и клиническим проявлением симптомов СН позволяют считать, что у больных ИБС диастолическая дисфункция является ранней доклинической фазой нарушения функции ЛЖ и может быть маркером развития сердечной недостаточности. При этом изменения функционального состояния ЛЖ у больных ИБС на ранних стадиях течения ИБС могут быть определены как преимущественно диастолические, но у пациентов с клиническими проявлениями сердечной недостаточности их следует определять как систоло-диастолические с преимущественным нарушением систолической функции ЛЖ.

Конфликта интересов нет.

Концепция и проект исследования, анализ материала – Л.Б., Н.С.; сбор материала – Н.С., Ю.Х.; статистическая обработка данных – Ю.Х.; обзор литературы, написание статьи – Н.С.

Литература

1. Агеев Ф.Т. Диастолическая сердечная недостаточность: 10 лет знакомства // Сердечная недостаточность.– 2010.– № 11.– С. 5–8.
2. Аляви А.Д., Кенжаева М.П., Хаитов С.И., Канжаева С.Р. Профилактика диастолической дисфункции левого желудочка при остром коронарном синдроме с элевацией сегмента ST // Укр. мед. часопис.– 2012.– № 2.– С. 88–91.
3. Бабий Л.Н., Строганова Н.П., Савицкий С.Ю., Остапчук У.Ю. Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца и уровень альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда // Укр. кардиол. журн.– 2015.– № 4.– С. 65–78.
4. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка сердца: комплексный подход // Сердечная недостаточность.– 2004.– № 4.– С. 162–164.
5. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность // Сердечная недостаточность.– 2000.– № 1.– С. 40–46.
6. Капелько В.И. Диастолическая дисфункция // Кардиология.– 2011.– № 1.– С. 78–90.
7. Капелько В.И. Роль процесса расслабления в нарушении сократительной функции миокарда при различной патологии сердца // Бюлл. ВКНЦ.– 1982.– № 1.– С. 99–107.
8. Левитский Д.О., Беневоленский Д.С., Левченко Т.С. Количественная оценка кальций транспортирующей способности саркоплазматического ретикулума сердца // Метаболизм миокарда.– М.: Медицина, 1981.– С. 35–83.
9. Никитин Н.П., Аляви А.Л. Особенности диастолической дисфункции в процессе ремоделирования левого желудочка сердца при диастолической сердечной недостаточности // Кардиология.– 1998.– № 3.– С. 56–61.
10. Удельнов М.Г., Тумароков К.М., Орлова Ц.Р. Регуляция расслабления миокарда и проблема активности диастолы // Кардиология.– 1977.– № 8.– С. 148–158.
11. Терещенко С.Н., Жаров И.В. Диастолическая сердечная недостаточность: разрешимы ли трудности диагностики и лечения // Терапевтический архив.– 2009.– № 11.– С. 72–79.
12. Bonow R.O., Bocharach S., Green M. et al. Impaired left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease: assesment with radionuclide angiography // Circulation.– 1994.– Vol. 64.– P. 316–328.
13. Bonow R.O., Udelson J.E. Left ventricular diastolic dysfunction as a cause of congestive heart failure // Ann. Intern. Med.– 1992.– Vol. 17.– P. 502–510.
14. Bowman L.K., Forrester A., Lee H. et al. Peak filling rate normalized to mitral stroke volume: a new Doppler Echocardiographic index validated by radionuclide angiography technics // J. Amer. Coll. Cardiology.– 1988.– Vol. 12.– P. 937–942.
15. Bruks S., Little W.C., Chao T. et al. Contribution of left ventricular diastolic dysfunction to heart failure regardless of ejection fraction // Amer. J. Cardiology.– 2009.– Vol. 95.– P. 5603–606.
16. Brutsaert D.L., Sys S.U. Relaxation and diastole of the heart // Physiol. Rev.– 1989.– Vol. 69.– P. 1228–1315.
17. Chema D., Coirault C., Hubert J.L. Lecarpentras J. Mecanics of relaxation of human heart // New Physiol. Sci.– 2000.– Vol. 15.– P. 78–83.
18. Devereux R.B. Left ventricular diastolic dysfunction: early diastolic relaxation and late diastolic compliance // J. Am. Coll. Cardiology.– 1989.– Vol. 14.– P. 337–339.
19. Fukuta H., Little W.C. The cardiac cycle and physiologic basis of left ventricular contraction, ejection, relaxation and filling // Heart Failure Clinics.– 2008.– Vol. 4.– P. 1–11.
20. How to diagnose diastolic heart failure: Europian study groupon diastolic heart failure // Eur. Heart J.– 1988.– Vol. 19.– P. 990–1004.
21. Helmer M., Lim C.C., Liao R. et al. Titin determines the Frank-Starling Relation in early diastole // J. Gen. Physiol.– 2003.– Vol. 121.– P. 97–110.
22. Lehnert S.E., Maier L.S., Hassenfuss G. Abnormalities of calcium metabolism and myocardial depression in failing heart // Heart failure Res.– 2009.– Vol. 14.– P. 213–224.
23. Linke W.A., Leake M.C. Multiple source of passive stress relaxation in muscle fibres // Physiol. Med. Biol.– 2004.– Vol. 49.– P. 3613–3627.
24. Linke W.A. Sense and stretchability: The role of Titin and Titin-associated proteins in myocardial stress-sensing and mechanical dysfunction // Cardiovascular Res.– 2008.– Vol. 77.– P. 637–648.
25. Little W.C. Diastolic dysfunction beyond distensibility: adverse effect of ventricular dilatation // Circulation.– 2005.– Vol. 112.– P. 2880–2890.
26. Little W.S., Downess T.R. Clinical evaluation of left diastolic performance // Prog. Cardiovascular Diseases.– 1990.– Vol. 33.– P. 273–290.
27. Sanderson J.E. Heart failure with normal ejection fraction // Heart.– 2007.– Vol. 97.– P. 156–158.
28. Spirito P., Maron B.J., Bonow R.O. Noninvasive assesment of ventricular diastolic function: comparative analysis of Doppler-echocardiography and radionuclide angiography techniques // J. Amer. Coll. Cardiology.– 1988.– Vol. 7.– P. 518–528.
29. While H.D., Hanis K.M., Brown A.E. al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // Circulation.– 1987.– Vol. 71.– P. 45–51.
30. Yano M., Yamamoto T., Kobayashi S. et al. Detective Ca²⁺ cycling as a key pathogenic mechanism of heart filling // Circulat. J.– 2008.– Vol. 75 (Suppl. 2).– P. A22–A30.

Надійшла 20.04.2017 р.

Діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця і її роль у розвитку серцевої недостатності у хворих на ішемічну хворобу серця

Л.М. Бабій, Н.П. Строганова, Ю.О. Хоменко

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

Мета роботи – вивчити стан діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) серця та оцінити роль діастолічної дисфункції в розвитку серцевої недостатності (СН) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

Матеріал і методи. У дослідження залучено 129 хворих на ІХС. Сформовано три групи: 1-ша (n=42) – хворі зі збереженими систолічною (фракція викиду > 50 %), насосною (ударний об'єм > 60 см³) і скорочувальною (серцевий індекс > 4,5 с⁻¹) функціями ЛШ; 2-га (n=56) – хворі на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда через 1–2 роки від початку захворювання, зі збереженими систолічною і насосною функціями ЛШ, але з тенденцією до зниження скорочувальної функції міокарда (зменшення серцевого індексу і збільшення кінцевосистолічного об'єму (КСО)); 3-тя (n=36) – хворі на ІХС, які перенесли інфаркт міокарда, із СН ІІА стадії. Контрольну групу (n=26) становили практично здорові добровольці. Усім обстеженим проведено рівноважну кардіосинхронізовану радіонуклідну вентрикулографію з ^{99m}Tc-пірофосфатом з визначенням основних показників систолічної та діастолічної функцій ЛШ.

Результати. У хворих 1-ї групи зміни показників діастолічної функції (зменшення максимальної швидкості наповнення і тенденція до зменшення об'єму наповнення у фазу швидкого наповнення і збільшення об'єму наповнення в період систоли передсердь) поєднувалися з відсутністю змін систолічної функції ЛШ. У хворих 2-ї групи більш виражені зміни показників діастолічної функції порівняно з такими в контрольній групі і у хворих 1-ї групи поєднувалися з ранніми ознаками порушення систолічної функції ЛШ (зменшення максимальної швидкості вигнання і збільшення КСО). У хворих 3-ї групи більш виражені зміни гемодинамічної структури наповнення ЛШ, ніж у хворих 1-ї та 2-ї груп поєднувалися зі зниженням систолічної і скорочувальної функцій ЛШ (зменшення фракції викиду, збільшення КСО, зниження максимальної швидкості вигнання).

Висновки. Діастолічну дисфункцію, виявлену у хворих зі збереженими систолічною, насосною та скорочувальною функціями ЛШ, слід розглядати як ранню доклінічну фазу порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки. Зміни діастолічної функції, які поєднуються зі збереженою систолічною і насосною функціями, але зі зниженою скорочувальною функцією (2-га група), можна визначити як змішану форму дисфункції ЛШ – систоло-діастолічну з переважанням діастолічної. Порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих із СН ІІА стадії слід розглядати як змішану систоло-діастолічну форму з переважанням систолічної дисфункції.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, лівий шлуночок серця, радіонуклідна вентрикулографія, систолічна і діастолічна функція, серцева недостатність.

Left ventricular diastolic dysfunction and its role in the development of heart failure in patients with ischemic artery disease

L.M. Babii, N.P. Stroganova, Yu.O. Khomenko

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

The aim – to study left ventricular (LV) diastolic function and role of diastolic dysfunction in the development of heart failure in patients with ischemic artery disease.

Material and methods. One hundred and twenty-nine patients with coronary artery disease were included: the 1st group (n=42) – pts with CAD and normal systolic function of LV; the 2nd (n=56) pts who had survived myocardial infarction 1–2 years ago with normal ejection fraction, stroke volume but with decreased diastolic function and increased end-systolic volume; the 3rd (n=36) pts with ischemic artery disease and heart failure ІІА stage; the control group (n=26) – healthy volunteers. Equilibrium cardio synchronized radionuclide ventriculography with ^{99m}Tc-pyrophosphate was performed in all patients.

Results. The obtained data indicate at uniformity of changes in diastolic indexes volumes but differences in there extension. In pts of the 1st group reduction of diastolic function was combined with normal systolic indexes; in pts of the 2nd group diastolic dysfunction was combined with early signs of systolic function; in pts with heart failure changes in diastolic indexes were more severe compared to the pts of the 1st and 2nd groups.

Conclusions. Diastolic dysfunction in pts with ischemic artery disease and normal systolic function may be defined as an early phase of LV function changes; in pts of the 2nd group combination of more severe changes of LV diastolic function with early and less expressed signs of systolic dysfunction may be defined as a mainly diastolic dysfunction; in pts of the 3rd group combination of more expressed changes of systolic function with less expressed changes in diastolic indexes may be defined as mainly systolic dysfunction.

Key words: ischemic heart disease, left ventricle, radionuclide ventriculography, systolic and diastolic function, heart failure.

УДК 616.127-005.8+575.113(477)

Поліморфізм генів фолатного циклу в пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда: результати дослідження української популяції

Є.В. Андрєєв¹, Ю.М. Макуха²¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** інфаркт міокарда, поліморфізм генів, популяція

Незважаючи на всі зусилля медичної спільноти, поширеність хвороб системи кровообігу, зокрема ішемічної хвороби серця (ІХС), в Україні не зменшується, в тому числі серед осіб працездатного віку (9158 – у 2009 р. та 9704 – у 2013 р.). Це становить не лише медичну, а й соціально-економічну проблему країни. Окремим стає питання профілактики та лікування пацієнтів працездатного віку з інфарктом міокарда (ІМ). Велика частка таких хворих не має тривалого анамнезу захворювання, тому питання профілактики та визначення предикторів виникнення ІМ – важливе завдання.

Одним із чинників, що можуть вплинути на виникнення серцево-судинних захворювань, вважають порушення обміну фолатів. Фолатний цикл – каскадний процес, контрольований ферментами, що як коферменти мають похідні фолієвої кислоти. Ключовий момент у цьому процесі – синтез метіоніну з гомоцистеїну. Це досягається в процесі перетворення фолатів: відновлення 10-метилентетрагідрофолату до 5-метилентетрагідрофолату, який несе метильну групу, необхідну для перетворення гомоцистеїну в метіонін. Відновлення фолатів відбувається за допомогою ферменту метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR).

Метильна група переноситься на вітамін В₁₂, який потім віддає її гомоцистеїну, утворюючи метіонін за допомогою ферменту метіонінсинтази (MTR). Однак у деяких випадках В₁₂ може окиснюватися, що призводить до пригнічення

MTR. Для підтримки активності ферменту необхідно відновне метилування за допомогою ферменту метіонін-синтази-редуктази (MTRR).

Порушення фолатного циклу (зокрема генетичне) призводить до накопичення гомоцистеїну в клітинах і підвищення загального рівня гомоцистеїну в плазмі. Мутації в генах розглянутих ферментів, особливо MTHFR 677 C>T, MTR 1298 A>G, MTRR 66 A>G, призводять до зниження каталітичної активності та істотно впливають на інтенсивність фолатного метаболізму, що передбачає накопичення гомоцистеїну [2, 4].

Надмірне накопичення гомоцистеїну всередині клітини може завдати їй непоправної шкоди (пошкодження ДНК, порушення діяльності клітини, аж до загибелі). Гомоцистеїн має здатність чинити пряму цитотоксичну дію на ендотелій артерій. Крім того, гомоцистеїн активує систему зсідання крові, агрегаційну активність тромбоцитів, сприяє підвищенню в крові вмісту холестерину, підвищує мітотичну активність гладеньком'язових клітин судин, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку атеросклерозу та асоційованих з ним захворювань.

Ген MTHFR кодує амінокислотну послідовність ферменту MTHFR, що відіграє ключову роль у метаболізмі фолієвої кислоти. При дослідженні зв'язку між мутацією 677T і серцево-судинними захворюваннями виявлено, що гомозиготна мутація 677T/T трапляється набагато частіше в групі хворих, ніж у здорових донорів [3, 6]. У молодих пацієнтів з ішемією гомози-

готу Т/Т виявляли в 1,2 разу частіше, ніж у здорових [5]. Метааналіз 40 незалежних досліджень пацієнтів з ІХС, що узагальнює дані 11 162 хворих і 12 758 здорових донорів, показав збільшення ризику розвитку ІХС у 1,16 разу за наявності гомозиготи Т/Т [11]. Невисокий ступінь ризику пов'язаний з гетерогенністю аналізованих вибірок населення. При дослідженні гомогенних вибірок (індивідуальні дослідження, а не метааналіз) реєстрували значно вищий ступінь ризику.

Ген MTRR кодує амінокислотну послідовність ферменту, що відіграє важливу роль у синтезі білка і бере участь у великій кількості біохімічних реакцій, пов'язаних з перенесенням метильної групи.

Згідно з останніми даними ключову роль у розвитку ІМ відіграє комбінація спадкової схильності та чинників ризику. Так, у поєднанні з курінням мутантний генотип Т/Т MTHFR (поліморфізм 677 С>Т) додатково підвищує ризик розвитку ІМ в 2,7 разу порівняно з пацієнтами з нейтральним генотипом, які не курять [1, 8–10]. Інформація про поліморфізм генів фолатного циклу важлива для призначення адекватної та своєчасної профілактики тромбозів.

Мета роботи – визначити поширеність поліморфізму генів фолатного обміну у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, порівняно зі здоровими особами в українській популяції.

Матеріал і методи

У дослідження залучено чоловіків (n=51) віком до 50 років (у середньому (43,21±2,80) року), котрі перенесли ІМ та проходили лікування і реабілітацію в Олександрівській клінічній лікарні м. Києва протягом 2011–2014 рр. Діагноз ІМ встановлювали на підставі загальноприйнятих критеріїв Європейської асоціації кардіологів (2012) У дослідження не залучали пацієнтів із супутнім цукровим діабетом, клапанними вадами серця, спадковою гіперліпідемією, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу за NYHA. Також вилучали пацієнтів, що мали артеріальну гіпертензію 2–3-го ступеня. Допускали наявність гіпертензії 1-го ступеня в анамнезі. Як контрольну групу обстежено 35 здорових чоловіків відповідного віку без ознак ураження серцево-судинної системи за клініко-анамнестичними даними та результатами тестів з дозованим фізичним навантаженням.

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих, які перенесли інфаркт міокарда, та здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=35)	Хворі з ІМ (n=51)
Вік, роки (M±m)	41,4±2,9	43,2±2,8
Куріння	15 (42,9 %)	27 (52,9 %)
Артеріальна гіпертензія	0	4 (7,8 %)*
Обтяжена спадковість	6 (17,1 %)	11 (21,6 %)

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким в осіб контрольної групи (P<0,05).

Визначали поліморфізм генів MTHFR 677 та MTHFR 1298, MTR 2756, MTRR 66, котрі відповідають за ключові механізми обміну фолатів. Генетичний аналіз проводили в ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України». Виділення та очищення ДНК із ворсин хоріону проводили методом фенол-хлороформної екстракції [7]. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК *in vitro*, використовуючи метод полімеразної ланцюгової реакції. Наявність та специфічність проходження її перевіряли шляхом електрофорезу в 2 % агарозному гелі.

Статистичну обробку виконували з використанням пакета Statistica Base 10.0 (StatSoft, США).

Результати та їх обговорення

Групи обстежених статистично значуще не відрізнялися за віком, часткою курців та осіб з обтяженим спадковим анамнезом (P>0,05; табл. 1). Відсутність серцево-судинних захворювань у курців контрольної групи можна пояснити відносно малим стажем куріння та молодим віком чоловіків. У 4 (7,8 %) хворих відзначено артеріальну гіпертензію, котра в анамнезі була не вищою, ніж 1-го ступеня, що до виникнення ІМ відповідало низькому ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Дослідження поліморфізму генів показало, що гетерозиготний тип MTHFR 677 СТ мали 29 (56,9 %) хворих, котрі перенесли ІМ, та 12 (34,3 %) здорових осіб (P<0,05), гетерозиготний MTHFR 1298 АС – відповідно 25 (49,0 %) та 9 (25,7 %) осіб (P<0,05). Гомозиготний тип MTHFR 677 ТТ мали 2 (3,9 %) пацієнти, які перенесли ІМ, та 1 (2,9 %) обстежений контрольної групи (P>0,05), що може бути обумовлено малою кількістю спостережень (табл. 2). Відносний ризик для полімор-

Таблиця 2

Поширення гетерозиготного поліморфізму генів фолатного циклу у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, та здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=35)	Хворі з ІМ (n=51)
MTHFR 677	12 (34,3 %)	29 (56,9 %)*
MTHFR 1298	9 (25,7 %)	25 (49,0 %)*
MTR 2756	8 (22,9 %)	16 (31,4 %)
MTRR 66	12 (34,3 %)	30 (58,8 %)*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$).

фізму (гетеро- та гомозиготного) MTHFR 677 щодо розвитку ІМ становить $1,44 \pm 0,18$.

Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці гетерозиготного поліморфізму, аналіз MTR 2756 показав, що в групі хворих, які перенесли ІМ, 4 (3,8 %) пацієнти мали гомозиготний тип GG, у той час як у контрольній групі в жодного чоловіка не спостерігали цієї мутації ($P < 0,05$). Схожі результати отримані для MTRR 66: 10 (19,6 %) хворих, які перенесли ІМ, мали гомозиготну мутацію, а в контрольній групі її спостерігали лише в 1 (2,9 %) особи ($P < 0,05$). Відносний ризик для поліморфізму (гетеро- та гомозиготного) MTRR 66 щодо розвитку ІМ становить $1,58 \pm 0,18$.

Таким чином, статистично значуще більша поширеність поліморфізму генів MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 серед молодих пацієнтів, котрі перенесли ІМ, свідчить про можливий вплив порушень обміну фолатів на патогенез ІМ у молодому віці. Наявність генетичної схильності суттєво збільшує ризик виникнення ІМ у цій групі пацієнтів.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Анисенкова А.Ю., Ковалев Ю.Р., Кучинский А.П. и др. Структурные особенности ДНК у женщин с ишемической болезнью сердца // Артериальная гипертензия.– 2008.– № 1.– С. 53–58.
2. Бушуева О.Ю., Долженкова Е.М., Барышев А.С. и др. Исследование взаимосвязи полиморфизма C667T гена MTHFR с риском развития ишемической болезни сердца у русских жителей Центральной России // Человек и его здоровье: Курский научно-практический вестник.– 2015.– № 4.– С. 76–80.
3. Antoniadou C., Shirodaria C., Leeson P. et al. MTHFR 677 C>T Polymorphism reveals functional importance for 5-methyltetrahydrofolate, not homocysteine, in regulation of vascular redox state and endothelial function in human atherosclerosis // Circulation.– 2009.– Vol. 119 (18).– P. 2507–2715.
4. Benjamin L., Brown N., Burke G. et al. American Heart Association Cardiovascular Genome-Phenome Study: foundational basis and program // Circulation.– 2015.– Vol. 131 (1).– P. 100–112.
5. Komarov A.L., Shahmatova O.O., Rebrikov D.V. et al. Prothrombotic polymorphisms and long-term prognosis of patients with stable ischemic heart disease // Rational Pharmacotherapy in Cardiology.– 2011.– Vol. 7 (4).– P. 409–425.
6. Ma J., Stampfer M.J., Hennekens C.H. et al. Methylene-tetrahydrofolate reductase polymorphism, plasma folate, homocysteine, and risk of myocardial infarction in US physicians // Circulation.– 1996.– Vol. 94 (10).– P. 2410–2416.
7. PCR: a practical approach / Ed. M.J. McPherson, P. Quirke, G.R. Taylor.– Oxford: IRL Press, 1991.– 253 p.
8. Schmitz C., Lindpaintner K., Verhoef P. et al. Genetic polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase and myocardial infarction. A case-control study // Circulation.– 1996.– Vol. 94 (8).– P. 1812–1814.
9. Schwartz S.M., Siscovick D.S., Malinow M.R. et al. Myocardial infarction in young women in relation to plasma total homocysteine, folate, and a common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase gene // Circulation.– 1997.– Vol. 96 (2).– P. 412–417.
10. Uçar F., Celik S., Yücel B. et al. MTHFR C677T polymorphism and its relationship to myocardial infarction in the Eastern Black Sea region of Turkey // Archives of Medical Research.– 2011.– Vol. 42 (8).– P. 709–712.
11. Zee R.Y., Mora S., Cheng S. et al. Abstract 3936: Homocysteine concentration, 5, 10-methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism, and intake of folate and B-vitamins in 24,968 asymptomatic women // Circulation.– 2006.– Vol. 114 (Suppl. 18).– P. 846.

Надійшла 12.02.2017 р.

Полиморфизм генов фолатного цикла у пациентов, перенесших инфаркт миокарда: результаты исследования украинской популяции

Е.В. Андреев¹, Ю.М. Макуха²

¹ *Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев*

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – определить распространенность полиморфизма генов фолатного обмена у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), по сравнению со здоровыми лицами в украинской популяции.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты (51 мужчина) в возрасте до 50 лет (в среднем $43,21 \pm 2,80$ года), перенесшие ИМ, которые находились на лечении и реабилитации в Александровский клинической больнице г. Киева в течение 2011–2014 гг. Контрольную группу составили 35 мужчин, не имевших статистически значимых различий с больными по возрасту, количеству курильщиков и лиц с отягощенным наследственным анамнезом.

Результаты. Исследование полиморфизма генов показало, что гетерозиготный тип MTHFR 677 CT имели 29 (56,9 %) больных, перенесших ИМ, и 12 (34,3 %) здоровых лиц ($P < 0,05$), гетерозиготы MTHFR 1298 AC – 25 (49,0 %) больных и 9 (25,7 %) здоровых ($P < 0,05$).

Выводы. Статистически значимо большая распространенность полиморфизма генов MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 среди молодых пациентов, перенесших ИМ, свидетельствует о возможном влиянии нарушений обмена фолатов на патогенез ИМ в молодом возрасте. Наличие генетической предрасположенности существенно увеличивает риск возникновения ИМ в данной группе пациентов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, полиморфизм генов, популяция.

Gene polymorphism of folate metabolism in patients with myocardial infarction: results of studying in the Ukrainian population

Ye.V. Andryeyev¹, Yu.M. Makukha²

¹ *O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine*

² *Oleksandriivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine*

The aim – to determine the prevalence of gene polymorphism of folate metabolism in patients with myocardial infarction (MI) compared to healthy subjects in Ukraine.

Material and methods. The study involved 51 male, age up to 50 years (mean 43.21 ± 2.8 yrs), who survived myocardial infarction in 2011–2014. The control group consisted of 35 male subjects, having no significant differences regarding age, smoking and hereditary history.

Results. The study of gene polymorphism revealed heterozygous type MTHFR 677 CT in 29 (56.9 %) patients with MI and 12 (34.3 %) healthy individuals ($P < 0.05$), heterozygote MTHFR 1298 AS – in 25 (49.0 %) patients and 9 (25.7 %) healthy subjects ($P < 0.05$).

Conclusions. Higher prevalence of gene polymorphism of MTHFR, MTR 2756, MTRR 66 among young survivors of myocardial infarction indicates the possible effect of folate metabolism disorders in the pathogenesis of myocardial infarction at a young age. The presence of genetic susceptibility significantly increases the risk of MI in this group of patients.

Key words: myocardial infarction, gene polymorphism, population.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.24]:614.2

Досвід роботи регіональної програми допомоги хворим з легеневою гіпертензією: ще один крок назустріч створенню реєстру пацієнтів

Х.О. Семен¹, І.М. Любицький², Г.Я. Максим², Н.Д. Орищин¹, О.П. Єлісеєва¹,
Л.Я. Соловей³, Т.О. Тарасова², С.С. Павлик², О.Г. Яворський¹

¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

² Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр

³ Львівська обласна клінічна лікарня

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легенева гіпертензія, легенева артеріальна гіпертензія, реєстр пацієнтів, силденафіл, інгаляційний ілопрост

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) характеризується ураженням прекапілярного сегмента легеневої циркуляції, що супроводжується зростанням середнього тиску в легеневій артерії (ЛА) понад 25 мм рт. ст., підвищенням легеневого судинного опору та виникненням правошлуночкової серцевої недостатності [2]. Цей гемодинамічний стан може виникати самостійно (ідіопатична або спадкова форми ЛАГ), або ж ускладнювати перебіг інших захворювань (ЛАГ, асоційована із системними захворюваннями сполучної тканини (СЗСТ), природженими вадами серця (ПВС), ліками та токсинами, ВІЛ-інфекцією тощо). Захворюваність на ЛАГ, за результатами досліджень у Франції та Шотландії, становить 2,5–7,1 випадку на 1 млн населення [16, 19]. Ситуація щодо різних форм легеневої гіпертензії (ЛГ) в Україні невідома.

До запровадження в клінічну практику препаратів, які вибірково зменшують вазоконстрикцію ЛА, медіана виживання пацієнтів із первинною (згідно із сучасними класифікаційними вимогами – ідіопатичною) ЛГ у США становила 2,8 року з показником 5-річного виживання 34 % [7]. На сьогодні за інформацією американського мультицентрового реєстру REVEAL, яким охоплено 2635 пацієнтів з ЛАГ, упродовж 5 років з моменту встановлення діагнозу виживають 68 % хворих [5]. Досвід розвинених країн свідчить, що

поряд зі своєчасним обґрунтованим призначенням ЛАГ-специфічного лікування, створення реєстрів хворих із ЛАГ та їх спостереження в спеціалізованих центрах дозволяє зменшити симптоми захворювання і суттєво поліпшити прогноз.

Фундаментальні дослідження патогенезу ЛАГ визначили основні групи препаратів (аналоги простацикліну, антагоністи рецепторів ендотеліну, інгібітори фосфодіестерази 5-го типу (ФДЕ5) та стимулятори розчинної гуанілатциклази), запровадження яких у клінічну практику обмежило прогресування захворювання. Загалом на сьогодні у країнах Європи та США зареєстровано 12 препаратів для лікування ЛАГ з різними шляхами введення [11], з яких в Україні доступними є лише пероральний силденафіл та інгаляційний ілопрост. Значна вартість лікування цими препаратами в багатьох випадках робить їх недоступними, спричинює зменшення дози або обґрунтовує використання вітчизняних аналогів не за показаннями (off-label). Призначення доступних блокаторів кальцієвих каналів (БКК) при ЛАГ є обґрунтованим лише у випадках позитивного вазореактивного тесту під час катетеризації правих відділів серця (КПВС), причому лише в незначній частині хворих відзначається довготривалий позитивний ефект лікування. Таким чином, можливості лікування ЛАГ в Україні

Семен Христина Олегівна, к. мед. н., доцент кафедри
79010, м. Львів, вул. Пекарська, 69
E-mail: khrystyna_semen@yahoo.com

© Х.О. Семен, І.М. Любицький, Г.Я. Максим, Н.Д. Орищин, О.П. Єлісеєва, Л.Я. Соловей, Т.О. Тарасова, С.С. Павлик, О.Г. Яворський, 2017

сьогодні обмежені, з одного боку, відсутністю доступу до більшості сучасних препаратів, з другого боку – високою вартістю ЛАГ-специфічного лікування.

Першими кроками на шляху до поліпшення медичної допомоги хворим із ЛАГ стало створення загальнодержавного реєстру [1, 2]. З 2015 р. у Львівській області на базі Львівського обласного державного клінічного лікувально-діагностичного кардіологічного центру та Львівської обласної клінічної лікарні організовано роботу обласної програми «Надання медичної допомоги хворим з легеневою артеріальною гіпертензією у Львівській області», що передбачає реєстрацію, спостереження та забезпечення лікуванням хворих на ЛАГ.

Мета роботи – проаналізувати результати функціонування обласної програми «Надання медичної допомоги хворим з легеневою артеріальною гіпертензією у Львівській області» впродовж трьох місяців.

Матеріал і методи

В обласну програму залучали хворих віком понад 18 років зі встановленим діагнозом ЛГ (середній тиск у ЛА більше 25 мм рт. ст. за результатами КПВС у спокої або доплерехокардіографії), що проживають у м. Львові та Львівській області та потребують ЛАГ-специфічного лікування.

До критеріїв вилучення відносили випадки ЛГ у результаті ураження лівих відділів серця, захворювань легень та гіпоксії, хронічну тромбоемболічну ЛГ або ЛГ з нез'ясованим або мультифакторним механізмом виникнення. Загалом з грудня 2015 р. до квітня 2016 р. в обласну програму було введено 18 осіб, з яких семеро (38,9 %) – з ідіопатичною ЛАГ, один (5,6 %) пацієнт зі спадковою формою ЛАГ, двоє (11,1 %) – із ЛАГ, асоційованою з коригованою ПВС, двоє (11,1 %) – з ЛАГ, асоційованою із СЗСТ, та шестеро (33,3 %) хворих із синдромом Ейзенменгера. Серед пацієнтів було 14 жінок та 4 чоловіки, середній вік на момент залучення в дослідження становив $(36,1 \pm 11,9)$ року. Спадкову форму ЛАГ діагностовано на підставі анамнезу підтверджених випадків ЛАГ у кровноспоріднених родичів. Серед пацієнтів з ЛАГ після корекції ПВС були один пацієнт після ендovasкулярного закриття відкритої аортальної протоки без ознак її резидуального функціонування та один пацієнт після

пластики дефекту міжшлуночкової перегородки із залишковим шунтом зліва направо. Асоційовані форми ЛАГ діагностовано у хворих зі змішаним захворюванням сполучної тканини ($n=1$) та ревматоїдним артритом ($n=1$). Причиною виникнення синдрому Ейзенменгера у більшості (85,7 %) випадків був некоригований дефект міжшлуночкової перегородки і лише в одного (14,3 %) хворого – коригована тетрада Фалло. В усіх випадках до залучення в програму з огляду на високу вартість ЛАГ-специфічного лікування пацієнти приймали вітчизняні аналоги силденафілу off-label, часто у зменшених дозах, а інгаляції ілопросту проводилися нерегулярно. Участь у регіональній програмі передбачала продовження лікування відповідно до раніше визначених терапевтичних схем із залученням оригінального силденафілу та інгаляційного ілопросту.

До та через 3 міс після лікування згідно з локальним протоколом проводили загальноклінічне дослідження, оцінку функціонального класу (ФК) за класифікацією ВООЗ, тест із шестихвилинною ходьбою (ШХХ), пульсоксиметрію та доплерехокардіографічне обстеження. Тест із ШХХ здійснювали в ранковий час, до вживання ЛАГ-специфічних препаратів відповідно до чинних рекомендацій та наказів [2, 3]. До та після тесту визначали частоту скорочень серця (ЧСС) і рівень сатурації артеріальної крові киснем (SaO_2); пацієнти оцінювали ступінь задишки за шкалою G. Borg [2, 3]. Ехокардіографічну оцінку ознак ЛГ проводили в М- та В-режимі із визначенням пікової швидкості регургітації на тристулковому клапані, розміру правого шлуночка (ПШ), площі правого передсердя (ПП), діаметра нижньої порожнистої вени та її спадання, систолічної екскурсії площини тристулкового клапана (tricuspid annular plane systolic excursion – TAPSE), наявності перикардіального випоту [11].

Інвазійне дослідження легеневої гемодинаміки під час КПВС передбачало визначення середнього тиску в ЛА, легеневого судинного опору, тиску заклинення у ЛА, тиску в ПП, сатурації змішаної венозної крові киснем, серцевого індексу та серцевого викиду методом термодилуції [3, 11]. Тест вазореактивності легневих судин на момент залучення в програму не проводили. Рівень N-кінцевого фрагмента попередника натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у плазмі крові визначали електрохемілюмінісметним методом із використанням реактивів Roshe Diagnostics у лабораторії «Синево». Нормальні

Таблиця 1
Клінічна характеристика обстежених хворих на легеневу гіпертензію

Показник	Ідіопатична ЛАГ (n=7)	Спадкова ЛАГ (n=1)	ЛАГ, пов'язана з коригованими ПВС (n=2)	ЛАГ, пов'язана із СЗСТ (n=2)	Синдром Ейзенменгера (n=6)	Усі форми ЛАГ (n=18)
Вік, роки	38,4±10,0	38	28,5±2,5	58,0±7,1	28,2±6,3	36,1±11,9
Жінки/Чоловіки	6/1	1/0	1/1	1/1	4/2	14/4
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,6±4,2	23,0	21,3±2,6	26,7±3,0	20,6±4,3	24,4±4,5
ЧСС за 1 хв	84,3±11,8	58	97±11	90±8,5	80,7±13,8	83,6±14,4
САТ, мм рт. ст.	113,1±8,8	100	112,5±7,8	119,0±1,4	107,3±14,2	111,1±11,4
ДАТ, мм рт. ст.	79,3±1,9	70	75±5	77,5±3,5	67,3±13,7	74,4±10,2
II/III ФК за ВООЗ	2/5	0/1	1/1	1/1	2/4	7/11
NT-proBNP, пг/мл	1310±1237	2911	2308±1667	–	224,6 ³	2030±1506
Час до встановлення діагнозу, міс ¹	13,7±10,7	10	6,3±3,5	2,5±1,5	–	11,7±9,2
Тривалість ЛГ на момент залучення в програму, міс ²	31±18	73	73±1	61±29	168±142	59 (30; 124)

Примітка. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$ та $Me (25; 75)$. ¹ Тривалість симптомів до встановлення діагнозу на підставі катетеризації правих відділів серця. ² Для пацієнтів із синдромом Ейзенменгера час від моменту документованого призначення ЛАГ-специфічного лікування. ³ Доступні результати дослідження однієї хворої. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

значення NT-proBNP для осіб віком 18–44 роки становлять < 85,8 пг/мл та < 130 мг/мл для чоловіків і жінок відповідно.

Для формування таблиць із результатами дослідження використано Microsoft Excel із наступною статистичною обробкою інформації за допомогою програмного забезпечення GraphPad Prism (версія 5.00, відкритий доступ). Показники, що характеризувалися нормальним розподілом (згідно з критерієм Колмогорова – Смірнова) представлено у вигляді середнього та стандартного відхилення ($M \pm SD$), дані з ненормальним розподілом описували як медіана (25-й та 75-й перцентиль) ($Me (25; 75)$). Різницю між групами визначали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Ефект лікування в групі оцінювали за допомогою критерію Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Діагноз ЛАГ асоціюється зі значним погіршенням якості та обмеженням тривалості життя хворих. Створення реєстрів пацієнтів із цією орфанною патологією дозволило не тільки краще зрозуміти епідеміологію хвороби, а й визначити критерії прогнозу та розробити алгоритми діагностики й лікування [17]. В Україні функціо-

нування загальнодержавного онлайн-реєстру хворих із ЛАГ стало одним із перших кроків до поліпшення оцінки поширеності захворювання та визначення потреби в специфічному лікуванні [1]. Водночас украй актуальним завданням залишається організація спеціалізованих центрів з лікування ЛГ, які б надавали комплексну високоспеціалізовану медичну допомогу хворим з різними формами ЛГ [3].

У Львівській області з 2015 р. діє регіональна програма надання допомоги хворим з ЛГ, до якої впродовж 5 міс увійшли 18 осіб із попередньо діагностованою ЛГ (середня тривалість ЛГ – 59 (30; 124) міс) та визначеною потребою в специфічному лікуванні. Серед осіб, залучених у програму, в шести випадках діагностовано ЛГ унаслідок ПВС (синдром Ейзенменгера), в решти – різні форми ЛАГ (табл. 1). Найчастішими скаргами були задишка під час фізичного навантаження та загальна слабкість. Жоден із пацієнтів не відзначав синкопальних епізодів упродовж останніх 2 міс, а ознаки прогресування захворювання були в одного пацієнта, результати досліджень якого не враховували при подальшому аналізі. Слід відзначити, що ФК за ВООЗ та дистанція тесту з ШХХ розглядаються як важливі предиктори прогнозу у хворих на ЛГ [2, 3, 11]. У цьому дослідженні в більшості (55,6 %) осіб відзначали вияви III ФК за ВООЗ, а середня дистан-

Таблиця 2

Результати дослідження стану гемодинаміки, толерантності до фізичного навантаження та функції зовнішнього дихання у хворих з різними формами ЛАГ

Показник	ЛАГ ¹ (n=12)	Синдром Ейзенменгера (n=5)	Усі форми ЛАГ (n=17)
Середній тиск у ЛА за КПВС, мм рт. ст.	59,0±14,5	73,3±1,7*	61,7±14,0
Тиск у ПП, мм рт. ст.	13,1±6,8	–	13,1±6,8
Тиск заклинення в ЛА, мм рт. ст.	12,0 (10,3; 14)	–	12,0 (10,3; 14)
Легеневий судинний опір, одиниці Вуда	13,0±6,1	15,4±2,5	13,6±5,4
Серцевий викид, л/хв	3,37 (3,14; 4,19)	–	3,37 (3,14; 4,19)
Серцевий індекс, л/м ²	1,99 (1,93; 2,51)	–	1,99 (1,93; 2,51)
Сатурація змішаної венозної крові киснем, %	70,0±5,2	–	70,0±5,2
Градієнт тиску на ТК, мм рт. ст.	65,2±15,8	82,8±18,2	71,1±17,9
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст. ²	81,2±15,5	94,5±17,1	85,6±16,8
Дистанція тесту з ШХХ, м	370±89	383±35	374±76
Задишка за G. Borg, бали	3 (2,25; 6,5)	2 (1; 3)	3 (2,0; 4,75)
ОФВ ₁ , %	79,7±14,5	73,8±7,9	78,8±13,8
ФЖЄЛ, %	79,8±13,4	79,6±8,4	80,0±12,7

Примітка. Результати представлено у вигляді $M \pm SD$ та Me (25; 75). ¹ Усі хворі із ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ. ² За результатами ехокардіографії. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з ЛАГ ($P < 0,05$). ТК – тристулковий клапан; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

ція тесту з ШХХ становила (374±76) м, що свідчить про наявність у пацієнтів середнього ризику (розрахунковий показник смертності впродовж 1 року – 5–10 %) [2, 3, 11].

До моменту звернення по медичну допомогу симптоми хвороби виявлялися впродовж (11,7±9,2) міс, причому діагноз ЛАГ встановлювали за короткий термін після звернення в 77,8 % випадків за результатами КПВС. У осіб із ЛГ унаслідок ПБС діагноз у більшості випадків підтверджено в дитячому віці, і лише в однієї хворої – після 18 років під час вагітності. Таким чином, у досліджуваній вибірці хворих з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ відзначали певну затримку встановлення діагнозу, зумовлену, насамперед, термінами звернення хворих по медичну допомогу. Схожа ситуація із дещо пізнім зверненням пацієнтів, обумовленим неспецифічністю симптомів ЛАГ, спостерігається і в інших країнах. Так, у дослідженні за участю хворих з ідіопатичною ЛАГ в Австралії середня тривалість симптомів хвороби від моменту їх появи до встановлення діагнозу становила 3,9 року [24]. Відсутність ранніх діагностичних критеріїв ЛГ залишається важливою проблемою досліджень.

Аналіз результатів у підгрупах показав, що пацієнти із синдромом Ейзенменгера характеризуються вищим середнім тиском у ЛА та легневим судинним опором, визначеними під час КПВС (табл. 2). Водночас значущих змін дистан-

ції тесту ШХХ при порівнянні між групами не встановлено, а рівень маркера нейрогуморальної активації NT-proBNP у пацієнтів з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ був значно вищим, що вказує на більш виражені ознаки правошлуночкової серцевої недостатності в цій підгрупі. Важливо, що функція ПШ є визначальним предиктором перебігу ЛГ та корелює із показниками виживання хворих [25]. Більші розміри площі ПП, дещо нижчі значення TAPSE та наявність випоту в перикардії (25 % у групі ЛАГ, відсутній при ЛГ унаслідок ПБС) є прогностично несприятливими ознаками, що поряд зі зростанням рівня NT-proBNP свідчать про виражене мальадаптаційне ремоделювання ПШ у хворих із ЛАГ. У той же час попередні повідомлення про більш сприятливий перебіг ЛГ у хворих із симптомокомплексом Ейзенменгера [8] сьогодні знаходять підтвердження лише за умови раннього призначення специфічного лікування [4, 6].

У рамках участі в програмі монотерапію оригінальним інгібітором ФДЕ5 силденафілом отримували 8 (44,4 %) пацієнтів, комбіноване лікування – 10 (55,6 %) осіб (табл. 3). Лікування лише інгаляційним ілопростом не застосовували, а комбінації ЛАГ-специфічних препаратів у всіх випадках призначали послідовно за умови погіршення клінічного стану або неефективності монотерапії. Поєднання силденафілу та ілопросту використовували лише в 4 пацієнтів з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ, а ніфе-

Таблиця 3
Лікування хворих з ЛАГ із врахуванням ФК хворого за класифікацією ВООЗ

Медикаментозне лікування	ЛАГ ¹ (n=12)		Синдром Ейзенменгера (n=6)		Усі форми ЛАГ (n=18)	
	n (%)	II/III ФК	n (%)	II/III ФК	n (%)	II/III ФК
Монотерапія	5 (41,7 %)	1/4	3 (50 %)	2/1	8 (44,4 %)	3/5
Силденафіл	5 (41,7 %)	1/4	3 (50 %)	2/1	8 (44,4 %)	3/5
Ілопрост	–	–	–	–	–	–
БКК	–	–	–	–	–	–
Комбінована терапія	7 (58,3 %)	3/4	3 (50 %)	2/1	10 (55,6 %)	4/5
Силденафіл та ілопрост	4 (33,3 %)	0/4	–	–	4 (22,2 %)	0/4
Силденафіл та БКК	3 (25 %)	3/0	2 (33,3 %)	2/0	5 (27,8)	5/0
Силденафіл, ілопрост та БКК	–	–	1 (16,6)	0/1	1 (5,6 %)	0/1

Примітка. ¹ Усі хворі з ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ.

дипін із силденафілом були рекомендовані в приблизно однакової частки хворих із ЛАГ (25 %) та синдромом Ейзенменгера (33,3 %).

Тактику послідовної комбінації ЛАГ-специфічних препаратів, що передбачає призначення одного препарату із наступним додаванням іншого, за умови збереження в пацієнта ознак високого ризику, застосовували в усіх досліджуваних. Альтернативою зазначеному терапевтичному підходу є початкове комбіноване лікування, що дозволяє досягнути практично повної нормалізації легеневої гемодинаміки [4, 12]. У цьому дослідженні таке лікування не застосовували.

Супутнє лікування ЛГ передбачало сечогінні (88,9 %), варфарин (66,7 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (22,2 %), L-тироксин (11,1 %) клопідогрель (11,1 %), та ацетилсаліцилову кислоту (5,6 %). Призначення антитромбоцитарних препаратів, не рекомендованих чинними настановами, було зумовлено індивідуальними труднощами підбору дози непрямих антикоагулянтів.

Призначення силденафілу як препарату першої лінії розглядають як ефективну стратегію лікування ЛАГ [10, 14, 22, 23]. Тривалий прийом силденафілу впродовж 3 років забезпечив поліпшення або підтримання функціонального стану хворих на ЛГ у 60 % випадків, тоді як дистанція тесту з ШХХ збільшувалася або залишалася незмінною у 46 % осіб [22]. У цьому дослідженні силденафіл як початкове лікування призначали всім пацієнтам з ідіопатичною та асоційованими формами ЛАГ. Слід відзначити відсутність у програмі пацієнтів, які б отримували монотерапію інгальційним ілопростом, який згідно з рекомендаціями показаний лише хворим з III–IV ФК за класифікацією ВООЗ. Показано, що застосування інгальційного ілопросту впродовж 12 тиж під-

вищувало толерантність до фізичного навантаження та показники гемодинаміки в пацієнтів з різними формами ЛАГ [18]. Повідомлення щодо тривалого ефекту лікування (поліпшення або підтримання функціонального стану за період до 2 років) суперечливі [9, 13].

Іншою групою препаратів, використовуваних у хворих із ЛГ, були БКК. Ці препарати у складі комбінованого лікування із силденафілом або силденафілом та ілопростом отримували 6 (33,4 %) пацієнтів (див. табл. 3). Згідно з чинними рекомендаціями БКК мають обмежене значення в лікуванні хворих на ЛАГ і можуть використовуватися лише в пацієнтів з позитивним тестом вазореактивності легневих судин під час КПВС та підтвердженим ефектом у процесі спостереження [2, 3, 11]. У цьому дослідженні призначення БКК у частини пацієнтів обґрунтовувалося даними про погіршення стану при попередніх спробах відміни. У хворих на ЛАГ показаннями до використання цих груп препаратів були супутні синдром Рейно та артеріальна гіпертензія.

У рамках участі в регіональній програмі хворі на ЛГ забезпечувалися оригінальним силденафілом та інгальційним ілопростом в індивідуальних дозуваннях. Через 3 міс спостереження в загальній групі пацієнтів виявлено статистично значущий приріст дистанції тесту з ШХХ (з 374 до 392 м) та тенденцію до її збільшення у підгрупах хворих з ЛАГ та із синдромом Ейзенменгера (табл. 4). Слід відзначити, що ЧСС після лікування зменшувалася, а показник SaO₂ до та після тесту з ШХХ мав тенденцію до зростання. Підвищення толерантності до фізичного навантаження в обох підгрупах хворих не супроводжувалося змінами ФК або оцінки ступеня задишки за шкалою G. Borg.

Таблиця 4

Оцінка ефективності лікування за даними ехокардіографії та толерантності до фізичного навантаження

Показник	ЛАГ ¹		Синдром Ейзенменгера		Усі форми ЛАГ	
	До лікування (n=12)	Після лікування (n=12)	До лікування (n=6)	Після лікування (n=5)	До лікування (n=18)	Після лікування (n=17)
ЧСС за 1 хв	85±14	75±15	80,7±15,1	70,2±4,3	83±14	74±12*
САТ, мм рт. ст.	113±9	118±13	107±16	105±9	111±11	114±13
ДАТ, мм рт. ст.	78±4	77±6	67±15	76±6	74±10	77±6
Дистанція тесту з ШХХ, м	370±89	382±78	383±35	412±53	374±76	392±71#
Задишка за G. Borg, бали	3 (2,25; 6,5)	5 (3; 8)	3 (1; 3)	3 (1,25; 3,5)	3,0 (2,0; 4,75)	3,0 (3,0; 6,0)
SaO ₂ до тесту з ШХХ, %	91,7±8,0	94,9±2,5	85,3±8,3#	89,2±5,8	89,8±9,3	93,8±4,5
SaO ₂ після тесту з ШХХ, %	91,1±10,5	93,0±7,5	85,0±5,8	87,8±7,7	89,3±9,5	91,4±7,7
ПШ, см	3,8±0,9	4,0±1,0	3,1±0,4	2,9±0,3	3,6±0,8	3,7±1,0
Гradient тиску на ТК, мм рт. ст.	65,2±15,1	65,6±12,6	73,0±8,8	77,6±24,6	71,1±17,9	69,9±17,9
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	81,2±15,5	81,8±13,8	94,5±17,0	92,6±25,0	85,6±16,8	86,6±18,8
TAPSE, мм	15,3±4,0	16,2±3,9	20,6±3,6	21,2±3,8	16,9±4,5	17,7±4,1
Час прискорення, мс	57,8±10,6	56,4±12,6	61,8±14,7	64,0±15,2	59,2±18,8	59,1±13,5
Площа ПП, см ²	36,8±22,2	35,9±17,3	21,2±4,0	22,8±4,2	29,4±10,8	28,8±10,4
Перикардіальний випіт, п	3	2	0	0	3	2

Примітка. Результати представлені у вигляді $M \pm SD$ та Me (25; 75). ¹ Усі хворі з ідіопатичною, спадковою та асоційованими формами ЛАГ. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким до лікування у хворих загальної групи ($P < 0,05$). # – різниця показника статистично значуща порівняно з таким до лікування у хворих з ЛАГ ($P < 0,05$).

Під дією ЛАГ-специфічного лікування ехокардіографічні параметри, які характеризують легеневу гемодинаміку, мали тенденцію до поліпшення в обох підгрупах зі зменшенням градієнта тиску на тристулковому клапані й незначним зростанням TAPSE, тоді як систолічний тиск у ЛА та час прискорення фактично не змінилися, а діаметр ПШ у групі ЛАГ навіть дещо зростав.

Незважаючи на те, що прийом ЛАГ-специфічних препаратів часто супроводжується ефектом системної вазодилатації, показники артеріального тиску змінилися незначно. Загалом лікування переносилося добре, і лише в одному випадку відзначено виражене головокружіння після інгаляцій ілопросту.

Таким чином, хворі з тривалим перебігом ЛАГ, залучені до регіональної програми, характеризувалися переважно середнім ступенем ризику смерті впродовж року та мали ознаки прогресування правошлуночкової серцевої недостатності. У рамках участі в програмі 44,4 % пацієнтів отримували монотерапію силденафілом, а 55,6 % – комбіноване лікування із додаванням інгаляційного ілопросту або БКК упродовж 3 міс. Дистанція, яку пройшли хворі у тесті з ШХХ, у цьому дослідженні зростає з 374 до 392 м, що, однак, не перевищує 10 %. Саме приріст ≥ 10 %, який зазвичай становить 43–54 м, найчастіше розглядають як критерій ефективного лікування [20, 21]. Є праці, що вказують 25 м як клінічно значущий результат зростання дистанції тесту з ШХХ [15], чого, однак, не було досягнуто в цьому дослідженні. Зазначений приріст може бути отриманий унаслідок проведення двох тестів з ШХХ у різні дні на початку лікування, із використанням середнього значення як початкового. Таким чином, можна стверджувати, що призначене лікування ЛАГ не забезпечило поліпшення стану пацієнтів.

Якими ж є переваги лікування в програмі допомоги хворим із ЛГ? Відсутність статистично значущих змін гемодинамічних показників, ФК за ВООЗ, середніх результатів тесту з ШХХ може ставити під сумнів ефективність проведеної терапії. Однак якщо розглянути вектор змін результатів тесту з ШХХ у кожному конкретному випадку, приріст дистанції відзначено в 61,1 % хворих, з яких у 54,5 % пацієнтів цей показник перевищував 10 %. Зменшення дистанції тесту з ШХХ у решти учасників не було статистично значущим. Відсутність статистично значущого покращення результатів функціонального стану під час участі в програмі може пояснюватися недостатніми термінами спостереження (3 міс),

який зазвичай становить 43–54 м, найчастіше розглядають як критерій ефективного лікування [20, 21]. Є праці, що вказують 25 м як клінічно значущий результат зростання дистанції тесту з ШХХ [15], чого, однак, не було досягнуто в цьому дослідженні. Зазначений приріст може бути отриманий унаслідок проведення двох тестів з ШХХ у різні дні на початку лікування, із використанням середнього значення як початкового. Таким чином, можна стверджувати, що призначене лікування ЛАГ не забезпечило поліпшення стану пацієнтів.

а також тривалим перебігом захворювання (середня тривалість на момент залучення – 59 (30; 124) міс), що загалом характеризується прогресивним перебігом та несприятливим прогнозом.

Досягнення раннього та якнайбільш повного контролю за симптомами ЛАГ на сьогодні розглядається як оптимальна терапевтична стратегія, що поліпшує якість життя та прогноз [4, 5]. Терапевтичні можливості лікування ЛАГ в Україні передбачають застосування двох препаратів із наявних 12 [3, 11], доступність яких часто обмежується їх високою вартістю. Застосування силденафілу та ілопросту в рамках допомоги хворим на ЛГ у Львівській області дозволило підтримати функціональний стан хворих на ЛАГ, однак не забезпечило статистично значущого поліпшення прогностично значущих показників. Організація програм допомоги та створення реєстрів пацієнтів з ЛГ є важливим кроком на шляху покращення допомоги цій групі хворих в Україні.

Обмеженнями дослідження є невелика вибірка пацієнтів та короткий період спостереження. До недоліків також можна віднести відсутність інформації про тест вазореактивності легеневих судин, що в більшості хворих не проводили.

Таким чином, застосування оригінальних препаратів силденафілу та інгаляційного ілопросту впродовж трьох місяців у пацієнтів із тривалим перебігом ЛАГ дозволило підтримати функціональний стан хворих, однак не забезпечило значного підвищення толерантності до фізичного навантаження, поліпшення показників легеневої гемодинаміки та ФК пацієнта. Збільшення ефективності лікування хворих на ЛГ залишається важливою медичною проблемою.

Автори висловлюють подяку благодійному фонду «Сестри Далілі» за підтримку та сприяння в ініціації обласної програми надання медичної допомоги хворим з легеневою гіпертензією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – О.Я., Х.С., С.П.; збір матеріалу – Х.С., І.Л., Г.М., Л.С., Н.О., Т.Т., С.П., О.Я.; наукове консультування – О.Є.; написання тексту – Х.С., О.Я.; статистичне опрацювання даних, огляд

літератури – Х.С.; обговорення результатів – Х.С., І.Л., Г.М., Т.Т., С.П., О.Я.

Література

1. Живило І.О., Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Створення загальнодержавного реєстру хворих із легеневою артеріальною гіпертензією – вимога сучасності? // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 1. – С. 41–46.
2. Конопльова Л.Ф., Коваленко В.М., Амосова К.М. та ін. Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легеневих гіпертензій // Укр. кардіол. журн. – 2014. – Додаток № 3. – С. 2–39.
3. Легенева гіпертензія у дорослих: уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги // Наказ Міністерства охорони здоров'я України 21.06.2016 р. № 614 <http://www.dec.gov.ua/mtd/reestr.html>.
4. Семен Х.О. Сучасні підходи до лікування легеневої артеріальної гіпертензії: акцент та початковому комбіновану лікуванню та корекції дисфункції правого шлуночка // Медицина транспорту України. – 2014. – № 4. – С. 64–70.
5. Benza R.L., Miller D.P., Barst R.J. et al. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry // Chest. – 2012. – Vol. 142 (2). – P. 448–456.
6. Bhatt A.B. Survival in Eisenmenger syndrome: a paradigm shift in outcomes research for adult congenital heart disease? // Heart. – 2014. – Vol. 100. – P. 1308–1310.
7. D'Alonzo G.E., Barst R.J., Ayres S.M. et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension // Ann. Intern. Medicine. – 1991. – Vol. 115 (5). – P. 343–349.
8. Dimopoulos K., Inuzuka R., Goletto S. et al. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 20–25.
9. Del Pozo R., Hernandez Gonzalez I., Escibano-Subias P. The prostacyclin pathway in pulmonary arterial hypertension: a clinical review // Expert Rev. Respir. Med. – 2017. – Vol. 24. – P. 1–13.
10. Galiè N., Ghofrani H.A., Torbicki A. et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353 (20). – P. 2148–2117.
11. Galiè N., Humbert M., Vachiery J.-L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Respiratory J. – 2015. – Vol. 46 (4). – P. 903–975.
12. Galiè N., Barberà J.A., Frost A.E. et al. AMBITION Investigators. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension // New Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 373 (9). – P. 834–844.
13. Gall H., Sommer N., Milger K. et al. Survival with sildenafil and inhaled iloprost in a cohort with pulmonary hypertension: an observational study // BMC Pulm. Med. – 2016. – Vol. 16 (5). – P. 1–9.
14. Garin M.C., Clark L., Chumney E.C. et al. Cost-utility of treatments for pulmonary arterial hypertension: a Markov state-transition decision analysis model // Clin. Drug Investig. – 2009. – Vol. 29 (10). – P. 635–646.
15. Gremaux V., Troisgros O., Benaïm S. et al. Determining the minimal clinically important difference for the six-minute walk test and the 200-meter fast-walk test during cardiac rehabilitation program in coronary artery disease patients after acute coronary syndrome // Arch. Phys. Med. Rehabil. – 2011. – Vol. 92 (4). – P. 611–618.

16. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry // *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2006.– Vol. 173 (9).– P. 1023–1030.
17. McGoon M.D., Benza R.L., Escribano-Subias P. et al. Pulmonary arterial hypertension: epidemiology and registries // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (Suppl. 25).– P. D51–D59.
18. Olschewski H., Simonneau G., Galić N. et al. Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347 (5).– P. 322–329.
19. Peacock A.J., Murphy N.F., McMurray J.J. et al. An epidemiological study of pulmonary arterial hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2007.– Vol. 30 (1).– P. 104–109.
20. Perera S., Mody S., Woodman R. et al. Meaningful change and responsiveness in common physical performance measures in older adults // *J. Amer. Geriatrics Society.*– 2006.– Vol. 54 (5).– P. 743–749
21. Redelmeier D., Bayoumi A., Goldstein R. et al. Interpreting small differences in functional status: the Six Minute Walk test in chronic lung disease patients // *Amer. J. Respir. Critical Care Medicine.*– 1997.– Vol. 155.– P. 1278–1282.
22. Rubin L.J., Badesch D.B., Fleming T.R. et al. SUPER-2 Study Group. Long-term treatment with sildenafil citrate in pulmonary arterial hypertension: the SUPER-2 study // *Chest.*– 2011.– Vol. 140 (5).– P. 1274–1283.
23. Semen K., Yelisyyeva O., Jarocka-Karpowicz I. et al. Sildenafil reduces signs of oxidative stress in pulmonary arterial hypertension: evaluation by fatty acid composition, level of hydroxynonenal and heart rate variability // *Redox Biol.*– 2016.– Vol. 7.– P. 48–57.
24. Strange G., Gabbay E., Kermeen F. et al. Time from symptoms to definitive diagnosis of idiopathic pulmonary arterial hypertension: The delay study // *Pulm. Circ.*– 2013.– Vol. 3 (1).– P. 89–94.
25. Vonk-Noordegraaf A., Haddad F., Chin K.M. et al. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (Suppl. 25).– P. D22–33.

Надійшла 09.09.2016 р.

Опыт работы региональной программы помощи больным с легочной гипертензией: еще один шаг навстречу созданию реестра пациентов

Х.О. Семен¹, І.М. Любицкий², Г.Я. Максим², Н.Д. Орыщин¹, О.П. Елисеєва¹, Л.Я. Соловей³, Т.О. Тарасова², С.С. Павлик², О.Г. Яворский¹

¹Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

²Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр

³Львовская областная клиническая больница

Цель работы – проанализировать результаты функционирования областной программы «Обеспечение помощи больным с легочной гипертензией во Львовской области» на протяжении трех месяцев.

Материал и методы. С декабря 2015 г. по апрель 2016 г. в программе приняли участие 18 пациентов (14 женщин и 4 мужчины) с продолжительным анамнезом идиопатической или ассоциированной легочной артериальной гипертензии – ЛАГ (n=12, 66,7 %) и синдромом Эйзенменгера (n=6, 33,3 %), которые раньше принимали генерики силденафила. Средний возраст пациентов (36,1±11,9) года. В рамках участия в программе монотерапию силденафилом принимали 8 (44,4 %) больных, комбинированное лечение – 10 (55,6 %). Эффективность лечения оценивали по клиническим признакам, результатам теста с 6-минутной ходьбой (ШМХ), пульсоксиметрии и показателям эхокардиографического исследования.

Результаты. На момент включения в программу средняя продолжительность заболевания ЛАГ составляла 59 (30; 124) мес, среднее давление в легочной артерии за результатами катетеризации правых отделов сердца – (62±14) мм рт. ст., резистентность легочных сосудов – (13,6±5,4) единиц Вуда. На момент обращения состояние большинства (61,1 %) пациентов соответствовало III функциональному классу (ФК) по классификации ВОЗ, II ФК диагностировали у 7 (38,9 %) больных. Через 3 мес лечения в рамках программы большинство пациентов отмечали улучшение общего состояния, что сопровождалось увеличением дистанции теста с ШМХ 374 до 392 м, а также уменьшением частоты сокращений сердца с 89±14 до 74±12 в 1 мин и некоторым увеличением сатурации венозной крови кислородом (с (89,8±9,3) до (93,8±4,5) %). По результатам эхокардиографического исследования отмечено небольшое снижение градиента давления на трикуспидальном клапане (с (71,1±17,9) до (69,9±17,9) мм рт. ст.), что сопровождалось тенденцией к уменьшению площади правого предсердия.

Выводы. Применение на протяжении трех месяцев оригинальных препаратов силденафила или его комбинации с ингаляционным илопростом у пациентов с длительным течением ЛАГ и нерегулярным предшествующим лечением сопровождалось повышением толерантности к физической нагрузке, но не обеспечило улучшения показателей легочной гемодинамики или ФК.

Ключевые слова: легочная гипертензия, легочная артериальная гипертензия, реестр пациентов, силденафил, ингаляционный илопрост.

Experience of the regional program for the patients with pulmonary hypertension: one more step towards registry of patients

Kh.O. Semen¹, I.M. Lyubyt'skyi², H.Ya. Maksym², N.D. Oryshchyn¹, O.P. Yelisyeyeva¹,
L.Ya. Solovey³, T.O. Tarasova², S.S. Pavlyk², O.H. Yavorskyi¹

¹ *Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine*

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

³ *Lviv Regional Clinical Hospital, Ukraine*

The aim – to analyze the results of the 3-month experience of the regional program developed to provide medical care for the patients with pulmonary hypertension (PH) in Lviv region (Ukraine).

Material and methods. Since December 2015 until April 2016 18 patients with idiopathic and associated forms of pulmonary arterial hypertension (PAH) (n=12, 66.7 %) and Eisenmenger syndrome (n=6, 33.3 %) who have been previously treated with generic sildenafil were enrolled into the regional program. Mean age of the patients was 36.1±11.9 years, female/male ratio was 3.5:1. Mean pulmonary artery pressure by right heart catheterization was 62±14 mm Hg and pulmonary vascular resistance 13.6±5.4 WU. The majority of patients (61.1 %) presented with the signs of functional class (FC) III while FC II was diagnosed in seven (38.9 %) cases. During participation in the program sildenafil monotherapy was prescribed to eight (44.4 %) patients, combination with iloprost to ten (55.6 %) participants. Treatment efficacy was monitored by the change in 6-minute walk test and parameters of pulmonary hemodynamics and right ventricular function were assessed by echocardiography.

Results. At the time patients were included into the program the mean duration of disease for all participants was 59 (30; 124) months. Subjects with Eisenmenger syndrome had lower SaO₂ and higher tricuspid valve pressure gradient (TVPG), while PAH subjects presented with larger right atrium area and slightly larger right ventricle diameter and lower TAPSE. After three months of treatment self-reported improvement of symptoms was accompanied by increase in 6-minute walk test (from 374 to 392 m), decrease in heart rate (89±14 to 74±12 beats per minute) with mild increase in SaO₂ (from 89.8±9.3 % to 93.8±4.5 %) in all patients. Echocardiographic evaluation demonstrated slight decrease in TVPG (from 71.1±17.9 to 69.9±17.9 mm Hg), which was accompanied by moderate decrease in the area of the right atrium (from 29.4±10.4 to 28.8±10.4 cm²) and increase in right ventricular diameter, especially, in the PAH group.

Conclusions. Use of the original sildenafil or its combination with inhaled iloprost in prevalent PH patients with the history of irregular or generic treatment was accompanied by increase in tolerance to physical load but did not provide significant improvement of pulmonary hemodynamics or right ventricular performance assessed by echocardiography.

Key words: pulmonary hypertension, pulmonary arterial hypertension, patients registry, sildenafil, inhaled iloprost.

УДК 616.12-008.313.2-06-073"44=06"

Предиктори виникнення ускладнень у пацієнтів з уперше діагностованою фібриляцією передсердь при 6-місячному спостереженні

Ю.І. Залізна^{1,2}, К.О. Міхалев³, О.Й. Жарінов¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Київський обласний кардіологічний диспансер³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»

Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: уперше діагностована фібриляція передсердь, ускладнення, прогноз

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша тахіаритмія, яка асоціюється з підвищеним ризиком виникнення фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень, зокрема інсульту, системних емболій, серцевої недостатності та раптової серцевої смерті [18]. У пацієнтів з ФП принаймні вдвічі збільшується ризик смерті від серцево-судинних причин порівняно з особами без ФП [14]. Утім до кінця не з'ясовано, чи у всіх випадках ФП є незалежним предиктором погіршення прогнозу. Цей аспект може особливо вплинути на пріоритети ведення хворих з уперше діагностованою ФП (УДФП), зокрема на оцінку в них доцільності продовження антиаритмічної й антитромботичної терапії після відновлення синусового ритму [12]. Вказану дилему переважно розглядали щодо пацієнтів з гострою або післяопераційною ФП [3]. Водночас зберігається невизначеність щодо ведення хворих з ФП у поєднанні з хронічною серцевою недостатністю (СН) та іншими супутніми хворобами, коли не завжди можна чітко встановити терміни виникнення ФП та її роль як причини чи наслідку наявної серцевої патології [7, 12, 20].

Мета роботи – порівняти супутні хвороби, структурно-функціональний стан міокарда, клінічні симптоми та перебіг аритмії в пацієнтів з уперше діагностованою фібриляцією передсердь з тяжкими серцево-судинними ускладненнями і без них при 6-місячному спостереженні.

Матеріал і методи

У період з жовтня 2011 р. до червня 2012 р. у дослідження послідовно залучили 124 пацієнтів із УДФП, у тому числі 50 чоловіків і 74 жінок віком від 24 до 88 років, у середньому (62±14) року. У 32 (25,8 %) випадках хворих ургентно госпіталізували в кардіологічне відділення Київського обласного кардіологічного диспансеру з огляду на перший епізод ФП, 92 (74,2 %) пацієнти звернулися в поліклінічне відділення або були оглянуті в інших відділеннях терапевтичного профілю Київської обласної клінічної лікарні. У 109 осіб ФП було вперше зареєстровано протягом останнього місяця на 12-канальній ЕКГ, у 15 – при добовому моніторингу ЕКГ. У всіх випадках тривалість епізоду ФП становила не менше 30 с. У дослідження не залучали пацієнтів із УДФП на тлі гострих коронарних синдромів, гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК), природжених і набутих вад серця, з післяопераційною ФП.

Артеріальну гіпертензію було виявлено у 93 (75,0 %) осіб, ішемічну хворобу серця – у 58 (46,8 %), серед них стенокардію – у 43 (35,5 %), післяінфарктний кардіосклероз – у 14 (11,3 %). У 14 (11,3 %) пацієнтів раніше були зареєстровані ГПМК або транзиторні ішемічні атаки (ТІА). Цукровий діабет 2-го типу було зареєстровано у 18 (14,5 %) хворих, причому в 7 випадках цю хворобу було діагностовано вперше. Ознаки СН при

першому візиті були наявні у 78 (63,7 %) пацієнтів: I ФК за NYHA – в 20 осіб, II – у 38, III – у 16, IV – у 4 осіб.

Кожну з найбільш поширених скарг (серцебиття, задишку, набряки, втомлюваність, запаморочення) оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 – немає, 1 – турбують незначно, 2 – турбують помірно, 3 – турбують значно. У 10 (8,1 %) пацієнтів при першому візиті було зареєстровано симптоми I класу за шкалою EHRA, у 32 (25,8 %) – II класу, у 65 (52,4 %) – III класу, у 17 (14,5 %) осіб – IV класу [21]. При опитуванні пацієнтів та аналізі наявної медичної документації отримували дані про наявність супутніх хвороб та систематичний прийом ліків.

При огляді та аналізі ЕКГ визначали індекс маси тіла, рівень систолічного і діастолічного артеріального тиску, середню частоту скорочень серця (ЧСС) під час УДФП та при повторному візиті. Усім пацієнтам при залученні в дослідження виконували біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну, креатиніну, калію плазми, С-реактивного білка, показників ліпідного профілю, тиреотропного гормону (ТТГ). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ [14]. Нормальний показник ШКФ (більше 90 мл/(хв · 1,73 м²)) було зареєстровано у 16 (12,9 %) осіб, II стадію хронічної хвороби нирок (ШКФ 60–89 мл/(хв · 1,73 м²)) – у 55 (44,4 %), III стадію (ШКФ 30–59 мл/(хв · 1,73 м²)) – у 48 (38,7 %), IV стадію (ШКФ 15–29 мл/(хв · 1,73 м²)) – у 4 (3,2 %), V стадію (ниркова недостатність або діаліз, ШКФ менше 15 мл/(хв · 1,73 м²)) – в 1 (0,8 %) пацієнтки, яка перебувала на програмному діалізі. Порушення функції щитоподібної залози виявлено у 10 (8,1 %) осіб, з них у 4 рівень ТТГ був знижений, у 6 – підвищений. Крім того, 14 хворих отримували тироксин з приводу автоімунного тиреоїдиту або післяопераційного гіпотиреозу.

Ехокардіографічне дослідження здійснювали на ультразвуковій системі SD 800 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах для заперечення клапанних вад серця, оцінки розмірів і функції передсердь, систолічної функції ЛШ і структурно-функціонального стану інших камер серця, а також функції клапанів серця [5]. З лівого парастернального доступу по довгій осі у М- і В-режимах вимірювали максимальний і мінімальний розміри лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової

перегородки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцевосистолічний і кінцево-діастолічний розміри ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за методом дисків. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою R.V. Devereux у модифікації ASE-cube [13]:

$$\text{ММЛШ} = 0,8 \cdot \{1,04 \cdot ([\text{КДР} + \text{ТЗСЛШд} + \text{ТМШПд}]^3 - [\text{КДР}]^3)\} + 0,6 \text{ (г)},$$

де КДР – кінцеводіастолічний розмір; ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу.

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Регургітацію на мітральному та/або трикуспідальному клапанах оцінювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. Стан діастолічного наповнення ЛШ визначали у випадку відновлення синусового ритму за такими показниками доплерівського трансмітрального потоку: співвідношення Е/А, час ізвольованого розслаблення ЛШ (IVRT), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT). Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, розрахованим за швидкістю регургітації на трикуспідальному клапані.

У 70 (56,5 %) випадках передньозадній розмір ЛП дорівнював $\geq 4,5$ см. Показник ФВ ЛШ менше 45 % був первинно зареєстрований у 28 (23,1 %) пацієнтів. У 105 хворих при першому візиті здійснювали дуплексне сканування сонної артерії з визначенням товщини комплексу інтима – медіа (КІМ). У 43 (41,0 %) зі 105 пацієнтів товщина КІМ становила $\geq 0,9$ мм. Стенотичне ураження сонних артерій (звуження просвіту ≥ 50 %) реєстрували в 13 (12,4 %) осіб.

Рішення щодо стратегії лікування приймали індивідуалізовано, за даними анамнезу, клініко-інструментального обстеження та з урахуванням думки пацієнта. Для контролю ЧСС при тахісistolічній формі ФП використовували β -адреноблокатори, дигоксин або їх поєднання. У 22 випадках першого епізоду ФП з гемодинамічно значущими симптомами для відновлення синусового ритму серця використано прокаїнамід (на етапі швидкої допомоги), або аміодарон (у стаціонарі), у 8 – здійснювали електричну кардіоверсію. За відсутності гемодинамічно значущих симптомів, а також при безсимптомних пароксизмах ФП обмежувалися контролем ЧСС

або приймали рішення про підготовку до планової кардіоверсії. Зокрема, в 6 пацієнтів застосовували дигоксин, у 25 – β -адреноблокатори, у 31 – комбінацію дигоксину і β -адреноблокаторів. У всіх випадках, згідно з чинними рекомендаціями [2, 21], призначали антитромботичні засоби. Загалом, у 81 хворого на етапі виписування зі стаціонару діагностували минущу (пароксизмальну або персистентну) ФП, у 43 – постійну ФП. Три пацієнти були скеровані на імплантацію електрокардіостимулятора з огляду на синдром слабкості синусового вузла.

Для повторного обстеження хворих активно викликали через 6 міс після залучення в дослідження. При опитуванні пацієнтів аналізували перебіг хвороби, зокрема, наявність повторних епізодів аритмії, госпіталізацій з приводу декомпенсації СН або інших причин, перенесених інфарктів міокарда (ІМ), ГПМК, системних тромбоемболічних ускладнень. Здійснювали клініко-інструментальне обстеження, зокрема вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію в М- і В-режимах, у більшості випадків – добуве моніторування ЕКГ, при застосуванні варфарину – визначення міжнародного нормалізованого відношення. За період спостереження 9 (7,2 %) хворих померли, три з них – унаслідок декомпенсації СН, один – гострого ІМ, три – ГПМК, один – тромбоемболії легеневої артерії, ще в одному випадку причина смерті невідома. У підсумку через 6 міс обстежили 115 пацієнтів. За період спостереження у 9 (7,8 %) хворих зареєстрували випадки декомпенсації СН, в одного – нефатальний ІМ, у трьох – ГПМК, у трьох – ТІА. Загалом, протягом 6-місячного періоду спостереження у 25 (20,2 %) пацієнтів зареєстрували випадки смерті або важких серцево-судинних подій. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик сформовано групи хворих з ускладненнями (n=25) і без ускладнень (n=99).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США), MedCalc v. 16.8 (MedCalc Software bvba, Бельгія) і Minitab v. 16.0.1 (Minitab, Inc., США). Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як Me (Q1–Q3), де Me – медіана, Q1–Q3 – міжквартильний інтервал (перший і третій квартилі). Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак

до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної і відносної частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона. За наявності статистично значущої відмінності за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак здійснювали за допомогою z-тесту. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера (VC) з його подальшою інтерпретацією згідно з класифікацією Rea – Parker [1]. Так, сильним асоціативним зв'язком вважали такий при $VC \geq 0,6$, відносно сильним – при VC у межах від 0,4 до 0,6. Для визначення незалежних предикторів комбінованої кінцевої точки проводили уніваріантний та покроковий мультivarіантний логістичний регресійний аналіз. Ступінь зв'язку факторних ознак з ризиком виникнення комбінованої кінцевої точки оцінювали за допомогою відношення шансів (ВШ), для якого визначали 95 % довірчий інтервал (ДІ). Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Пацієнти з ускладненнями характеризувалися старшим віком, а також більшою кількістю супутніх хвороб: удвічі частіше у них реєстрували в анамнезі ІМ, майже втричі частіше – перенесене ГПМК; значно частіше у них траплялася виражена СН (табл. 1). Частота виявлення гіпертонічної хвороби та ішемічної хвороби серця (окрім післяінфарктного кардіосклерозу) не відрізнялася в порівнюваних групах. Цукровий діабет значуще частіше виявляли у хворих групи з ускладненнями. Пацієнти цієї групи мали також вищий бал за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Імовірність виникнення ускладнень залежала також від перебігу УДФП. Зокрема ускладнення значуще частіше реєстрували в пацієнтів з постійною формою ФП (яка була діагностована при первинному огляді або сформувалася в динаміці спостереження) (табл. 2). Водночас у хворих з минущими формами ФП відсутність рецидивів аритмії протягом періоду спостереження асоціювалася з рідшим виникненням ускладнень. Спонтанне відновлення ритму спо-

Таблиця 1

Демографічні показники та супутня патологія у пацієнтів з УДФП з ускладненнями і без ускладнень при 6-місячному спостереженні

Показники		3 ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	P
Вік, роки		70 (59–77)	62 (51–71)	0,006
Чоловіки		11 (44 %)	39 (39 %)	0,675
Гіпертонічна хвороба		21 (84 %)	72 (73 %)	0,245
ФК стабільної стенокардії	II	7/10 (70 %)	30/33 (91 %)	0,030*
	III ^z	3/10 (30 %)	1/33 (3 %)	
	IV	0	2/33 (6 %)	
Післяінфарктний кардіосклероз		5 (20 %)	9 (9 %)	0,124
Інсульт/ТІА в анамнезі		6 (24 %)	8 (8 %)	0,036
Серцева недостатність		23 (92 %)	55 (56 %)	0,001
ФК за NYHA	I	3 (13 %)	17 (31 %)*	<0,001*
	II ^z	6 (26 %)	32 (58 %)*	
	III ^z	12 (52 %)	4 (7 %)	
	IV	2 (9 %)	2 (4 %)	
Цукровий діабет		9 (36 %)	9 (9 %) 0,001*	0,001*
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали		5 (4–6)	3 (1–4)	<0,001

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (перший – третій квартилі). ^z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий.

Таблиця 2

Особливості перебігу УДФП у пацієнтів з ускладненнями і без ускладнень при 6-місячному спостереженні

Показник	3 ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	P
Форма ФП			
Пароксизмальна	7 (28 %)	39 (40 %)	<0,001
Персистентна ^z	1 (4 %)	34 (34 %)	
Постійна ^z	17 (68 %)	26 (26 %)	
Варіанти клінічного перебігу УДФП			
Без рецидивів у динаміці спостереження ^z	2 (8 %)	40 (40,4 %)	<0,001
Рецидиви в динаміці спостереження	3 (12 %)	24 (24,2 %)	
Спонтанна кардіоверсія в динаміці спостереження	0	7 (7,1 %)*	
Постійна форма ФП ^z	20 (80 %)**	28 (28,3 %)**	

Примітка. * У 5 пацієнтів упродовж 6 міс зареєстровано епізоди ФП. ** У тому числі 17 пацієнтів з уперше виявленою постійною формою ФП та 3 – зі встановленням постійної форми ФП у динаміці спостереження. *** У тому числі 19 пацієнтів з уперше виявленою постійною формою ФП та 9 – зі встановленням постійної форми ФП у динаміці спостереження. ^z – статистично значуща різниця у z-тесті.

стерігали в 6 пацієнтів, і у всіх цих випадках кінцевих точок дослідження не відзначено.

Ступінь вираження симптомів аритмії за шкалою EHRA не відрізнявся в порівнюваних групах (табл. 3). Не було також відмінностей щодо ступеня вираження болю в грудній клітці, серцебиття та запаморочення. При цьому спостерігали значущі відмінності між групами за частотою задишки, набрякового синдрому та втоми, імовірно, асоційованих із СН. Рівні ЧСС і артеріального тиску при першому зверненні не відрізнялися в порівнюваних групах.

У пацієнтів групи з ускладненнями значуще нижчим був показник розрахункової ШКФ, вищим – рівень глікозильованого гемоглобіну (табл. 4). Водночас не спостерігали відмінностей між порівнюваними групами за показниками ліпідного профілю, рівнями С-реактивного білка та ТТГ.

Пацієнти групи з ускладненнями характеризувалися більш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда: більшими показниками ІММЛШ та кінцеводіастичного об'єму (КДО) ЛШ, нижчою ФВ ЛШ; значуще частіше у них виявляли помірну або виражену мітральну та трикуспідальну регургітацію (табл. 5).

Отримані дані свідчать про високий ризик ускладнень, зокрема фатальних, у хворих з УДФП, що узгоджується з даними інших нещодо-

Таблиця 3

Клінічні симптоми, вихідні рівні артеріального тиску та ЧСС у пацієнтів з УДФП з ускладненнями і без ускладнень при 6-місячому спостереженні

Показник		З ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	P
ЧСС під час першого епізоду ФП, за 1 хв		92 (82–124)	112 (90–130)	0,160
Шкала EHRA	I	2 (8 %)	8 (8 %)	0,895
	II	5 (20 %)	27 (27 %)	
	III	14 (56 %)	51 (52 %)	
	IV	4 (16 %)	13 (13 %)	
Серцебиття (ступінь вираження)	0	9 (36 %)	18 (18 %)	0,126
	1	5 (20 %)	14 (14 %)	
	2	2 (8 %)	21 (21 %)	
	3	9 (36 %)	46 (47 %)	
Задишка (ступінь вираження)	0 ^z	0	16 (16 %)	<0,001*
	1	0	4 (4 %)	
	2 ^z	7 (28 %)	52 (53 %)	
	3 ^z	18 (72 %)	27 (27 %)	
Утомлюваність (ступінь вираження)	0 ^z	3 (12 %)	37 (37 %)	0,005
	1	0	9 (9 %)	
	2	10 (40 %)	34 (34 %)	
	3 ^z	12 (48 %)	19 (19 %)	
Набряковий синдром (ступінь вираження)	0 ^z	5 (20 %)	81 (82 %)	<0,001*
	1	0	5 (5 %)	
	2 ^z	13 (52 %)	8 (8 %)	
	3 ^z	7 (28 %)	5 (5 %)	
Запаморочення (ступінь вираження)	0	15 (60 %)	67 (68 %)	0,102
	1	5 (20 %)	5 (5 %)	
	2	2 (8 %)	13 (13 %)	
	3	3 (12 %)	14 (14 %)	
Біль у грудній клітці (ступінь вираження)	0	11 (44 %)	55 (56 %)	0,429
	1	2 (8 %)	4 (4 %)	
	2	6 (24 %)	27 (27 %)	
	3	6 (24 %)	13 (13 %)	
Систолічний АТ, мм рт. ст.		150 (120–150)	140 (120–160)	0,966
Діастолічний АТ, мм рт. ст.		80 (70–90)	80 (70–90)	0,882

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (перший – третій квартилі). ^z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий.

давно здійснених досліджень [7, 10]. Так, в обсерваційному дослідженні GARFIELD-AF (n=17 162) ризик смерті в пацієнтів з УДФП був вищим у перші 4 міс спостереження порівняно з іншими формами ФП. Подібні висновки були зроблені також щодо хворих з СН і УДФП у японському дослідженні [22]. Найпоширенішою нефатальною подією в пацієнтів з УДФП були ГПМК або ТІА. Високий ризик ГПМК у осіб з УДФП може бути зумовлений транзиторною гіперкоагуляцією, пов'язаною з початком терапії варфарином [6]. Крім того, сама по собі ФП, яка виникає вперше, призводить до збільшення ризику системних емболій, у першу чергу – мозкових [9].

Факторами, які зумовлювали підвищення ризику ускладнень у нашому дослідженні, були вік, наявність СН, цукровий діабет, перенесений раніше ІМ або ГПМК, а отже – вищий ризик за шкалою CHA₂DS₂-VASc, і відповідні зміни структурно-функціонального стану міокарда. Асоціативний зв'язок погіршення прогнозу з рівнем глікозильованого гемоглобіну узгоджується з даними про значення цукрового діабету як чинника ризику виникнення СН та погіршення прогнозу виживання [6]. З іншого боку, наявність цукрового діабету супроводжується збільшенням ризику виникнення ФП [3]. Зниження функції нирок також є визнаним предиктором підви-

Таблиця 4

Лабораторні показники в пацієнтів з УДФП з ускладненнями і без ускладнень при 6-місячному спостереженні, медіана (перший – третій квартилі)

Показник	З ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	P
Креатинін, мкмоль/л	120 (90–130)	90 (79–110)	0,002
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	46 (39–65)	68 (52–81)	<0,001
ТТГ, мМО/л	2,8 (1,1–5,2), n=19	1,9 (0,9–3,4), n=91	0,131
C-реактивний білок, мг/л	6 (4–12), n=23	6 (5–16), n=96	0,176
Глюкоза натще, ммоль/л	4,4 (3,9–7,3)	4,2 (3,8–5,2)	0,149
Глікозильований гемоглобін, %	7,2 (6,4–8,3), n=20	5,8 (4,7–6,8), n=94	<0,001
Загальний холестерин, ммоль/л	5,3 (4,6–6,2)	5,6 (4,7–6,8)	0,116
Тригліцериди, ммоль/л	1,4 (1,0–1,8)	1,6 (1,1–2,3)	0,450
ХС ЛПВГ, ммоль/л	1,0 (0,7–1,3), n=21	1,1 (0,9–1,3), n=88	0,082
ХС ЛПНГ, ммоль/л	3,7 (3,0–4,2), n=21	3,7 (3,1–4,6), n=87	0,312
ХС ЛПДНГ, ммоль/л	0,7 (0,5–1,0), n=21	0,8 (0,6–1,1), n=87	0,358
Індекс атерогенності, од.	4,3 (3,1–4,7), n=21	3,8 (3,1–5,0), n=87	0,746

Примітка. ХС ЛПВГ – холестерин ліпопротеїнів високої густини; ХС ЛПНГ – холестерин ліпопротеїнів низької густини; ХС ЛПДНГ – холестерин ліпопротеїнів дуже низької густини.

Таблиця 5

Показники структурно-функціонального стану міокарда та сонних артерій у пацієнтів з УДФП з ускладненнями і без ускладнень при 6-місячному спостереженні

Показник	З ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	P	
КДО ЛШ, мл	162 (132–205)	115 (94–148)	<0,001	
ФВ ЛШ, мл	40 (37–51)	55 (49–58)	<0,001	
ПШ, см	3,5 (3,2–3,7)	3,2 (3,0–3,5)	0,003	
ПЗР ЛП, см	5,1 (4,7–5,6)	4,5 (4,1–5,1)	0,002	
ТМШПд, см	1,2 (1,0–1,3)	1,1 (1,0–1,2)	0,106	
ТЗСЛШд, см	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,8–1,1)	0,921	
ІММЛШ, г/м ²	153,0 (132,8–184,5)	120,6 (97,4–149,7)	<0,001	
СТЛА, мм рт. ст.	46 (35–66), n=12	40 (36–45), n=29	0,300	
Мітральна регургітація, ступінь	Немає	3 (12 %)	<0,001*	
	1 ^z	3 (12 %)		31 (31 %)
	2 ^z	15 (60 %)		48 (49 %)
	3 ^z	4 (16 %)		19 (19 %)
Трикуспідальна регургітація, ступінь	Немає ^z	10 (40 %)	<0,001*	
	1	7 (28 %)		71 (72 %)
	2 ^z	5 (20 %)		23 (23 %)
	3 ^z	3 (12 %)		5 (5 %)
		0		

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (перший – третій квартилі). ^z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий. ПШ – правий шлуночок; ПЗР ЛП – передньозадній розмір лівого передсердя; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

щення ризику ГПМК, ТІА та смерті в пацієнтів з ФП [8]. Важливим підсумком дослідження стало виявлення залежності ризику виникнення ускладнень від перебігу власне УДФП. А саме, ускладнення частіше виникали у хворих з діагностованою у підсумку постійною формою ФП і рідше – з пароксизмальною ФП. Цей результат узгоджується з даними багатьох обсерваційних досліджень і реєстрів про гірший прогноз у пацієнтів з постійною формою ФП [13], очевидно – з огляду на більшу поширеність у них СН.

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів комбінованої кінцевої точки. З цією метою спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки окремих клінічних, параклінічних та ехокардіографічних показників, які статистично значуще або на рівні тенденції відрізнялися в групах

ентів з постійною формою ФП [13], очевидно – з огляду на більшу поширеність у них СН. Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів комбінованої кінцевої точки. З цією метою спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки окремих клінічних, параклінічних та ехокардіографічних показників, які статистично значуще або на рівні тенденції відрізнялися в групах

порівняння, з комбінованою кінцевою точкою. При цьому кількісні показники були перетворені на якісні номінальні або рангові згідно із загальноприйнятими рекомендаціями [11, 13, 16, 17], а стратифікацію календарного віку здійснили за декадами (табл. 6 і 7). Брали до уваги сильні ($V_C \geq 0,6$ за [1]) та відносно сильні (V_C від 0,4 до $< 0,6$ за [1]) асоціативні зв'язки, а також зі значенням V_C , що наближалось до 0,4.

Серед клінічних та параклінічних показників найтісніше асоційованими з комбінованою кінцевою точкою були такі: набряковий синдром (ступінь вираження); ФК СН за NYHA; фонове застосування діуретиків; задишка (ступінь вираження); а також форма ФП при виписуванні зі стаціонару (див. табл. 6).

Серед показників структурно-функціонального стану міокарда, найтісніше асоційованими з досліджуваною кінцевою точкою, були такі: мітральна регургітація (ступінь); ФВ ЛШ (градації за [17]); трикуспідальна регургітація (ступінь); а також КДО ЛШ (ступінь збільшення).

Зазначені вище 9 клінічних та ехокардіографічних показників були відібрані для подальшого аналізу. Для мінімізації можливого ефекту мультиколінеарності перед проведенням регресійного аналізу проаналізовано асоціативні зв'язки досліджуваних показників. Номінальний показник «Застосування діуретиків в анамнезі» не враховували в подальшому регресійному аналізі через сильний асоціативний зв'язок з набряковим синдромом ($V_C = 0,636$; $P < 0,001$), а також наближеним до сильного – з ФК СН ($V_C = 0,576$; $P < 0,001$). Ранговий показник «Набряковий синдром» також не був відібраний для подальшого аналізу через відносно сильний асоціативний зв'язок з ФК СН ($V_C = 0,502$; $P < 0,001$). Поряд з цим, ранговий показник «Задишка», незважаючи на відсутність сильних зв'язків з іншими показниками ($V_C \geq 0,6$), зокрема ФК СН ($V_C = 0,372$; $P < 0,001$) та ФВ ЛШ ($V_C = 0,402$; $P < 0,001$), не брав участі в регресійному аналізі, оскільки градація ФК СН за NYHA є більш об'єктивною і загально-вживаною.

У підсумку для уні- та мультिवаріантного регресійного аналізу були відібрані 6 показників: ФК СН за NYHA; тип ФП при виписуванні зі стаціонару; ехокардіографічні параметри (КДО ЛШ, ФВ ЛШ, мітральна і трикуспідальна регургітація).

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, всі відібрані показники статистично значуще асоціювалися з комбінованою

кінцевою точкою, а саме: ФК СН за NYHA (III–IV ФК проти відсутності ознак СН: ВШ 9,587 (95 % ДІ 3,960–23,208); $P < 0,001$); постійна форма ФП (проти пароксизмальної форми: ВШ 4,236 (95 % ДІ 1,900–9,853); $P < 0,001$); КДО ЛШ (збільшення 2–3-го ступенів проти норми: ВШ 2,961 (95 % ДІ 1,520–5,770); $P < 0,001$); ФВ ЛШ (< 40 % проти ≥ 50 %: ВШ 3,377 (95 % ДІ 1,591–7,169); $P = 0,002$); мітральна регургітація (2–3-го ступенів проти її відсутності: ВШ 3,537 (95 % ДІ 2,102–5,951); $P < 0,001$); трикуспідальна регургітація (2–3-го ступенів проти її відсутності: ВШ 3,909 (95 % ДІ 1,710–8,933); $P = 0,001$).

Згідно з результатами мультिवаріантного аналізу (табл. 8), незалежними предикторами комбінованої кінцевої точки виявилися: ФК СН (III–IV ФК проти відсутності ознак СН: ВШ 4,838 (95 % ДІ 1,765–13,265); $P = 0,002$) та мітральна регургітація (2–3-го ступенів проти її відсутності: ВШ 2,389 (95 % ДІ 1,250–4,568); $P = 0,008$). Тобто пацієнти з уперше діагностованою ФП і СН III–IV ФК мають шанс виникнення несприятливого клінічного наслідку в 4,838 (95 % ДІ 1,765–13,265) разу більший за такий в осіб без ознак СН або з СН I–II ФК (при одночасному врахуванні наявності та ступеня мітральної регургітації). Поряд з цим, шанс несприятливого клінічного наслідку в осіб з уперше діагностованою ФП і мітральною регургітацією 2–3-го ступенів є у 2,389 (95 % ДІ 1,250–4,568) разу більшим за такий в осіб без мітральної регургітації або з мітральною регургітацією 1–2-го ступенів. Мультиплікативний ефект моделі передбачає, що пацієнт з уперше діагностованою ФП, в якого одночасно є СН III–IV ФК та мітральна регургітація 2–3-го ступенів, має шанс несприятливого клінічного наслідку в 11,558 разу вищий порівняно з пацієнтом, в якого немає СН або з I–II ФК СН, а також не реєструється мітральна регургітація або вона є незначною.

Певними обмеженнями дослідження були ретроспективний характер поділу пацієнтів на групи, а також неможливість призначення однакової антиаритмічної та антикоагулянтної терапії, а отже, оцінки можливого впливу призначеного лікування на прогноз. Безумовно, вибір стратегії ведення хворих з УДФП був індивідуалізованим, визначався наявністю та особливостями фонові патології серця та подальшим перебігом УДФП. Незважаючи на це, «зрізове» за своїм характером дослідження дозволило охарактеризувати предиктори 6-місячного прогнозу в пацієнтів з УДФП за умов реальної клінічної практики.

Таблиця 6
Асоціації клінічних характеристик з клінічними наслідками

Показник		З ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	χ^2	V_c	P
Набряковий синдром (ступінь вираження)	0 ^z	5 (20 %)	81 (82 %)	45,857	0,608	<0,001*
	1	0	5 (5 %)			
	2 ^z	13 (52 %)	8 (8 %)			
	3 ^z	7 (28 %)	5 (5 %)			
ФК СН за NYHA	Немає СН ^z	2 (8 %)	44 (44 %)	40,034	0,568	<0,001*
	I	3 (12 %)	17 (17 %)			
	II	6 (24 %)	32 (32 %)			
	III ^z	14 (48 %)	4 (42 %)			
	IV	2 (8 %)	2 (2 %)			
Фонове застосування діуретиків		19 (76)	26 (26 %)	21,356	0,415	<0,001
Задишка (ступінь вираження)	0 ^z	0	16 (16 %)	18,577	0,387	<0,001*
	1	0	4 (4 %)			
	2 ^z	7 (28 %)	52 (53 %)			
	3 ^z	18 (72 %)	27 (27 %)			
Форма ФП при виписуванні	Пароксизмальна	7 (28 %)	39 (40 %)	17,236	0,373	<0,001
	Персистентна ^z	1 (4 %)	34 (34 %)			
	Постійна ^z	17 (68 %)	26 (26 %)			
Утомлюваність (ступінь вираження)	0 ^z	3 (12 %)	37 (37 %)	13,062	0,325	0,005
	1	0	9 (9 %)			
	2	10 (40 %)	34 (34 %)			
	3 ^z	12 (48 %)	19 (19 %)			
Цукровий діабет		9 (36)	9 (9 %)	11,647	0,306	<0,001
СН		23 (92)	55 (56 %)	11,361	0,303	0,001
Фонове застосування нітратів/сиднонімінів		11 (44)	15 (15 %)	10,024	0,284	0,002
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	≥ 90	1 (4 %)	15 (15 %)	8,486	0,262	0,014
	89–60	7 (28 %)	48 (49 %)			
	< 60	17 (68 %)	36 (36 %)			
Фонове застосування пероральних антигіперглікемічних препаратів		5 (20 %)	4 (4 %)	7,553	0,247	0,006*
Вік, роки	< 30	0	3 (3 %)	7,242	0,242	0,299
	30–39	0	5 (5 %)			
	40–49	1 (4 %)	14 (14 %)			
	50–59	6 (24 %)	22 (22 %)			
	60–69	4 (16 %)	23 (23 %)			
	70–79	10 (40 %)	23 (23 %)			
	≥ 80	4 (16 %)	9 (9 %)			
Ступінь збільшення індексу маси тіла	Норма	5 (20 %)	28 (28,3 %)	6,527	0,229	0,163
	НМТ	4 (16 %)	33 (33,3 %)			
	Ожиріння 1-го ступеня	10 (40 %)	26 (26,3 %)			
	Ожиріння 2-го ступеня	5 (20 %)	8 (8,1 %)			
	Ожиріння 3-го ступеня	1 (4 %)	4 (4,0 %)			
Шкала CHA ₂ DS ₂ -VASc, бали	0	0	7 (7 %)	5,528	0,211	0,063
	1	1 (4 %)	18 (18 %)			
	≥ 2	24 (96 %)	74 (75 %)			
Фонове застосування антагоністів альдостерону		3 (12 %)	2 (2 %)	5,137	0,204	0,023*
Інсульт/ТІА в анамнезі		8 (24 %)	8 (8 %)	5,050	0,202	0,025*

Примітка. ^z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий. НМТ – надлишкова маса тіла.

Таблиця 7

Асоціації показників структурно-функціонального стану міокарда з клінічними наслідками

Показник		З ускладненнями (n=25)	Без ускладнень (n=99)	χ^2	V _c	P
Мітральна регургітація, ступінь	Немає	3 (12 %)	31 (31 %)	32,420	0,511	<0,001*
	1 ^z	3 (12 %)	48 (49 %)			
	2 ^z	15 (60 %)	19 (19 %)			
	3 ^z	4 (16 %)	1 (1 %)			
Трикуспідальна регургітація, ступінь	Немає ^z	10 (40 %)	71 (72 %)	20,673	0,408	<0,001*
	1	7 (28 %)	23 (23 %)			
	2 ^z	5 (20 %)	5 (5 %)			
	3 ^z	3 (12 %)	0			
КДО ЛШ, ступінь збільшення	Норма ^z	4 (16 %)	58 (58 %)	19,418	0,396	<0,001*
	I	3 (12 %)	13 (13 %)			
	II ^z	5 (20 %)	4 (4 %)			
	III ^z	13 (52 %)	24 (24 %)			
ФВ ЛШ, %	≥ 50	8 (32 %)	71 (72 %)	18,881	0,390	<0,001
	49–40	8 (32 %)	21 (21 %)			
	< 40	9 (36 %)	7 (7 %)			
Ступінь збільшення ПЗР ЛП	Норма	0	19 (19 %)	8,202	0,257	0,042
	I	4 (16 %)	24 (24 %)			
	II	9 (36 %)	28 (28 %)			
	III	12 (48 %)	28 (28 %)			
Ступінь ГЛШ за ІММЛШ	Немає ГЛШ	3 (12 %)	29 (29 %)	7,092	0,239	0,069
	I	2 (8 %)	17 (17 %)			
	II	3 (12 %)	14 (14 %)			
	III	17 (68 %)	39 (39 %)			
ПШ (М-режим) < 3,0 см		24 (96 %)	73 (74 %)	5,808	0,216	0,016

Примітка. ^z – статистично значуща різниця у z-тесті; * – результат нестійкий. ГЛШ – гіпертрофія лівого шлуночка.

Таблиця 8

Мультиваріантний регресійний аналіз предикторів комбінованої кінцевої*

Показник		β	СП	W	df	p	ВШ (95 % ДІ)
ФК СН за NYHA	Немає ознак СН (референтна)	–	–	12,308	3	0,006	–
	I	0,156	0,583	0,072	1	0,789	1,169 (0,373–3,667)
	II	–0,498	0,465	1,143	1	0,285	0,608 (0,244–1,514)
	III–IV	1,577	0,515	9,385	1	0,002	4,838 (1,765–13,265)
Мітральна регургітація 2–3-го ступенів**		0,871	0,331	6,938	1	0,008	2,389 (1,250–4,568)

Примітка. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда χ^2 . * «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2=40,920$; df=4; P<0,001 (omnibus-test); $-2\log(\text{правдоподібність})=83,733$; $\chi^2=0,480$; df=4; P=0,975 (тест Hosmer–Lemeshow). Показники асоціації: R^2 Cox & Snell=0,281; R^2 Nagelkerke=0,443; Somer's D=0,70; конкордантні пари – 80,3 %. Прогнозна ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,852 [95 % ДІ 0,777–0,910]; чутливість 52,0 % (31,3–72,2 %), специфічність 96,0 % (90,0–99,0 %), правильна класифікація – 87,1 % (при пороговому рівні 0,5); чутливість 80,0 % (59,3–93,2 %), специфічність 81,8 % (72,8–88,9 %), правильна класифікація – 81,45 % (при пороговому рівні 0,1603). ** Проти об'єднаної групи «немає мітральної регургітації / мітральна регургітація 1-го ступеня» (референтна).

Отримані результати свідчать про ризик виникнення смерті або нефатальних серцево-судинних ускладнень при 6-місячному спостереженні більш ніж у 20 % хворих з УДФП. Групи пацієнтів з ускладненнями і без ускладнень від-

різнялися за вихідною частотою виявлення СН, перенесених раніше інфарктів та інсультів, основними показниками структурно-функціонального стану міокарда, а також станом функції нирок. Незалежними предикторами несприятливого

прогнозу при 6-місячному спостереженні виявилися СН III–IV ФК NYHA та мітральна регургітація 2–3-го ступеня. Порівнювані групи значуще не відрізнялися за вираженістю клінічних симптомів за шкалою EHRA.

Конфлікту інтересів немає.

Ю.З. здійснила збір матеріалу, огляд літератури, написала проект статті.

К.М. виконав статистичну обробку даних.

О.Ж. здійснив критичний огляд матеріалу щодо змісту.

Література

1. Гржибовский А.М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека.– 2008.– № 6.– С. 58–68.
2. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – К., 2011. – 22 с.
3. Жаринов О.Й., Надорак О.П., Єпанчинцева О.А. та ін. Предиктори небезпечних для життя ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів з післяопераційною фібриляцією передсердь // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 3.– С. 61–67.
4. Aksnes T.A., Schmieder R.E., Kjeldsen S.E. et al. Impact of new-onset diabetes mellitus on development of atrial fibrillation and heart failure in high-risk hypertension (from the VALUE Trial) // Amer. J. Cardiol.– 2008.– Vol. 101 (5).– P. 634–638.
5. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.– 2007.– Vol. 20.– P. 787–805.
6. Azoulay L., Dell'Aniello S., Simon T.A. et al. Initiation of warfarin in patients with atrial fibrillation: early effects on ischaemic strokes // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (28).– P. 1881–1887.
7. Bassand J.-P., Accetta G., Camm A.J. et al. Two-year outcomes of patients with newly diagnosed atrial fibrillation: results from GARFIELD-AF// Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2882–2889.
8. Boriani G., Laroche C., Diemberger I. et al. Glomerular filtration rate in patients with atrial fibrillation and 1-year outcomes // Sci Rep.– 2016.– Vol. 6.– P. 30271.
9. Christiansen C.B., Gerds T.A., Olesen J.B. Atrial fibrillation and risk of stroke: a nationwide cohort study // Europace.– 2016.– Vol. 18.– P.1689–1697.
10. Conen D., Chae C.U., Glynn R. J. et al. Risk of death and cardiovascular events in initially healthy women with new-onset atrial fibrillation // JAMA.– 2011.– Vol. 305 (20).– P. 2080–2087.
11. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Official J. Intern. Soc. Nephrol.– 2013.– Vol. 27.– P. 126–150.
12. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
13. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28.– P. 1440–1457.
14. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med.– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.
15. Murin J., Naditch-Brûlé L., Brette S. Clinical characteristics, management, and control of permanent vs. nonpermanent atrial fibrillation: insights from the RealiseAF Survey // PLoS One.– 2014.– Vol. 9 (1).
16. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S. et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2315–2381.
17. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200.
18. Schnabel R.B., Yin X., Gona P. et al. Fifty-year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the community // Lancet.– 2015.– Vol. 386.– P. 154–162.
19. Schnabel R.B., Wilde S., Wild S.P. et al. Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general // Dtsch. Arztebl. Int.– 2012.– Vol. 109.– P. 293–299.
20. Swedberg K., Olsson L.G., Charlesworth A. et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with betablockers: results from COMET // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 1303–1308.
21. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.
22. Yamauchi T., Sakata Y. Miura Masanobu prognostic impact of new-onset atrial fibrillation in patients with chronic heart failure – a report from the CHART-2 Study // Circ. J.– 2016.– Vol. 80.– P. 157–167.

Надійшла 21.12.2016 р.

Предикторы возникновения осложнений у пациентов с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий при 6-месячном наблюдении

Ю.И. Зализна^{1,2}, К.А. Михалев³, О.И. Жаринов¹

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

² *Киевский областной кардиологический диспансер*

³ *ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев*

Цель работы – сравнить сопутствующие болезни, структурно-функциональное состояние миокарда, клинические симптомы и течение аритмии у пациентов с впервые диагностированной фибрилляцией предсердий (ФП) с тяжелыми сердечно-сосудистыми осложнениями и без них при 6-месячном наблюдении.

Материал и методы. Всего в исследование включили 124 пациента. При включении оценивали симптомы, наличие фоновой сердечно-сосудистой патологии, факторов риска, сопутствующих болезней, нарушение функции почек и щитовидной железы, углеводного и липидного обмена, результаты эхокардиографического исследования сердца, фоновую терапию. В течение 6-месячного периода наблюдения у 25 (20,1 %) больных зарегистрировали случаи смерти или тяжелых сердечно-сосудистых событий. Для сравнения клинико-анамнестических и инструментальных характеристик были сформированы группы пациентов с осложнениями (n=25) и без осложнений (n=99).

Результаты. Особенности группы пациентов с осложнениями были старший возраст, а также значимо большая исходная частота выявления сердечной недостаточности, перенесенных ранее инфарктов и инсультов, сахарного диабета. Частота выявления гипертонической болезни и ишемической болезни сердца (кроме послеинфарктного кардиосклероза) не отличалась в сравниваемых группах. Вероятность развития осложнений зависела также от течения впервые диагностированной ФП. В частности, осложнения значимо чаще регистрировали у пациентов с постоянной формой ФП. Пациенты из группы осложнений характеризовались более выраженными изменениями структурно-функционального состояния миокарда: большими показателями индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) и конечнодиастолического объема ЛЖ, более низкой фракцией выброса ЛЖ; значимо чаще у них выявляли умеренную или выраженную митральную и трикуспидальную регургитацию.

Выводы. Независимыми предикторами неблагоприятного прогноза при 6-месячном наблюдении оказались сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, митральная регургитация 2–3-й степени. Сравнимые группы значимо не отличались по выраженности клинических симптомов по шкале EHRA.

Ключевые слова: впервые диагностированная фибрилляция предсердий, осложнения, прогноз.

Predictors of occurrence complications in patients with newly diagnosed atrial fibrillation at 6-month follow

Yu.I. Zalizna^{1,2}, K.O. Mikhaliev³, O.J. Zharinov¹

¹ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

² Kyiv Regional Cardiology Clinic, Ukraine

³ State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare concomitant diseases, myocardial structure and function, clinical symptoms and course of arrhythmia in patients with first diagnosed atrial fibrillation (FDAF) with and without severe cardiovascular complications at 6-month follow-up.

Material and methods. In total, the study group included 124 patients. We evaluated symptoms, cardiovascular disease, risk factors, comorbidities, renal and thyroid function, carbohydrate and lipid metabolism, results of echocardiography, background therapy. Overall, the 6-month observation period in 25 (20.1 %) patients registered cases of death and serious cardiovascular events. For comparison of clinical-anamnestic and instrumental characteristics, groups of patients with complications (n=25) and without complications (n=99) were formed.

Results. The features of the group of patients with complications were the senior age, as well as a significantly greater initial frequency of heart failure, previous heart attacks and strokes, and diabetes mellitus. The frequency of manifestation of hypertension and coronary heart disease (except post-infarction atherosclerosis) did not differ in comparable groups. The likelihood of complications also depended on the form of the FDAF. In particular, complications were significantly more often registered in patients with a permanent form of AF. Patients from the complicated group were characterized by more pronounced changes in the structural and functional state of the myocardium: larger left ventricular myocardium mass index and end-diastolic volume, lower left ventricular ejection fraction, significantly more often they detected moderate or severe mitral and tricuspid regurgitation.

Conclusions. Independent predictors of adverse prognosis at 6-month follow proved to be heart failure III–IV functional class NYHA, mitral regurgitation II–III degree. Comparable groups did not differ regarding severity of clinical symptoms by EHRA scale.

Key words: first diagnosed with atrial fibrillation, complications, prognosis.

УДК 616.12-008.313-036.868

Валідація опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, Е.С. Бородай

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція – тріпотіння передсердь, пов'язана зі здоров'ям якість життя, HeartQol*

Фібриляція (ФП) та тріпотіння (ТП) передсердь асоціюються зі значним погіршенням пов'язаної зі здоров'ям якості життя (ПЗЯЖ) [1, 2]. Для її оцінювання використовують як специфічні, так і генеричні опитувальники, що може перешкоджати порівнянню результатів досліджень у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями [2, 9, 11]. Опитувальник HeartQol розроблено як специфічний інструмент для застосування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, також його можна використовувати для порівняння ПЗЯЖ у пацієнтів з різними серцево-судинними захворюваннями [9].

Мета роботи – оцінити психометричні властивості опитувальника якості життя HeartQol у пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження, які отримували медикаментозне лікування, шляхом оцінки внутрішньої узгодженості, конструктивної і дискримінативної валідності та ретестової надійності.

Матеріал і методи

У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 329 пацієнтів з ФП–ТП неклапанного походження. Вік хворих становив у середньому $(61,7 \pm 10,0)$ року, жінок було 126 (38,3 %). Середня сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc – $2,3 \pm 1,3$, пацієнтів з CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 балів було 240 (72,95 %). Пацієнтів з уперше діагностованою аритмією було

65 (20,3 %). Персистентну форму зареєстровано у 197 (59,88 %) осіб, тривало персистентну – у 25 (7,6 %), постійну – у 66 (20,06 %), пароксизмальну – у 41 (12,46 %). Пацієнтів з ФП було 261 (79,33 %), з ФП–ТП – 30 (9,12 %), з ізольованим ТП – 38 (11,55 %). Середня тривалість аритмії становила 5,1 року, тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – 3,2 міс, середня тривалість постійної форми – 6,7 року. Функціональний клас (ФК) за NYHA дорівнював у середньому $2,0 \pm 0,7$; I ФК за NYHA зареєстровано у 78 (23,7 %) пацієнтів, II ФК – у 178 (54,1 %), III ФК – у 65 (19,76 %), а IV ФК – у 8 (2,43 %) випадків. Лише 32 (9,73 %) пацієнти не мали симптомів аритмії (I клас за EHRA), 110 (33,43 %) осіб мали незначні симптоми (IIa клас за EHRA), 99 (30,09 %) – симптоми, що турбують (IIb клас за EHRA), 72 (21,88 %) – симптоми, що порушують повсякденну активність (III клас за EHRA), у 16 (4,86 %) хворих через симптоми аритмії повсякденна активність була неможлива (IV клас за EHRA). Артеріальну гіпертензію спостерігали у 268 (81,45 %) пацієнтів, цукровий діабет – у 50 (15,2 %), інфаркт міокарда в анамнезі – у 23 (7,00 %), інсульт в анамнезі – у 26 (7,9 %) осіб. Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) становила в середньому $(53,3 \pm 11,7)$ %, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП) – $(43,3 \pm 12,0)$ мл/м².

Усі пацієнти заповнювали опитувальники якості життя AFEQT, SF-12, EuroQol (EQ-5D-3L) та

Бородай Артем Олександрович, к. мед. н., наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

опитувальник тривожності й депресії HADS у перший день госпіталізації. Для вивчення ретесової надійності обстежено 53 пацієнтів, 21 з яких при повторному дослідженні мали ФП і були обстежені в середньому через $(14,6 \pm 8,7)$ міс, а 32 з них при повторному дослідженні мали синусовий ритм, а період спостереження для них становив $(9,67 \pm 7,64)$ міс.

Опитувальник HeartQoL

HeartQoL – генеричний психометричний інструмент оцінки ЯЖ з валідацією та доведеною надійністю в міжнародній когорті хворих зі стенокардією, інфарктом міокарда, серцевою недостатністю ішемічного походження. Він містить 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, а 4 – емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (низька ЯЖ) до 3 (найкраща ЯЖ) з можливою оцінкою глобального показника [9].

Опитувальник AFEQT

AFEQT – специфічний для ФП і валідований англійський опитувальник для визначення пов'язаної зі здоров'ям ЯЖ. Його розроблено для використання в різних умовах, зокрема в наукових дослідженнях та клінічній практиці, для оцінки впливу ФП на ПЗЯЖ і оцінки ефективності лікування [11]. AFEQT призначений для самостійного заповнення. Час заповнення – близько 5 хв. Опитувальник містить 18 запитань, а відповіді оцінюють за шкалою Лікерта від 1 до 7, де 1 – «Зовсім не ...», а 7 – «Надзвичайно...». Запитання 19–20 опитувальника AFEQT стосуються задоволення лікуванням, тому їх не брали до уваги при оцінюванні ЯЖ. Необроблені оцінки трансформували в шкалу від 0 до 100, де 0 балів відповідає найбільш тяжким симптомам і обмеженням, а 100 – означає відсутність обмежень або захворювання. Таким чином, вищий бал в інструменті AFEQT означає кращий стан здоров'я. При визначенні глобального показника AFEQT і балів за його окремими шкалами розрахунки базувалися на фактичних відповідях, враховуючи, що на деякі запитання відповіді не було:

$$100 - \frac{\left(\frac{\text{Сума тяжкості для всіх запитань, на які отримано відповіді}}{\text{Кількість запитань, на які отримано відповіді}} \right) \times 100}{\left(\frac{\text{Загальна кількість запитань, на які отримано відповіді}}{6} \right)}$$

Опитувальник SF-12

Short Form Health Survey містить 12 запитань. Це добре валідований і надійний інстру-

мент для визначення статусу загального здоров'я. Розроблений для самостійного заповнення і визначає 8 складових ЯЖ: фізичне функціонування, рольове обмеження, пов'язане з фізичним здоров'ям, біль у тілі, відчуття загального здоров'я, життєва активність (енергія/втома), соціальне функціонування, рольове обмеження через емоційні проблеми і ментальне здоров'я (психологічний дистрес або благополуччя). Дванадцять пунктів SF-12 є підмножинами із SF-36 і містять один або два пункти кожної із восьми концепцій здоров'я. Обробку результатів проводили за допомогою алгоритму SAS [12].

Опитувальник EuroQoL (EQ-5D-3L)

Опитувальник EuroQoL (EQ-5D-3L) – добре валідований, генеричний інструмент для визначення ПЗЯЖ. Розроблений для самостійного заповнення, містить 5 компонентів, що оцінюють рухливість, самообслуговування, звичайну активність, біль/дискомфорт, тривожність/депресію. Також містить візуальну аналогову шкалу, яка пропонує респондентам оцінити стан їх здоров'я на цей момент балами від 0 до 100, де 0 означає смерть, а 100 – ідеальне здоров'я. Опитувальник із 5 пунктів також може бути трансформований в утилітну оцінку, EQ-5D™ index score, засновану на зважених даних, отриманих у популяційних дослідженнях. Ця оцінка має діапазон від 0 до 1,0, причому найбільше значення відображає кращий стан здоров'я. У своїй роботі ми використовували алгоритм EQ-5D™ Scoring Algorithm for Excel [4].

Шкала HADS

Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях оцінки тяжкості симптомів та відповідність тривожним розладам і депресії у соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги в загальній популяції [3]. Вона містить 14 запитань, 7 із яких стосуються тривожності, а інші – депресії. Підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba apilio XG та Phillips HD 11 XE. Показники трансторакальної ехокардіографії отримано з апікальної та парастернальної позицій за допомогою 2D-режиму, згідно з рекомендаціями

Американського товариства ехокардіографії [7]: індекс об'єму ЛП, діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного (ІКДО) та кінцевосистолічного (ІКСО) об'єму ЛШ бі-план, ФВ ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індокси об'ємів розраховано шляхом ділення зазначених об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінки наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції (визначали ранню швидкість наповнення ЛШ – хвилю Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Е_m) на латеральному й медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю (S_m) на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [8].

Статистичний аналіз даних

Надійність. Внутрішня узгодженість.

Внутрішня узгодженість, або надійність вивчає погодженість питань у межах шкали і розраховує ступінь, до якого кожним питанням вимірюються аспекти в межах однієї категорії. У цьому аналізі внутрішню надійність AFEQT і його шкал оцінювали за допомогою коефіцієнта α Кронбаха, для якого значення 0,9 або вище означало «відмінно», а 0,8 або вище – «достатньо» [10].

Конвергентна і дивергентна валідність.

Коли не існує золотого стандарту для оцінювання ПЗЯЖ, найбільш певний метод для встановлення надійності нового тесту – конвергентна валідність, при якій новий показник найбільш сильно корелює з іншими, вже отриманими показниками, які характеризують це ж поняття. І навпаки, дивергентна валідність демонструється, коли компоненти, які характеризують різні поняття, мають нижчі кореляції [5]. Ми вивчали конвергентну і дивергентну валідність субшкал AFEQT і загального бала шляхом оцінки їх зв'язку з добре відомими опитувальниками, зокрема SF-12, HeartQoL, EuroQoL-5D, HADS, клас EHRA. Це було зроблено шляхом розрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона між загальним балом і субшкалами AFEQT із сумою балів кожного компонента SF-12, загальним балом EuroQoL-5D, HADS і класом EHRA. У цілому, гіпотетично, компоненти AFEQT, які оцінюють фізичне функціонування (повсякденну активність), мали б тісно корелю-

вати з фізичним функціонуванням, рольовим фізичним функціонуванням SF-12, проте менше – з компонентами ментального здоров'я SF-12 і з компонентом HADS, що оцінює тривожність.

Контрастна валідність. Контрастна валідність означає, чи може AF-QoL виявити відмінності між клінічно різними групами. Загальний бал AF-QoL порівнювали між пацієнтами, які групувалися згідно з клінічною оцінкою лікаря щодо тяжкості симптомів аритмії та ФК за NYHA. Клінічну оцінку симптомів лікарем розділяли на категорії: немає симптомів, легкі симптоми, помірні та виражені. Ми очікували, що пацієнти з більш вираженими симптомами ФП матимуть гірший стан здоров'я і нижчу суму балів за AF-QoL.

Сила відгуку. Під силою відгуку інструменту розуміли здатність визначати клінічно значущі зміни стану здоров'я пацієнтів через певний час. Для цього використовували зміни в загальному показнику AF-QoL, його підшкалах і в інших інструментах на початку дослідження і через 1 міс та більше після відновлення синусового ритму. Для визначення змін суми балів у кожному інструменті аналізували величину ефекту. Для розрахунку величини ефекту зміни в середньому значенні балів розділяли на стандартне відхилення середніх значень на початку дослідження для кожного інструменту. Як критерій для інтерпретації величини ефекту використовували метод Кохена для визначення величини ефектів 0,2; 0,5 і 0,8, які характеризували відповідно невеликі, помірні й великі клінічні зміни [11].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20. Для всіх видів аналізу різницю показників при $P \leq 0,05$ вважали статистично значущою.

Результати

Коефіцієнт надійності Кронбах α становив 0,94 для фізичного компонента HeartQoL та 0,88 – для психологічного.

Конструктна валідність. За результатами дослідження були отримані статистично значущі сильні кореляції між компонентами HeartQoL та іншими інструментами (табл. 1). Психологічний компонент мав найбільш сильні кореляційні зв'язки з ментальним компонентом SF-12, з

Таблиця 1
Конструктна валідність HeartQoL і його компонентів

Показник	Кореляційний коефіцієнт HeartQoL		
	Глобальний показник	Фізичний компонент	Психологічний компонент
<i>SF-12</i>			
Фізичний компонент	0,66	0,69	0,36
Ментальний компонент	0,58	0,50	0,58
Біль у тілі	0,53	0,52	0,39
Загальний стан здоров'я	0,43	0,43	0,28
Ментальне здоров'я	0,57	0,48	0,61
Фізичне функціонування	0,69	0,73	0,39
Рольове емоційне функціонування	0,56	0,54	0,41
Рольове фізичне функціонування	0,61	0,60	0,45
Соціальне функціонування	0,59	0,55	0,52
Життєва активність	0,51	0,5	0,37
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,53	0,48	0,49
<i>AFEQT</i>			
Глобальний показник	0,7	0,68	0,53
Симптоми	0,48	0,46	0,38
Повсякденна активність	0,7	0,72	0,42
Занепокоєння лікуванням	0,54	0,47	0,53
Задоволення лікуванням	0,3	0,28	0,28
<i>HADS</i>			
Тривожність	-0,42	-0,3	-0,58
Депресія	-0,40	-0,34	-0,41

Примітка. $P < 0,0001$ для всіх показників.

компонентом ментальне здоров'я цього ж опитувальника, з компонентом занепокоєння лікуванням AFEQT, з компонентами тривожність та депресія. І навпаки, він менш тісно корелював з фізичним компонентом SF-12 і такими його компонентами, як загальний стан здоров'я, фізичне функціонування, ФК за NYHA та клас за EHRA.

Фізичний компонент HeartQoL мав найбільш тісні кореляційні зв'язки з фізичним компонентом SF-12, та його компонентами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, компонентом AFEQT повсякденна активність, фізичним компонентом AF-QoL, а також з ФК за NYHA. І навпаки, слабші зв'язки отримані з ментальним компонентом SF-12 та його компонентами ментальне здоров'я і рольове емоційне функціонування, також як і з психологічним компонентом AF-QoL і компонентами HADS.

Дискримінативна валідність. Результати порівняння за глобальним показником HeartQoL у пацієнтів із різними класами за EHRA представлено на рис. 1. Пацієнти з I та IIa класом за EHRA статистично значуще відрізнялися між собою за сумою балів ($P=0,018$). Також з високим ступенем статистичної значущості відрізня-

лися між собою пацієнти з IIa та IIb класом за EHRA ($P < 0,0001$). Пацієнти з IIb класом за EHRA від хворих з III класом за EHRA також статистично значуще відрізнялися меншим глобальним показником HeartQoL ($P=0,009$). Проте відмінності між III та IV класом за EHRA спостерігали лише на рівні тенденції ($P=0,09$).

Далі проведено аналіз здатності HeartQoL відокремлювати пацієнтів з різним ФК за NYHA. Глобальний показник HeartQoL добре дискримінував пацієнтів за ФК за NYHA. Хворі з I та II, II та III-IV ФК за NYHA статистично значуще відрізнялися між собою (рис. 2; $P < 0,05$). Тільки пацієнти з III та IV ФК за NYHA мали приблизно однакову суму балів, і різниця між ними була статистично незначущою ($P=0,5$). У цілому ж можливо було з високим ступенем статистичної значущості відокремити пацієнтів з I-II ФК за NYHA від хворих з III-IV ФК за NYHA ($P < 0,0001$).

Крім того, було визначено, що пацієнти з підвищеним рівнем тривожності та депресії за опитувальником HADS мали нижчі значення як глобального показника HeartQoL, так і кожного з його компонентів з високим рівнем статистично значущості ($P < 0,0001$; рис. 3).

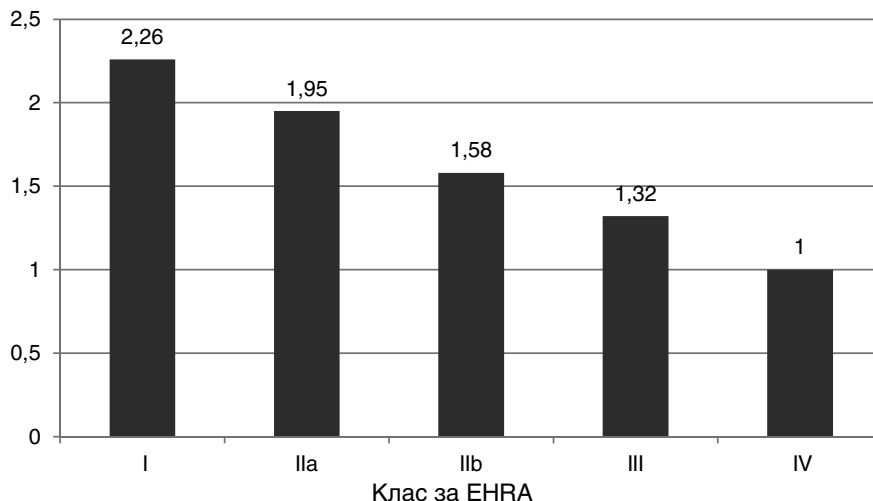


Рис. 1. Дискримінативна валідність глобального показника HeartQoL залежно від класу EHRA.

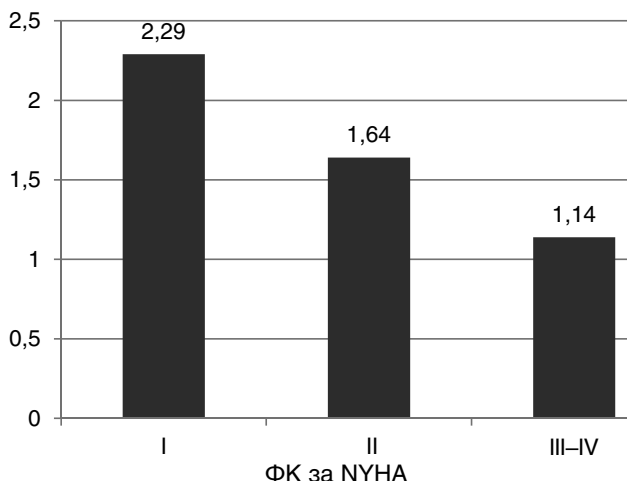


Рис. 2. Дискримінативна валідність глобального показника HeartQoL залежно від функціонального класу за NYHA.

При спостереженні через $(14,6 \pm 8,7)$ міс самоочуття пацієнтів групи з повторним епізодом ФП–ТП не змінилося. Це виявилось в тому, що результати HeartQoL засвідчили такий самий рівень якості життя, як і при першому дослідженні (табл. 2).

За результатами повторного опитування пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом глобальний HeartQoL та його фізичний компонент були статистично значуще кращими порівняно з базовими показниками: глобальний показник HeartQoL $1,52 \pm 0,7$ проти $1,94 \pm 0,80$ ($P=0,025$); фізичний компонент HeartQoL $1,3 \pm 0,8$ проти $1,81 \pm 0,80$ ($P=0,015$); психологічний компонент HeartQoL $2,05 \pm 0,80$ проти $2,26 \pm 0,70$ ($P=0,29$).

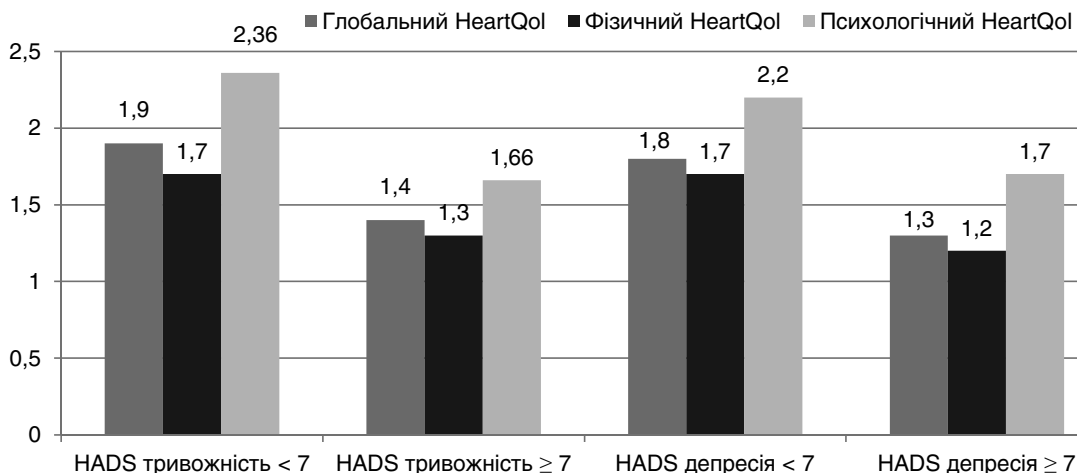


Рис. 3. Дискримінативна валідність HeartQoL та його компонентів залежно від рівня тривожності або депресії за HADS.

Таблиця 2

Порівняння результатів HeartQol на початку дослідження з даними спостереження через 14,6 міс у тих самих пацієнтів із повторним епізодом ФП–ТП, самоочуття яких не змінилося ($n=21$)

Показник за HeartQol	Базовий	Через 14,6 міс
Глобальний	1,99±0,60	1,8±0,8
Фізичний компонент	1,89±0,70	1,64±0,80
Психологічний компонент	2,25±0,60	2,19±0,70

Примітка. $P \geq 0,5$ для всіх змінних.

Таким чином, глобальний показник HeartQol та його фізичний компонент мали добру силу відгуку, що виявлялося статистично значущим поліпшенням суми HeartQol у пацієнтів із синусовим ритмом та величиною ефекту, яка відповідає помірним змінам (рис. 4).

Обговорення

Обчислення пов'язаної зі здоров'ям якості життя пацієнтів за допомогою інструментів оцінки якості життя, що заповнюються самими пацієнтами, набуває поширення і збільшує свою важливість, адже дозволяє визначити ефективність нових методів лікування та якість надання медичної допомоги. Опитувальник HeartQol є достатньо простим та надійним генеричним інструментом, що був валідований на популяції пацієнтів з ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та в одному із досліджень у пацієнтів з ФП–ТП [6]. Представлене досліджен-

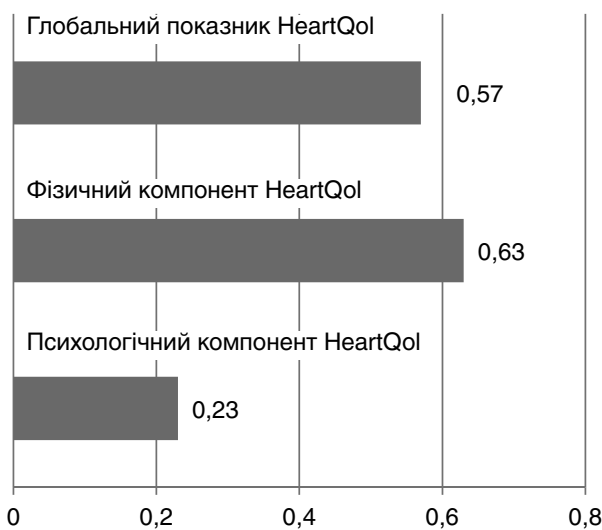


Рис. 4. Сила відгуку (ефект Кохена) глобального показника HeartQol та його фізичного і психологічного компонентів.

ня мало на меті визначити властивості російською мовою версії цього інструменту в пацієнтів з ФП–ТП неклапанного походження.

Внутрішня узгодженість, тобто свобода від випадкової помилки, перевищувала рекомендований критерій для групових порівнянь ПЗЯЖ з Кронбах $\alpha > 0,7$, для кожного із компонентів опитувальника. Результати конструктивної та ретестової валідності опитувальника також були задовільними. При вивченні дискримінативної валідності використано ФК за NYHA, шкали EHRAm та HADS. Визначено, що пацієнти із симптомною серцевою недостатністю з III–IV ФК за NYHA, як і пацієнти з високою симптомною аритмією, III–IV класом за EHRAm, мали статистично значуще знижений глобальний показник HeartQol. Пацієнти з високим рівнем тривожності та депресії за результатами HADS також відрізнялися статистично значуще зниженими показниками як глобального, так і кожного із компонентів HeartQol.

Таким чином, HeartQol у цілому продемонстрував задовільні психометричні властивості та може використовуватися у вивченні ПЗЯЖ у пацієнтів з ФП–ТП передсердь.

Конфлікту інтересів немає.

Усі три автори зробили значний внесок у написання цієї статті та схвалили її остаточну версію.

Література

1. Сычев О.С., Бородай А.А., Федькин С.В., Бородай Э.С. Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немными инфарктами головного мозга // Укр. кардіол. журнал.– 2015.– № 1.– С. 54–65.
2. Aliot E., Botto G.L., Crijns H.J., Kirchhof P. Quality of life in patients with atrial fibrillation: how to assess it and how to improve it // Europace.– 2014.– Vol. 16 (6).– P. 787–796.
3. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J. Psychosom. Res.– 2002.– Vol. 52 (2).– P. 69–77.
4. Brooks R., Rabin R., de Charro F. The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective – Evidence from the EuroQol BIOMED Research Program.– The Netherlands: Kluwer; 2003.– 299 p.
5. Carlson K.D., Herdman A.O. Understanding the impact of convergent validity on research results // Organizational. Research Methods.– 2012.– Vol. 15.– P. 17–32.
6. Kristensen M.S., Zwister A.D., Berg S.K. et al. Validating the HeartQol questionnaire in patients with atrial fibrillation // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2016.– Vol. 23 (14).– P. 1496–1503. doi: 10.1177/20474873166638.
7. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J.

Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.

8. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133.

9. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2014.– Vol. 21 (1).– P. 98–106.

10. Shapiro P. Heart disease // American Psychiatric Publishing

Textbook of Psychosomatic Medicine / Ed. J.L. Levenson.– American Psychiatric Publishing: Washington, 2005.– P. 423–444.

11. Spertus J., Dorian P., Bubien R. et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation // Circ. Arrhythm. Electrophysiol.– 2011.– Vol. 4 (1).– P. 15–25.

12. Ware J., Kosinski M., Keller S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity // Med. Care.– 1996.– Vol. 34 (3).– P. 220–233.

Надійшла 12.03.2017 р.

Валидация опросника качества жизни HeartQoL у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѳв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

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

Цель работы – оценить психометрические свойства опросника качества жизни HeartQoL у пациентов с фибрилляцией – трепетанием предсердий (ФП–ТП) неклапанного происхождения, получавших медикаментозное лечение, путем оценки внутренней согласованности, конструктивной и дискриминативной валидности и ретестовой надежности.

Материал и методы. Исследование состояло из двух частей: срезовой части, в которой 329 пациентов заполняли HeartQoL, SF-12 AFEQT и HADS для исследования внутренней согласованности, конструктивной и дискриминативной валидности, и продольной части, которая включала обследование 53 пациентов для оценки ретестовой надежности.

Результаты. Коэффициент надежности Кронбах α составлял для физического компонента HeartQoL 0,94, а для его психологического компонента – 0,88. Конструктивная валидность была достаточной, поскольку HeartQoL имел умеренные-сильные корреляционные связи с подобными компонентами ($r \geq 0,55$), и более слабые ($r < 0,55$) с непохожими компонентами опросников. Опросник HeartQoL продемонстрировал способность дискриминировать между различными клиническими подгруппами пациентов, демонстрируя свою чувствительность.

Выводы. HeartQoL в целом продемонстрировал удовлетворительные психометрические свойства и может использоваться в изучении связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с ФП–ТП.

Ключевые слова: фибрилляция – трепетание предсердий, связанное со здоровьем качество жизни, HeartQoL.

Validation of the HeartQoL questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai

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

The aim – to evaluate the psychometric properties of HeartQoL in patients with non-valvular atrial fibrillation-flutter (AF–AFI), by assessing its internal consistency, construct validity, and test-retest reliability.

Material and methods. The study consisted of two phases: cross sectional, including 329 patients with AF–AFI who filled in HeartQoL, SF-12, AFEQT and HADS for the evaluation of internal consistency, construct, discriminative validities and longitudinal one, including 53 patients completing HeartQoL twice to evaluate test-retest reliability.

Results. Internal consistency was sufficient, Cronbach’s alpha (α)=0.94 for physical HeartQoL scale and 0.88 for psychological HeartQoL scale. The construct validity was sufficient, as subscales of HeartQoL had moderate to strong correlations with similar ($r \geq 0.55$) and weakly correlated ($r \leq 0.55$) with dissimilar subscales of other questionnaires. The HeartQoL demonstrated ability to distinguish between different clinical subgroups of patients, indicating sensitivity.

Conclusions. The HeartQoL showed overall satisfactory psychometric properties, demonstrating it to be a valid instrument in the evaluation of health related quality of life in patients with AF–AFI.

Key words: atrial fibrillation – flutter, health related quality of life, HeartQoL.

УДК 616.126.52+616.124.2]-089

Відновлення систолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана

Н.В. Понич¹, О.Й. Жарінов², О.А. Єпанчинцева¹, Б.М. Тодуров^{1, 2}¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аортальний стеноз, знижена фракція викиду лівого шлуночка, протезування аортального клапана, тривале спостереження

Аортальний стеноз (АС) – найпоширеніша в сучасному світі клапанна вада серця, яка охоплює більше 10 % популяції пацієнтів старечого віку і потребує хірургічного лікування [4, 10, 16]. Тяжкий АС характеризується несприятливим прогнозом виживання хворих, особливо після появи серцевої недостатності, з очікуваною тривалістю життя менше двох років без хірургічного втручання [21]. Протезування аортального клапана (ПАК) розглядається в узгоджених рекомендаціях як єдиний ефективний метод лікування АС [15].

Дотепер суперечливим залишається вибір оптимальних термінів ПАК у пацієнтів з критичним АС, який може довго не супроводжуватися вираженими клінічними симптомами. «Раннє» (до виникнення клінічних симптомів) ПАК дозволяє запобігти виникненню дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і серцевої недостатності, які своєю чергою суттєво погіршують прогноз виживання хворих з АС. З іншого боку, зниження фракції викиду (ФВ) ЛШ у пацієнтів переважно похилого або старечого віку, нерідко з ознаками застійної серцевої недостатності та іншою супутньою патологією, може асоціюватися з більшим безпосереднім ризиком кардіохірургічного втручання [6, 23]. Утім у чинних рекомендаціях систолічну дисфункцію міокарда у пацієнтів з АС не розглядають як категоричне протипоказання до операції ПАК [15]. Крім того, визнається те, що зниження ФВ ЛШ не є маркером незворотної

міокардіальної дисфункції у пацієнтів з АС [8, 12]. Відчутне підвищення ФВ ЛШ після заміни аортального клапана та усунення перевантаження ЛШ тиском може спостерігатися вже в перші дні та тижні після ПАК [1]. Але наявність обширних зон фіброзування або некрозу міокарда може обмежити здатність до подальшого відновлення насосної функції серця [23].

Одним із шляхів прогнозування динаміки ФВ ЛШ після ПАК є оцінка інотропного резерву ЛШ за допомогою проби з добутаміном. Вважають, що операційний ризик становить приблизно 10 % для пацієнтів з достатнім запасом «резервного потоку» і більше 30 % для таких без контрактильного резерву [13]. Але в «інотропно-негативних» пацієнтів, які виживають після ПАК, підвищення ФВ ЛШ не поступається такому в пацієнтів з достатнім контрактильним резервом [18]. У підсумку, місце високотехнологічної і кошовної стрес-візуалізації серця для визначення доцільності ПАК у пацієнтів з АС і різко зниженою ФВ ЛШ, зокрема з «низькоградієнтним» АС, залишається до кінця не визначеним.

Очевидно, хірургічному лікуванню пацієнтів з критичним АС та зниженою ФВ ЛШ не існує альтернативи. З іншого боку, доказова база щодо можливості відновлення ФВ ЛШ після ПАК дуже обмежена. А це нерідко призводить у реальній клінічній практиці до відмови від спроби модифікувати несприятливий прогноз виживан-

Жарінов Олег Йосипович, д. мед. н., проф., зав. кафедри
02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а
Тел. +380 (44) 291-61-30. E-mail: oleg_zharinov@hotmail.com

ня пацієнтів з АС зі зниженою ФВ ЛШ з допомогою хірургічного лікування [17].

Мета роботи – оцінити здатність до відновлення насосної функції лівого шлуночка в пацієнтів з аортальним стенозом і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка після протезування аортального клапана при 6-місячному спостереженні.

Матеріал і методи

В одноцентрове проспективне дослідження залучили 49 пацієнтів з ізольованим АС і систолічною дисфункцією ЛШ (ФВ ЛШ менше 45 %), послідовно обстежених перед операцією ПАК. Серед них було 36 (73,47 %) чоловіків і 13 (26,53 %) жінок. Медіана віку становила 60 (від 34 до 79, квартилі 53–65) років.

В 11 (22,45 %) пацієнтів була стабільна стенокардія напруження II функціонального класу, 5 (10,2 %) – III функціонального класу за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства, у 4 (8,2 %) – післяінфарктний кардіосклероз (перенесений інфаркт міокарда в терміни від 3 місяців до 13 років), причому за даними коронароангіографії у цих пацієнтів не було стенозувального атеросклерозу вінцевих артерій. У 4 (8,1 %) хворих зареєстрували підвищення артеріального тиску 1-го ступеня, у 23 (46,9 %) – 2-го ступеня, у 3 (6,1 %) – 3-го ступеня за класифікацією Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2007). Ознаки хронічної серцевої недостатності виявили у всіх 49 пацієнтів, серед них у 34 (69,4 %) – IIA і у 15 (30,6 %) – IIB стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка. Один (5,6 %) хворий переніс раніше гостре порушення мозкового кровообігу. Цукровий діабет 2-го типу діагностували у 5 (10,2 %) пацієнтів. Медіана індексу маси тіла становила 26,9 (23,5–31,8) кг/м², рівня загального холестерину – 4,85 (квартилі 4,0–5,4) ммоль/л, креатиніну – 101 (91–122) мкмоль/л, калію – 4,4 (3,9–4,8) ммоль/л. Анамнестичні дані про ревматизм мали 9 (18,37 %) пацієнтів, двостулковий аортальний клапан – 5 (10,2 %). У 13 (26,5 %) обстежених зареєстрували фібриляцію передсердь.

У дослідження не залучали хворих з гемодинамічно значущими атеросклеротичними ураженнями вінцевих артерій, наявністю аортальної та мітральної недостатності помірного та тяжкого ступеня. Також критеріями незалучення були стани, які унеможливлювали операцію ПАК,

зокрема кальцинована («порцелянова») аорта, печінкова недостатність, порушення мозкового кровообігу давністю менше трьох місяців, тяжкі енцефалопатії або психічні розлади, супутні онкологічні хвороби, відмова хворого від оперативного втручання.

Усім пацієнтам до операції здійснили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, яке обов'язково передбачало трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ) і коронарорентрикулографію. ТТЕ виконували на ультразвуковому сканері iE33 (Philips, США) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазовий трансдьюсер з частотою Р4–2 МГц. При ТТЕ за допомогою В-режиму, з використанням загальноприйнятих позицій та підходів досліджували показники структури і функції міокарда. Зокрема, з лівої парастернальної позиції по довгій осі вимірювали діаметр лівого передсердя, товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ, кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ з наступним розрахуванням маси міокарда ЛШ (ММЛШ) за кубічною формулою R.V. Devereux; з чотирикамерної позиції визначали об'єм лівого передсердя (ОЛП) та кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ, ФВ ЛШ за методом дисків (Simpson) [9, 26]. У нашому дослідженні медіана ФВ ЛШ становила 29 % (діапазон від 14 до 44 %, квартилі 22–35 %). Розраховували індекси КДО, КСО ЛШ, ОЛП і ММЛШ.

З метою оцінки систолічної та діастолічної функції ЛШ за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з чотирикамерної позиції визначали максимальну швидкість ранньодіастолічного мітрального кровоплину (амплітуду хвилі Е), передсердної систоли (амплітуду хвилі А) та їх співвідношення (Е/А), час сповільнення потоку ранньодіастолічного наповнення ЛШ (DT), тривалість періоду ізовольюмічного розслаблення (IVRT), індекс функції міокарда ЛШ (індекс Tei) – співвідношення суми періодів ізовольюмічного скорочення (IVCT) і розслаблення (IVRT) до тривалості періоду вигнання з ЛШ [7, 19]. Також під час ТТЕ в режимі імпульсно-хвильової тканинної доплерографії з чотирикамерної позиції визначали систолічну (хвиля s) і ранньодіастолічну (хвиля e') швидкості руху септальної та латеральної частин кільця мітрального клапана з подальшим вирахуванням середнього співвідношення Е/е' [14, 19]. Визначали такі типи діастолічної дисфункції ЛШ: I тип (порушення розсла-

блення) – у 5 (11,90 %), II тип (псевдонормалізація) – у 21 (50 %), III тип (рестриктивне наповнення ЛШ) – у 16 (38,10 %) пацієнтів.

У М-режимі з чотирикамерної позиції оцінювали систолічну екскурсію латерального відділу кільця МК (MAPSE) [11]. Під час ТТЕ морфофункціональний стан аортального клапана досліджували з таких позицій: ліва парастернальна по короткій осі на рівні АК, ліва парастернальна по довгій осі, апікальна п'ятикамерна, субкостальна по короткій осі на рівні аортального клапана. У В-режимі досліджували рухливість, кількість стулок, ступінь їх кальцинозу. Згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського ехокардіографічного товариства виконували кількісну оцінку тяжкості АС [2, 15]. Виразений АС, який є показанням для операції ПАК, діагностували за такими критеріями: площа аортального отвору (ПАО) < 1,0 см², індекс ПАО < 0,6, середній градієнт тиску на аортальному клапані ≥ 40 мм рт. ст., швидкість кровотоку ≥ 4 м/с. Критичний АС із середнім градієнтом тиску > 40 мм рт. ст. спостерігали у 42 (83,4 %) пацієнтів, тоді як низькопотоківий, низькоградієнтний АС із середнім градієнтом тиску на аортальному клапані < 40 мм рт. ст. (low-flow, low-gradient aortic stenosis) [2, 15, 22] на тлі зниженої ФВ ЛШ виявлено у 7 (16,6 %) пацієнтів. Сорок (81,63 %) пацієнтів мали супутню аортальну недостатність 1-го ступеня. У 4 пацієнтів спостерігали помірну недостатність трикуспідального клапана.

Коронарографію та вентрикулографію здійснювали за допомогою двопланової рентгенівської ангіографічної системи з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина). У всіх обстежених пацієнтів не було гемодинамічно значущих уражень вінцевих артерій і, отже, показань для ревазуляризації міокарда.

В індивідуальні реєстраційні карти вносили анамнестичні дані, інформацію про супутні хвороби, результати лабораторних досліджень, дані ЕКГ, ТТЕ, коронаровентрикулографії.

ПАК здійснювали в умовах штучного кровообігу. Пацієнтам переважно імплантували механічний протез St. Jude, у двох випадках – біологічний протез Edwards Perimount. Чотирьом пацієнтам проведено пластику трикуспідального клапана за de Vega з приводу супутньої помірної трикуспідальної недостатності. Медіана тривалості інтраопераційного перетискання аорти становила 50 (квартилі 42–62) хв, штучного кро-

вообігу – 77 (69–98) хв. Летальність під час оперативного втручання та перебування пацієнта в клініці після операції становила 0 %.

Проспективне обстеження у всіх пацієнтів тривало протягом 6–12 міс після ПАК. У ранній післяопераційний період і через 6–12 міс після оперативного втручання всім пацієнтам виконували повторну ТТЕ за стандартним протоколом. Функцію протеза оцінювали згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського ехокардіографічного товариства [15, 27]. За період спостереження одна пацієнтка померла з невідомих причин (зі слів родичів) приблизно через 6 міс після оперативного втручання, тому в аналіз динаміки ехокардіографічних показників у підсумку було залучено 48 пацієнтів. В однієї пацієнтки сталося порушення мозкового кровообігу через 3 міс після ПАК.

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0. Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності (згідно з критерієм Шапіро – Вілка), то їх описували за медіаною (нижній – верхній квартилі) і динаміку оцінювали з допомогою парного непараметричного критерію Вілкоксона. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При проведенні повторних обстежень у ранній післяопераційний період і через 6–12 міс у всіх пацієнтів з критичним АС та низькою вихідною ФВ ЛШ, зокрема з низькопотоківим низькоградієнтним АС, спостерігали позитивну динаміку структурно-функціональних змін ЛШ. Зокрема, зменшилися об'єми лівих камер серця, товщина стінок та індекс ММЛШ. Реєстрували подальше підвищення ФВ ЛШ та поліпшення інших показників скоротливості ЛШ (MAPSE, індекса Tei, хвилі s), регрес діастолічної дисфункції від рестриктивного наповнення (III тип) до псевдонормалізації (II тип) або порушення процесів розслаблення (I тип), а також зменшення тиску наповнення ЛШ (табл. 1).

Сприятливі зміни структурно-функціонального стану ЛШ є безпосереднім наслідком зменшення післянавантаження на серце після ПАК, що обумовлює процес зворотного ремоделювання ЛШ з регресом гіпертрофії міокарда ЛШ. Таким чином, після операції спостерігається

Таблиця 1

Динаміка ехокардіографічних показників у ранній післяопераційний період і через 6–12 місяців після протезування аортального клапана

Показник	До операції	Ранній післяопераційний період	Через 6–12 міс після ПАК
ФВ ЛШ, %	29 (22–35)	44 (39–48)*	60 (52,5–63)*°
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	83 (74–90)	71 (62–82)*	59 (53,5–69)*°
Індекс КСО ЛШ, мл/м ²	60 (48–71)	39 (34–48)*	23,5 (20–29)*°
Індекс ОЛП, мл/м ²	58 (46–68)	45 (38–53)*	37 (31–43)*°
Індекс ММЛШ, г/м ²	187 (156–217)	169 (146–184)*	116 (99,5–136)*°
Др пік., мм рт. ст.	96 (70–107)	29 (21–34)*	26 (21–30,5)*°°
Др сер., мм рт. ст.	57 (44–69)	16 (11–20)*	14 (11,5–18,5)*°
Е/А	1,85 (1,5–2,6)	1,4 (0,9–1,8)*	0,8 (0,7–0,9)*°
DT, мс	165 (137–183)	208 (183–236)*	250 (222–275)*°°
IVRT, мс	77 (59–85)	87 (75–105)*	111 (100–115)*°
Е, см/с	94 (82–107)	88 (77–101)	72 (67–84)*°
А, см/с	48 (38–65)	67,5 (52–88)*	80 (75–94)*°
Е', см/с	4,9 (4,1–5,6)	6,0 (5,0–6,7)*	6,95 (6,2–7,7)*°
Е/Е'	19 (16–22)	15 (13–19)*	10 (9–13)*°
СТЛА, мм рт. ст.	60 (50–67)	41 (39–46)*	33,5 (29–36)*°
MAPSE, мм	6,6 (6,0–7,4)	8,0 (7,4–8,4)*	11 (8,95–12)*°
Хвиля S _m , см/с	3,5 (3,3–3,7)	4,5 (4,0–4,9)*	6,3 (5,3–6,9)*°
Хвиля S _l , см/с	4,7 (4,5–5,1)	6,3 (5,6–6,9)*	8,0 (7,15–8,75)*°
Індекс Te _i , од	0,68 (0,58–0,75)	0,56 (0,5–0,6)*	0,43 (0,4–0,48)*°
Мітральна регургітація			
0	1 (2,0 %)	9 (18,4 %)**	14 (29,2 %)**
1	48 (98,0 %)	40 (81,6 %)**	34 (70,8 %)**
Трикуспідальна регургітація			
0	8 (16,3 %)	17 (34,69 %)**	29 (60,4 %)*°°
1	37 (75,5 %)	32 (65,3 %)**	19 (39,6 %)*°°
2	4 (8,2 %)	–	–

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу (перший – третій квартилі). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до операції: * $P < 0,001$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в ранній післяопераційний період: ° $P < 0,001$; °° $P < 0,01$.

поступове підвищення ФВ ЛШ, ступінь якого залежить від ступеня вираження фіброзування та наявності незворотних пошкоджень міокарда [23].

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення незалежних предикторів підвищення ФВ ЛШ протягом 6–12 міс після операції. З цією метою спочатку були виділені клінічні та ехокардіографічні показники, для яких встановлено значущий кореляційний зв'язок з відносним підвищенням ФВ ЛШ через 6–12 місяців після ПАК. Найсильнішим був негативний кореляційний зв'язок з вихідним показником ФВ ЛШ, і тому було здійснено двофакторний аналіз з урахуванням ФВ ЛШ для інших предикторів. Незалежними предикторами відносного підвищення ФВ ЛШ були: супутня трикуспідальна недостатність, мітральна недостатність, середній градієнт тиску на аортальному клапані, індекс КДО ЛШ, швидкість руху кільця мітрального кла-

пана е', а також фоновий цукровий діабет і білірубінемія. Їх разом з вихідною ФВ ЛШ було залучено в послідовний покроковий регресійний аналіз. Виявилось, що білірубінемія в такому разі не має незалежного впливу на динаміку ФВ ЛШ. Найпотужнішим предиктором сприятливої динаміки систолічної функції ЛШ у післяопераційний період виявилася власне вихідна ФВ ЛШ: найнижчі її показники асоціювалися в нашому дослідженні з найсприятливішими змінами ФВ ЛШ після ПАК (табл. 2).

У реальній клінічній практиці навіть у розвинених країнах лише менш ніж третині пацієнтів з критичним АС і зниженою ФВ ЛШ здійснюють операцію ПАК [17]. Справді, дисфункція ФВ ЛШ у багатьох випадках відображає етап вичерпання компенсаторних можливостей ЛШ, який може швидко призвести до декомпенсації серцевої недостатності і раптової серцевої смерті. У цій ситуації виконання ПАК забезпечує реальний

Таблиця 2

Оцінювання незалежних предикторів динаміки фракції викиду лівого шлуночка через 6–12 місяців після протезування аортального клапана

Показник	β	Коригований коефіцієнт В	P
ФВ ЛШ	-0,87	-0,91	<0,001
Середній градієнт тиску на аортальному клапані	0,15	0,39	0,01
Трикуспідальна недостатність	0,17	0,43	0,004
Цукровий діабет	0,12	0,33	0,03
Мітральна недостатність	0,12	0,36	0,02
Індекс КДО ЛШ	-0,21	-0,43	0,004
E'	-0,14	-0,36	0,019
Білірубінемія	0,08	0,22	0,15

шанс на корекцію насосної дисфункції ЛШ, хоча й може асоціюватися з певними ризиками ускладнень. Своєю чергою, поліпшення функціональних показників дозволяє передбачити сприятливіший довгостроковий прогноз виживання хворих.

Визначення оптимального терміну виконання ПАК у пацієнтів з тяжким АС стало лише останнім часом предметом когортних досліджень і ретроспективних аналізів даних. Зокрема, в нещодавно опублікованому метааналізі ранне оперативне втручання у безсимптомних пацієнтів з критичним АС забезпечило тенденцію до зменшення смертності порівняно з виконанням ПАК після виникнення клінічних симптомів (відношення ризиків (ВР) 0,54; 95 % довірчий інтервал 0,26–1,12; P=0,1); водночас, не виявлено істотних відмінностей щодо серцевої смертності або частоти раптової серцевої смерті (відповідно ВР 0,78; P=0,85 і ВР 0,34; P=0,25) [10].

У дослідженні за участю 635 пацієнтів з АС і систолічною дисфункцією ЛШ, які перенесли ПАК у 1996–2008 рр., при спостереженні із середньою тривалістю 40 міс загальна смертність становила 18,8 %, а серцево-судинна смертність – 11,3 % [5]. Чинником, який дозволив прогнозувати підвищений ризик смерті, був низький післяопераційний серцевий викид. Утім у 70,5 % пацієнтів спостерігали ранне поліпшення функції шлуночків, предикторами якої були відсутність перенесеного інфаркту міокарда, стенозу великих вінцевих артерій та наявність вищого градієнта тиску на аортальному клапані. А функціональний клас серцевої недостатності поліпшився протягом періоду спостереження у 93,4 % пацієнтів [5]. Отже, незважаючи на значну

ранню післяопераційну смертність, у більшості пацієнтів, які вижили, спостерігали поліпшення функції ЛШ та функціонального класу. Водночас дуже низьку частоту випадків смерті в нашій когорті пацієнтів (1 із 49) можна пояснити тим, що в більшості пацієнтів, відібраних для операції ПАК, не було виявів тяжкої серцевої недостатності. Крім того, тут проаналізовано лише випадки ізольованого ПАК без супутньої ревазуляризації, яка своєю чергою асоціюється з підвищенням безпосереднього ризику втручання. Менша, порівняно з іншими дослідженнями, частота випадків смерті може бути також зумовлена обмеженою тривалістю проспективного спостереження.

Дані щодо ймовірних предикторів поліпшення ФВ ЛШ після операції ПАК загалом узгоджуються з результатами деяких раніше здійснених досліджень. Найбільшим за обсягом був систематичний огляд 27 робіт, опублікованих у 1980–2003 рр., щодо заміни аортального клапана у 1546 пацієнтів з АС [20]. Отримані дані свідчили про більший приріст ФВ ЛШ у пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ: (28,0±4,3) % до операції проти (40,0±9,4) % через 6–41 міс спостереження). Регрес гіпертрофії ЛШ відбувався незалежно від віку, статі, тривалості оперативного втручання або типу клапанного протеза. Важливо, що ММЛШ швидко зменшувалася протягом перших 6 міс після ПАК ((181,0±25,8) г/м² до операції проти (124±27) г/м² через 6 міс після ПАК), але тенденція до її зменшення зберігалася і надалі ((117±15) г/м² через 24 міс і (113±14) г/м² через 120 міс після ПАК). Значущими предикторами приросту ФВ ЛШ у нашому дослідженні виявилися високий градієнт тиску на аортальному клапані, а також наявність мітральної і трикуспідальної недостатності. Негативне прогностичне значення індексу КДО ЛШ і амплітуди піку E' свідчить про менше очікуване підвищення ФВ ЛШ у пацієнтів з вихідною дилатацією ЛШ і менш вираженою діастолічною дисфункцією.

Сприятлива динаміка насосної функції ЛШ супроводжувалася в обстежених нами пацієнтів поліпшенням показників діастолічної функції серця. Наголосимо, що зміни доплерехокардіографічних показників потоку через мітральний клапан у пацієнтів з тяжким АС в умовах переважання тиском передують збільшенню ММЛШ. З іншого боку, відновлення процесів розслаблення ЛШ після ПАК може відбуватися повільніше, ніж щодо ФВ ЛШ або індексу ММЛШ,

а саме через (89±21) міс після операції [25]. Очевидно така поступовість відновлення показників діастолічної функції серця зумовлена відтермінованим регресом гіпертрофії міокарда ЛШ з повільним покращенням перфузії та метаболізму міокарда [3].

Певні обмеження здійсненого дослідження визначаються його ретроспективним характером, відсутністю оцінки життєздатності міокарда, а також незалученням пацієнтів з іншими вадами серця, зокрема з помірно або вираженою недостатністю аортального клапана. Безумовно, це не дозволяє поширити отримані результати на всіх пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ. Утім послідовний відбір пацієнтів у дослідження та спостереження тривалістю понад 6 міс дозволяють зробити висновок про доцільність виконання ПАК у пацієнтів з АС і зниженою ФВ ЛШ, у яких немає значущих протипоказань для кардіохірургічного втручання. За умови правильного відбору хворих для виконання ПАК у цих пацієнтів можна сподіватися на підвищення ФВ ЛШ у ранній післяопераційний період і протягом 6–12 міс після операції.

Література

1. Понич Н.В., Жарінов О.Й., Єпанчинцева О.А., Тодуров Б.М. Зміни систолічної функції лівого шлуночка у пацієнтів з аортальним стенозом після протезування аортального клапана // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2017.– № 1.– С. 22–29.
2. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. EAE/ASE recommendations of echocardiographic assessment of aortic stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and American Society of Echocardiology // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2017.– Vol. 18 (3).– P. 254–275.
3. Beyerbacht H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. Aortic valve replacement in patients with aortic valve stenosis improves myocardial metabolism and diastolic function. // *Radiology.*– 2001.– Vol. 219.– P. 637–643.
4. Carabello B.A. Introduction to aortic stenosis // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 113.– P. 179–185.
5. Flores-Marín A., Gómez-Doblas J., Caballero-Borrego J. et al. Long-term predictors of mortality and functional recovery after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction // *Rev. Esp. Cardiol.*– 2010.– Vol. 63 (1).– P. 36–45.
6. lung B., Cachier A., Baron G. et al. Decision-making in elderly patients with severe aortic stenosis: why are so many denied surgery? // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2714–2720.
7. Lakoumentas J., Panou F., Vasiliki K. et al. The Tei Index of Myocardial Performance: Applications in Cardiology // *Hellenic J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46.– P. 52–58.
8. Lancellotti P., Donal E., Magne J. et al. Risk stratification in asymptomatic moderate to severe aortic stenosis: the importance of the valvular, arterial and ventricular interplay // *Heart.*– 2010.– Vol. 96.– P. 1364–1371.
9. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European association of echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Amer. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– 1440–1445.
10. Lim W.Y., Ramasamy A., Lloyd G. et al. Meta-analysis of the Impact of Intervention Versus Symptom-driven Management in Asymptomatic Severe Aortic Stenosis // *Heart.*– 2017.– Vol. 103 (4).– P. 268–272.
11. Matos J., Kronzon I., Panagopoulos G. et al. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2012.– Vol. 25 (9).– P. 969–974.
12. Marwick T.H. Methods used for the assessment of LV systolic function: common currency or tower of Babel? // *Heart.*– 2013.– Vol. 99.– P. 1078–1086.
13. Monin J.L., Monchi M., Gest V. et al. Aortic stenosis with severe left ventricular dysfunction and low transvalvular pressure gradients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2001.– 37.– P. 2101–2107.
14. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 22.– P. 107–133.
15. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1–96.
16. Nkomo V.T., Gardin J.M., Skelton T.N. et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study // *Lancet.*– 2006.– Vol. 368.– P. 1005–1011.
17. Pai R.G., Varadarajan P., Razzouk A. Survival benefit of aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis with low ejection fraction and low gradient with normal ejection fraction // *Ann. Thorac. Surg.*– 2008.– Vol. 86.– P. 1781–1790.
18. Quere J.P., Monin J.L., Levy F. et al. Influence of preoperative left ventricular contractile reserve on postoperative ejection fraction in low-gradient aortic stenosis // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 1738–1744.
19. Quinones M., Otto C., Stoddard M. et al. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2002.– Vol. 15.– P. 167–184.
20. Sharma U., Barenbrug P., Pokharel S. et al. Systematic review of the outcome of aortic valve replacement in patients with aortic stenosis // *Ann. Thorac. Surg.*– 2004.– Vol. 78.– P. 90–95.
21. Tarantini G., Buja P., Scognamiglio R. et al. Aortic valve replacement in severe aortic stenosis with left ventricular dysfunction: determinants of cardiac mortality and ventricular function recovery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*– 2003.– Vol. 24.– P. 879–885.
22. Vahanian A., Alfieri O., Andreotti F. et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surgery.*– 2012.– Vol. 42.– P. S12–S18.
23. Vaquette B., Corbineau H., Laurent M. et al. Valve replacement in patients with critical aortic stenosis and depressed left ventricular function: predictors of operative risk, left ventricular function recovery, and long term outcome // *Heart.*– 2005.– Vol. 91.– P. 1324–1329.
24. Villa E., Troise G., Cirillo M. et al. Factors affecting left ventricular remodeling after valve replacement for aortic stenosis. An overview // *Cardiovascular Ultrasound.*– 2006.– Vol. 4.– P. 25.
25. Villari B., Vassalli G., Betocchi S. et al. Normalization of left ventricular nonuniformity late after valve replacement for aortic

stenosis // Amer. J. Cardiol.– 1996.– Vol. 78.– P. 66–71.
 26. Vizzardi E., D'Aloia A., Rocco E. et al. How should we measure left atrium size and function? // J. Clin. Ultrasound.– 2012. – Vol. 40. – P. 155–166.
 27. Zoghbi W., Chair J., Dumesnil J. et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves with Echocardiography and

Doppler Ultrasound: A Report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, Developed in Conjunction With the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22.– P. 975–1014.

Надійшла 04.04.2017 р.

Восстановление систолической функции левого желудочка у пациентов с аортальным стенозом после протезирования аортального клапана

Н.В. Понич¹, О.Й. Жаринов², О.А. Епанчинцева¹, Б.М. Тодуров^{1,2}

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, Киев

Цель работы – оценить способность к восстановлению насосной функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с аортальным стенозом (АС) и сниженной фракцией выброса ЛЖ (ФВ) после протезирования аортального клапана (ПАК) при 6-месячном наблюдении.

Материал и методы. В одноцентровом исследовании проанализировали данные, полученные при обследовании 49 пациентов с выраженным аортальным стенозом и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ менее 45 %), последовательно отобранных для изолированного ПАК. Средний возраст пациентов составил 60 (нижний – верхний квартили 53–65) лет. Всем пациентам до операции провели клиническое и инструментальное исследование, в том числе трансторакальную эхокардиографию и коронароангиографию. Через 6 мес после оперативного вмешательства обследованы 48 пациентов (один пациент умер в течение периода наблюдения). Одно- и многофакторный логистический регрессионный анализ проведен для выявления факторов, независимо связанных с восстановлением ФВ ЛЖ.

Результаты. Через 6 мес после ПАК наблюдали существенное уменьшение объемов ЛЖ и левого предсердия, толщины стенок ЛЖ и индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение насосной функции миокарда по показателям ФВ ЛЖ, MAPSE, индекса Tei, волны s, а также показателей диастолической функции. Восстановление ФВ ЛЖ не зависело от возраста, пола, индекса массы тела, частоты сокращений сердца и сопутствующих заболеваний, в том числе артериальной гипертензии, фибрилляции предсердий и сердечной недостаточности. Исходная ФВ ЛЖ была сильнейшим независимым прогностическим фактором восстановления ФВ ЛЖ ($\beta = -0,87$; $P < 0,001$). Средний градиент давления на аортальном клапане, трикуспидальная недостаточность, митральная недостаточность, индекс конечнодиастолического объема ЛЖ, средняя скорость движения кольца митрального клапана (e') и сопутствующий сахарный диабет были независимо связаны с улучшением ФВ ЛЖ.

Выводы. Низкая исходная ФВ ЛЖ является сильнейшим предиктором улучшения структурно-функционального состояния ЛЖ у больных с тяжелым АС через 6 мес после ПАК. Выполнение ПАК целесообразно у пациентов с АС и сниженной ФВ ЛЖ, у которых нет значимых противопоказаний для кардиохирургического вмешательства.

Ключевые слова: аортальный стеноз, сниженная фракция выброса левого желудочка, протезирование аортального клапана, длительное наблюдение.

Recovery of left ventricular ejection fraction in patients with aortic stenosis and systolic left ventricular dysfunction after aortic valve replacement

N.V. Ponych¹, O.J. Zharinov², O.A. Yepanchintseva¹, B.M. Todurov^{1,2}

¹ Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate clinical and echocardiographic predictors of the improvement of cardiac systolic function in patients with aortic stenosis (AS) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) after aortic valve replacement (AVR).

Material and methods. The one-center study analyzed data received from 49 patients with severe aortic stenosis (AS) and left ventricular systolic dysfunction (ejection fraction – LVEF less than 45 %), consecutively selected for isolated aortic valve replacement (AVR). The median age was 60 (lower-upper quartile 53–65) years. Before surgery all patients underwent transthoracic echocardiography (TTE) and coronary angiography. At 6 months after surgery TTE was performed in 48 patients; one patient died during the observation period. Uni- and multivariate logistic regression analyses were performed to identify factors independently associated with most notable increase of LVEF.

Results. Six months after AVR, significant decrease of left ventricular (LV) and left atrial volumes, free ventricular wall thickness and left ventricular mass index was noted, along with improvement of LVEF, other indicators of ventricular contractility (MAPSE, index Tei, wave s) and left ventricular diastolic function parameters. Recovery of LVEF was independent of age, sex, body mass index, heart rate and prevalent concomitant diseases, including arterial hypertension, atrial fibrillation and congestive heart failure. Initial LVEF was the strongest independent predictor of LVEF recovery ($\beta = -0,87$; $P < 0,001$). Mean pressure gradient on aortic valve, tricuspid insufficiency, mitral insufficiency, left ventricular end-diastolic volume index, e' mean velocity of the mitral valve ring and concomitant diabetes mellitus appeared independently associated with improvement of LVEF as well, with less strength of the relation.

Conclusions. Initially low LVEF is the strongest predictor of the significant improvement of left ventricular structure and function in patients with severe AS six months after AVR. AVR is reasonable in patients with AS and a reduced LVEF, having no significant contraindications for cardiac surgery.

Key words: aortic stenosis, reduced left ventricular ejection fraction, aortic valve replacement, long-term observation.

УДК 616-007-053.1:611.126:612.766.1:617-089.844

Особливості толерантності до фізичного навантаження у дорослих пацієнтів після операції заміни аортального клапана легенеvim автографтом

І.Г. Лебідь, А.О. Разінкіна, Ю.І. Климишин, Н.М. Руденко

*ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** природжена вада серця, аортальний клапан, фізичне навантаження, дорослі, операція Росса

Природжена патологія аортального клапана (АК) становить 2–5 % серед усіх природжених вад серця (ПВС) [12, 13, 15]. Відносно висока частота цієї вади клапана та кореня аорти обумовлює необхідність постійного вибору оптимальних варіантів її хірургічної корекції в дітей і молодих дорослих та оптимізації розроблених підходів до лікування [14, 15, 17, 19]. Заміна АК легенеvim автографтом (операція Росса, ОР) – це автотрансплантація клапана легеневої артерії в аортальну позицію [3, 9, 21]. При неможливості пластики або протезування АК у хворих з природженими вадами ОР застосовують як єдиний можливий метод. Останніми роками зростає кількість пацієнтів віком понад 18 років, яким виконують або яким була раніше виконана ОР [3, 15, 17]. Важливим питанням для дорослих пацієнтів з природженою аортальною патологією після операції протезування АК легенеvim автографтом є якість та тривалість життя, критерії оцінки толерантності до фізичного навантаження у віддалений післяопераційний період [5, 18, 19, 20].

Мета роботи – оцінити толерантність до фізичного навантаження в дорослих пацієнтів у віддалений післяопераційний період після заміни аортального клапана легенеvim автографтом.

Матеріал і методи

З 1996 до 2002 р. у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України» та з 2003 до 2015 р. у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» ОР було виконано 200 пацієнтам. Середній вік пацієнтів на момент операції становив $(12,3 \pm 8,4)$ року (від 1 міс до 54 років). Вік на час виконання до 5 років мали 48 (24 %) хворих, від 6 до 10 років – 37 (18,5 %), від 11 до 17 років – 82 (41 %) та понад 18 років – 33 (16,5 %).

З 1.01.2016 р. до 30.12.2016 р. обстежено 22 послідовних пацієнти віком понад 18 років з природженою вагою серця (ПВС), яким у минулому було виконано ОР. Ці пацієнти становили 1-шу (основну) групу. До 2-ї (контрольної) групи залучили 24 практично здорових дорослих. Усім обстеженим проведено клініко-анамнестичне дослідження з оцінкою скарг, прийому препаратів, заняття спортом, контролю частоти скорочень серця (ЧСС) та артеріального тиску (АТ), визначенням функціонального класу (ФК) серцевої недостатності (СН) за NYHA. Дистанція 426–550 м за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою (ШХХ) відповідала I ФК за NYHA, 301 – 425 м – II ФК, 151 – 300 м – III ФК, 150 м і менше –

IV ФК [2]. Ехокардіографію виконували на ультразвуковому апараті Philips iE-33 (США), з використанням датчика Х5-1; електрокардіограму реєстрували у 12 відведеннях на апараті Schiller AT-102 (Швейцарія) за стандартними загальноприйнятими методиками [7, 10]. Якість життя (ЯЖ) оцінювали за опитувальником SF-36 [11].

Толерантність до фізичного навантаження визначали за допомогою тесту з ШХХ та запропонованого нами методу визначення фізичної працездатності в дорослих з ПБС [4]. Навантажувальний тест для оцінки фізичної працездатності (PWC_{170}) проведено із застосуванням фізичного навантаження у вигляді двоетапної проби. Навантаження на I етапі становило 1 Вт/кг маси пацієнта, на етапі II – 1,5 Вт/кг (1 Вт = 6 кг·м·хв⁻¹). Розрахунок навантаження при запропонованому нами методі степергометричного варіанта проводили в підрахунок кількості підйомів на сходинку за 1 хв ($n = W/p \cdot h \cdot 1,33$), де W – потужність (кг·м·хв⁻¹); p – маса тіла (кг); h – висота сходинки (м); n – кількість підйомів за 1 хв; 1,33 – коефіцієнт, що дозволяє враховувати роботу, виконану при спуску зі сходинки. Розраховували показник максимального споживання кисню (MCK) за формулою $MCK = 1,7 \cdot PWC_{170} + 1240$ [1, 2, 4].

Статистичний аналіз виконано з використанням пакета програм Statistica 6 (Stat Soft Inc., США) та прикладної програми Microsoft Excel. Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та похибки середньої величини (m). За нормального розподілу вибірки для статистичної перевірки використовували t -критерій Стьюдента. Якщо досліджувані вибірки не підпорядковувалися нормальному розподілу, використовували непараметричний критерій U – Манна – Уїтні. Відмінності оцінюваних показників вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Ступінь впливу факторних ознак оцінювали за показником відношення ризиків при статистично значущому довірчому інтервалі 95 %.

Результати та їх обговорення

До 1-ї групи (основної) входило 14 (63,6 %) чоловіків і 8 (36,4 %) жінок віком від 18 до 30 років (у середньому (21,6±0,8) року). Віддалений післяопераційний період у цій групі становив (5,8±1,7) року. У 7 (31 %) пацієнтів відзначено скарги на задишку при фізичному навантаженні, 11 (50 %) – приймали медикаментозну терапію

(інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту). У 2 (9 %) пацієнтів, які перенесли ОР, виявлено порушення ритму серця (надшлуночкова екстрасистоля). У 1-й групі ОР була єдиним хірургічним втручанням у 11 (50 %) хворих. I ФК за NYHA відзначено у 8 (36 %) хворих, II ФК – у 13 (59 %), III ФК – у 1 (5 %).

У 2-й групі було 14 (58,3 %) чоловіків і 10 (41,7 %) жінок віком (22,7±1,3) року. Всі обстежені цієї групи на момент огляду скарг не пред'являли, препаратів не приймали. Статистично значущих розбіжностей за віком, масою тіла, зростом між особами 1-ї та 2-ї груп не виявлено ($P > 0,05$).

Аналіз ЯЖ показав достатньо добрі показники за основними досліджуваними критеріями. Не виявлено статистично значущих розбіжностей між 1-ю і 2-ю групами за фізичним компонентом здоров'я (відповідно (50,2±1,9) та (53,6±1,7) бала) та психічним компонентом (відповідно (48,3±2,4) та (48,5±2,4) бала; $P > 0,05$). За базовими шкалами – рольове функціонування, обумовлене фізичним станом, інтенсивність болю, загальний стан здоров'я, життєва активність, соціальне функціонування, рольове функціонування, обумовлене емоційним станом, психічне здоров'я – статистично значущих розбіжностей між 1-ю і 2-ю групами не виявлено ($P > 0,05$). У пацієнтів 1-ї групи показник фізичного функціонування був статистично значуще нижчим, ніж в осіб 2-ї групи (відповідно (80,2±1,9) та (94,3±1,6) бала; $P < 0,05$), але це не вплинуло на поєднаний показник фізичного компонента здоров'я у прооперованих хворих.

Тест із ШХХ пацієнти 1-ї групи пройшли статистично значуще гірше, ніж здорові обстежені 2-ї групи: дистанція становила відповідно (429,6±22,2) та (593,3±7,6) м ($P < 0,01$). У хворих після ОР вихідна ЧСС була статистично значуще вищою, ніж у здорових (відповідно 77,9±2,8 та 70,0±2,4 за 1 хв; $P < 0,05$). Для виявлення чинників низької толерантності до фізичного навантаження пацієнтів 1-ї групи розділили на дві підгрупи залежно від ФК СН за NYHA: підгрупа 1А – 8 хворих (з них 6 чоловіків) з I ФК за NYHA, підгрупа 1Б – 14 хворих (з них 8 чоловіків) з II–III ФК за NYHA. Основні клініко-інструментальні характеристики хворих, які увійшли в дослідження, представлено в табл. 1.

У підгрупі 1А за даними тесту з ШХХ, незважаючи на добрі результати відповідно до I ФК за NYHA, пацієнти пройшли статистично значуще

Таблиця 1

Порівняння основних клініко-інструментальних показників у пацієнтів після операції Росса та здорових осіб ($M \pm m$)

Показник	Здорові (n=24)	Прооперовані хворі	
		Підгрупа 1А (n=8)	Підгрупа 1Б (n=14)
Вік, роки	23,7±0,8	24,40±1,40	20,20±0,80*°
Маса тіла, кг	63,1±3,0	69,3±6,6	63,4±4,1
Зріст, см	170,9±2,5	173,1±4,5	169,4±2,7
Дистанція ШХХ, м	589,2±6,1	533,8±26,7*	377,1±20,6**°°
ЧСС вихід. за 1 хв	71,6±2,2	75,9±5,0	79,1±3,8*
САТ вихід., мм рт. ст.	110,2±2,8	116,3±5,3	111,6±3,3
ДАТ вихід., мм рт. ст.	69,6±1,4	70,0±3,5	68,2±2,0
Навантаження I етап, Вт	62,5±2,6	69,3±6,6	63,4±4,1
Навантаження, I етап, кг · м · хв ⁻¹	376,5±15,2	415,5±39,8	363,8±33,2
ЧСС I етап, за 1 хв	97,8±2,9	97,1±6,0	106,7±6,7
САТ I етап, мм рт. ст.	125,0±2,5	135,6±3,6*	137,1±4,8*
ДАТ I етап, мм рт. ст.	70,8±1,2	72,5±4,8	67,5±2,5
Відновлювальний період I, хв	1,4±0,1	2,3±0,2**	2,1±0,2**
Навантаження II етап, Вт	94,1±3,8	103,8±9,9	95,0±6,2
Навантаження, II етап, кг · м · хв ⁻¹	564,8±22,9	623,3±59,7	570,4±37,3
ЧСС II етап, за 1 хв	120,5±3,6	127,1±7,7	142,1±6,4**
САТ II етап, мм рт. ст.	139,8±3,3	153,8±6,0*	150,4±5,8*
ДАТ II етап, мм рт. ст.	73,8±1,6	75,6±6,3	70,7±2,5
Відновлювальний період II, хв	2,6±0,1	3,6±0,3**	5,1±0,5***°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у здорових осіб: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у прооперованих хворих підгрупи 1А: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$. САТ – систолічний АТ; ДАТ – діастолічний АТ.

коротшу дистанцію порівняно зі здоровими дорослими 2-ї групи (відповідно (533,8±26,7) та (589,2±6,1) м; $P < 0,05$). Пацієнти підгрупи 1Б пройшли статистично значуще меншу дистанцію ((377,1±20,6) м) порівняно як із хворими підгрупи 1А, так і з особами контрольної групи ($P < 0,01$).

При оцінюванні толерантності до фізичного навантаження відповідно до запропонованого способу вихідна ЧСС була статистично значущо вищою в пацієнтів підгрупи 1Б, ніж в осіб контрольної групи ($P < 0,05$) за відсутності статистично значущої різниці щодо рівнів АТ. На I етапі фізичного навантаження статистично значущої різниці щодо ЧСС у підгрупах прооперованих пацієнтів порівняно з контрольною групою не виявлено, однак рівень САТ був статистично значущо вищим у пацієнтів підгруп 1А і 1Б (відповідно (135,6±3,6) і (137,1±4,8) мм рт. ст.) порівняно з групою здорових осіб ((125,0±2,5) мм рт. ст.). На II етапі фізичного навантаження ЧСС була статистично значущо вищою в прооперованих пацієнтів підгрупи 1Б порівняно з показниками здорових осіб (відповідно 142,1±6,4 та 120,5±3,6 за 1 хв; $P < 0,01$). У прооперованих

хворих обох підгруп на цьому етапі рівень САТ був статистично значуще вищим (відповідно (153,8±6,0) та (150,4±5,8) мм рт. ст.; $P < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб ((139,8±3,3) мм рт. ст.). Рівень ДАТ на обох етапах фізичного навантаження у пацієнтів підгруп 1А і 1Б статистично значуще не відрізнявся від показників здорових осіб (див. табл. 1).

Відновлювальний період після фізичного навантаження на I етапі у підгрупах 1А і 1Б (відповідно (2,3±0,2) та (2,1±0,2) хв) був статистично значуще довшим, ніж в осіб контрольної групи ((1,4±0,1) хв; $P < 0,01$). Досліджуваний показник на II етапі в обох підгрупах (відповідно (3,6±0,3) та (5,1±0,5) хв) також був статистично значуще довшим порівняно з таким в осіб 2-ї групи ((2,6±0,1) хв; $P < 0,01$), при цьому в пацієнтів підгрупи 1Б виявлено статистично значущу різницю показника порівняно з таким у підгрупі 1А ($P < 0,05$). Толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів підгрупи 1Б виявилася статистично значуще нижчою, ніж у хворих підгрупи 1А та осіб 2-ї групи (рис. 1). Так, показник фізичної працездатності (PWC_{170}) в абсолютному значенні та в перерахунку на масу тіла ($PWC_{170}/кг$) у

хворих підгрупи 1Б ((745,7±72,2) кг·м·хв⁻¹ та (12,0±0,8) м/хв) був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів підгрупи 1А ((1035,0±82,6) кг·м·хв⁻¹ та (14,1±1,1) м/хв; P<0,05) і ніж у здорових осіб ((1041,4±82,5) кг·м·хв⁻¹ та (16,5±1,1) м/хв; відповідно P<0,05 та P<0,01). Під час фізичного навантаження абсолютний показник МСК у підгрупі 1Б ((2,5±0,1) л/хв) був статистично значуще нижчим, ніж у 2-й групі ((3,0±0,1) л/хв; P<0,05; рис. 2А). Цей показник, розрахований на масу тіла, у підгрупі 1Б ((37,9±2,1) мл·хв⁻¹·кг⁻¹) був статистично значуще меншим порівняно з аналогічними показниками у підгрупах 1А ((43,6±2,6) мл·хв⁻¹·кг⁻¹; P<0,05) та 1Б ((48,6±2,0) мл·хв⁻¹·кг⁻¹; P<0,01; рис. 2Б).

Незадовільну толерантність до фізичного навантаження виявлено практично в половини

(45 %) прооперованих пацієнтів (у 2 хворих підгрупи 1А та 8 – підгрупи 1Б), задовільну – у 23 % (у 2 хворих підгрупи 1А та 3 – підгрупи 1Б), добру – у 32 % (у 4 хворих підгрупи 1А та 3 – підгрупи 1Б). Нормотонічну реакцію АТ на навантаження зафіксовано у 16 (73 %) прооперованих осіб (у 8 хворих підгрупи 1А та 8 – підгрупи 1Б), гіпертонічну – у 3 (13 %) осіб (всі пацієнти підгрупи 1Б), дистонічну – у 3 (13 %) осіб (у 1 хворого підгрупи 1А та 2 – підгрупи 1Б).

Оцінку морфологічних і функціональних показників серцево-судинної системи за даними ехокардіографії в пацієнтів після ОР порівняно зі здоровими особами наведено в табл. 2.

Привертає увагу відсутність статистично значущих розбіжностей КДР ЛШ та КДО ЛШ у досліджуваних групах (P>0,05). Індекс КДО ЛШ у підгрупі 1А був статистично значуще вищим

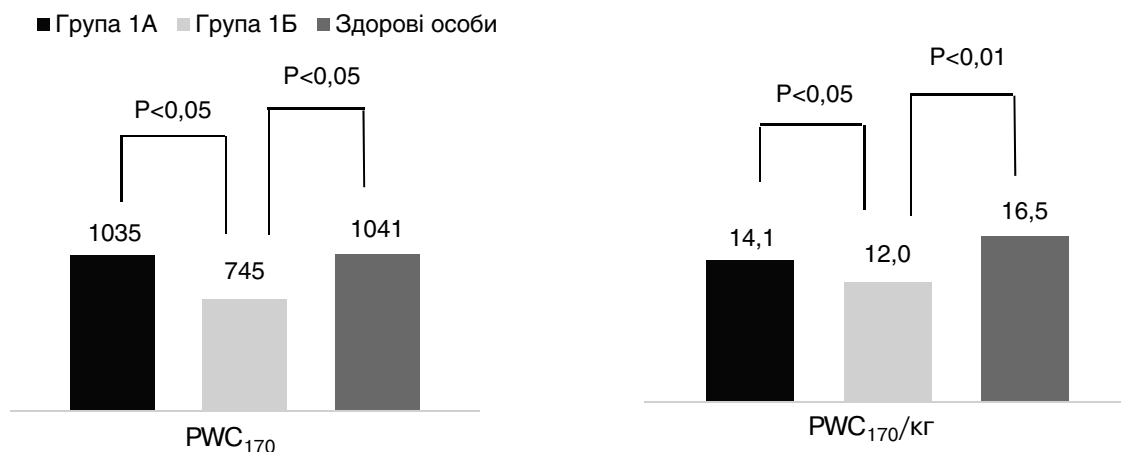


Рис. 1. Порівняльна характеристика показників фізичної працездатності в пацієнтів після операції Росса та здорових осіб.

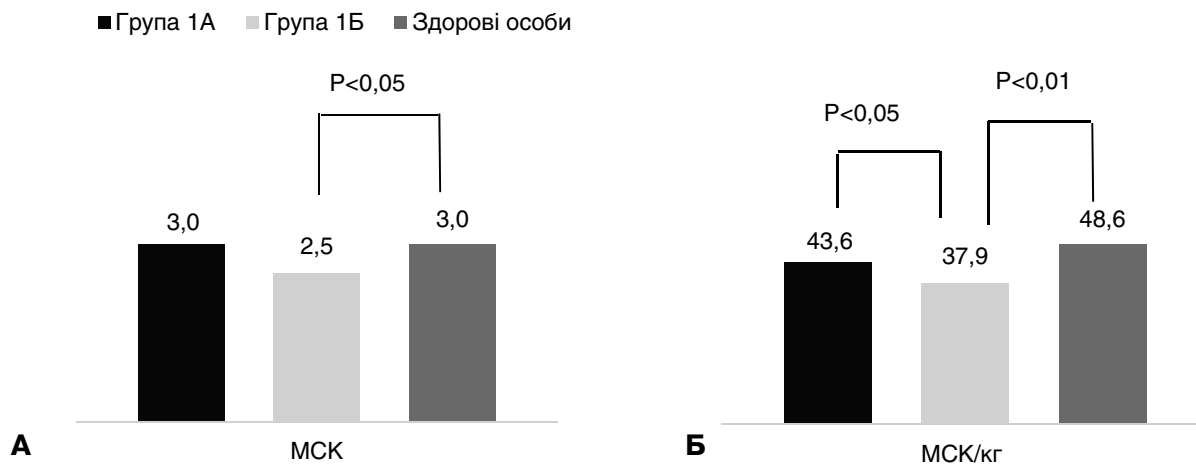


Рис. 2. Порівняльна характеристика рівня максимального споживання кисню (А) та його відношення до маси тіла (Б) у пацієнтів після операції Росса і здорових осіб.

Таблиця 2

Порівняння ехокардіографічних показників у пацієнтів після операції Росса та здорових осіб ($M \pm m$)

Показник	Здорові (n=24)	Прооперовані хворі	
		Підгрупа 1А (n=8)	Підгрупа 1Б (n=14)
КДР ЛШ, мм	45,5±1,0	48,0±2,9	42,9±1,2
КДО ЛШ, мл	96,1±4,9	110,4±17,2	83,3±5,2
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	52,5±2,3	62,9±9,5	47,9±2,4°
Фракція викиду ЛШ, %	67,2±2,1	64,4±1,8	67,9±1,7
Градiєнт тиску на АК, мм рт. ст.	7,9±0,5	7,6±0,6	8,6±0,9
Правий шлуночок, мм	21,5±1,1	21,0±1,5	22,7±1,9
TAPSE, мм	21,1±0,4	20,3±0,9	17,9±0,5*°
Градiєнт тиску на кондуїті ЛА, мм рт. ст.	8,1±3,1	27,3±4,8**	37,8±6,1***

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у здорових осіб: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у прооперованих хворих підгрупи 1А: ° $P < 0,05$. КДР – кінцеводіастолічний розмір; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ЛШ – лівий шлуночок; TAPSE – рух кільця трикуспідального клапана; ЛА – легенева артерія.

порівняно з таким у підгрупі 1Б, однак не виходив за межі вікової норми. Функція ЛШ, за показником фракції викиду ЛШ, статистично значуще не відрізнялася у хворих після ОР та здорових осіб. Статистично значущих розбіжностей градієнта трансортального кровотоку через неоклапан після ОР в обох підгрупах порівняно з контрольною групою не виявлено ($P > 0,05$).

При аналізі розмірів та функції правого шлуночка (ПШ) виявлено статистично значуще нижчі показники руху кільця трикуспідального клапана (TAPSE) у підгрупі 1Б ((17,9±0,5) мм) порівняно з підгрупою 1А ((20,3±0,9) мм) та 2-ю групою ((21,1±0,4) мм; $P < 0,05$), що опосередковано може свідчити про зниження систолічної функції ПШ. Важливо відзначити відсутність розбіжностей щодо розмірів ПШ між досліджуваними групами. В обох підгрупах оперованих хворих показник транспульмонального кровотоку на кондуїті ЛА був статистично значуще вищим, ніж у контрольній групі (див. табл. 2; $P < 0,01$). При цьому в підгрупі 1Б градієнт на кондуїті ЛА був статистично значуще вищим, ніж у підгрупі 1А (див. табл. 2; $P < 0,05$).

Ступінь компенсації серцевої діяльності в пацієнтів з ПВС у спокої не завжди дозволяє

виявити приховані зміни і прогресування СН. Згідно з рекомендаціями щодо ведення дорослих з ПВС усім пацієнтам після кардіохірургічної корекції, за відсутності протипоказань, необхідно проводити дослідження з дозованим фізичним навантаженням, яке є високоінформативним методом об'єктивізації таких проблем [11]. Запропонований нами спосіб визначення толерантності до фізичного навантаження у дорослих пацієнтів з ПВС є простим і доступним для клінічного використання, не потребує додаткового обладнання і може виконуватися навіть лікарем з невеликим досвідом роботи [4]. Доведено, що залежність між ЧСС і потужністю навантаження має лінійний характер; це дозволяє сформулювати лінійну екстраполяцію при розрахунку PWC_{170} з використанням двох менш виражених навантажень [1, 2]. Між потужністю навантаження і ЧСС лінійна залежність зберігається в осіб молодого віку в діапазоні 170 за 1 хв, а при перевищенні цього порогу залежність втрачається [1, 2, 4, 8, 17, 19].

Протезування АК легеневим автографтом (ОР) дозволило зробити великий крок уперед у лікуванні дітей та молодих дорослих з природженою патологією АК і кореня аорти [9, 14, 16, 18]. Легеневий автографт (нео-АК) має добрі гемодинамічні показники, не дає клацання закриття, стійкий до інфекції, має низький ризик тромбоемболічних ускладнень і є альтернативою механічному або біологічному протезу в ортальній позиції [3, 9, 15, 18, 20]. Крім того, ОР є альтернативою операції Бентала в дорослих пацієнтів при супутньому розширенні висхідної аорти [3, 16, 20]. Безпосередні результати ОР дуже добрі. Летальність у ранній післяопераційний період становить, за різними даними, від 0,5 до 4,2 % [13, 14, 16]. Однак у віддалений період виявляються анатомічні особливості й ускладнення, такі як формування аневризми кореня неоаорти, посилення ступеня ортальної недостатності, формування обструкції у вихідному тракті ПШ [13, 15, 18]. Окрім хірургічних ускладнень, останнім часом багато уваги приділяється оцінюванню ЯЖ, толерантності до фізичного навантаження, можливості займатися спортом, плануванню вагітності в таких хворих, які досягли дорослого віку [5, 11, 17].

Отримані дані свідчать про добрі післяопераційні результати у віддалений післяопераційний період після заміни АК легеневим автографтом за даними ехокардіографічного обсте-

ження у спокої. Виявлені нормальні показники розмірів ЛШ та його скоротливості, відсутність значущого градієнта на нео-АК демонструють адекватні гемодинамічні зміни, які були метою ОР у хворих з природженою вадою АК. Однак протокольне дослідження стану серцево-судинної системи з дозованим фізичним навантаженням у частини пацієнтів після ОР показало статистично значуще зниження основних функціональних показників серцевої діяльності, які відображають знижену фізичну працездатність (PWC_{170} та перерахований на масу тіла показник PWC_{170}).

В обох підгрупах, незалежно від ФК СН за NYHA, виявлено статистично значуще ($P < 0,05$) виражений приріст САТ за відсутності статистично значущих змін ДАТ у оперованих пацієнтів на обох етапах навантаження порівняно з групою здорових (див. табл. 1). Така динаміка, на наш погляд, спричинена підвищенням жорсткості стінки кореня нео-АК при достатньо адекватній функції легеневого автографта в аортальній позиції.

Аналізуючи клініко-анамнестичні чинники, які впливають на зниження функціонального стану та прогноз СН у пацієнтів після ОР, відзначено статистично значуще менший вік хворих з II–III ФК за NYHA порівняно з пацієнтами з I ФК за NYHA та здоровими особами. Це свідчить, що ОР, яка виконана у підлітковому або в дорослому віці, має кращі прогностичні характеристики, ніж коли термін операції припадає на дитячий вік [6]. Статеві розбіжності в нашому дослідженні підтвердили перевагу чоловіків у структурі природженої аортальної патології, яким була виконана ОР [3, 9, 12, 13]. Однак залежності від статі та її впливу на перебіг СН у післяопераційний період не виявлено.

Важливо відзначити, що в групі хворих, яким виконано ОР, 50 % пацієнтів перенесли додаткові хірургічні та інтервенційні втручання. У 8 (72,7 %) пацієнтів проведено попередні втручання, у 5 (45,4 %) – повторні. У пацієнтів з II–III ФК за NYHA був статистично значуще більшим середній показник кількості втручань ($2,1 \pm 0,3$) порівняно з хворими після ОР з I ФК СН ($1,3 \pm 0,2$; $P < 0,05$). На нашу думку, додаткові кардіохірургічні втручання, як попередні, так і повторні, впливають на перебіг віддаленого періоду, з можливістю погіршення функціонального стану та зниження толерантності до фізичного наван-

таження, тому обов'язково повинні враховуватися в таких хворих.

Аналіз стану серцево-судинної системи традиційно проводиться на підставі оцінювання функції ЛШ [1, 2, 6, 7]. Функція ПШ ускладнена анатомічними особливостями та не завжди оцінюється при стандартному обстеженні [7]. У оперованих хворих з II–III ФК за NYHA виявлено статистично значуще вищі показники транспульмонального кровотоку на кондуїті ЛА та статистично значуще знижені показники руху кільця трикуспідального клапана (TAPSE) за відсутності розбіжностей щодо розміру ПШ порівняно з пацієнтами з I ФК СН та здоровими особами. Такі результати свідчать про зниження систолічної функції ПШ, що пояснює подовження відновлювального періоду та більш низьку фізичну працездатність [1, 2, 8, 17, 19]. Таким чином, отримані дані щодо адаптації до фізичного навантаження в пацієнтів після ОР свідчать про необхідність більш детального обстеження таких пацієнтів не тільки в спокої, а й при фізичному навантаженні.

Висновки

1. Дорослі пацієнти після заміни аортального клапана легеневим автографтом (операції Росса) зберігають достатню якість життя та добрі структурні показники серця, однак оцінка ступеня компенсації серцевої діяльності в спокої не завжди дозволяє виявити приховані зміни і прогресування серцевої недостатності. Усім пацієнтам після операції Росса необхідно проводити дослідження з дозованим фізичним навантаженням з використанням запропонованого методу визначення фізичної працездатності в дорослих з природженими вадами серця.

2. Низька фізична працездатність у віддалений післяопераційний період у певних пацієнтів після операції Росса характеризується зниженими показниками PWC_{170} та максимального споживання кисню і є наслідком перенесених додаткових хірургічних та інтервенційних втручань, крім операції Росса; вона обумовлена статистично значуще вищими показниками транспульмонального кровотоку на кондуїті легеневої артерії та зниженням руху кільця трикуспідального клапана як ознаками погіршення функціонального стану правого шлуночка при досить добрій функції лівого шлуночка.

3. Більш значущий приріст систолічного артеріального тиску в пацієнтів після операції Росса на етапах навантаження за відсутності статистично значущих змін діастолічного артеріального тиску може свідчити про підвищення жорсткості стінки кореня неоаорти при адекватній функції легеневого аутографта в аортальній позиції, що потребує подальшого вивчення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – І.Л., А.Р., Н.Р.; збір матеріалу – І.Л., А.Р., Ю.К.; написання тексту – І.Л., А.Р.; статистичне опрацювання даних – І.Л.; огляд літератури – І.Л., Ю.К.; редагування тексту – І.Л., Н.Р.

Література

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. В книге Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е. В. Шляхто – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Гэотар-Медиа, 2015. – С. 95–103.
2. Жарінов О.Й., Куць В.О., Тхор Н.В. Навантажувальні проби в кардіології. – К.: Медицина світу, 2006. – 90 с.
3. Караськов А.М., Шарифулин Р.М., Богачев-Прокофьев А.В. и др. Коррекция аортальных пороков в сочетании с расширением восходящей аорты у взрослых пациентов: сравнение процедуры Росса и операции Бенталла – Де Боно // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2015. – Т. 19 (№ 3). – С. 50–57.
4. Лебідь І.Г., Разинкина А.О., Климишин Ю.І. та ін. Спосіб визначення фізичної працездатності у дорослих з вродженими вадами серця. – Патент на корисну модель № 112844 UA, A61B 5/02 (2006.01) № и 201608045; заявл. 20.07.2016; опубл. 26.12.2016. – Бюл. № 24.
5. Лисунець О.М., Ханюкова І.Я., Ткаченко, Ю.В. та ін. Фізичний складник реабілітаційного потенціалу дорослих із вродженими вадами серця у віддалені терміни після операційного спостереження // Укр. вісник медико-соціальної експертизи. – 2014. – № 4. – С. 22–26.
6. Лукьянов А.А. Отдаленные результаты аутоотрансплантации клапана легочной артерии (процедуры Росса) у пациентов педиатрической группы с врожденным пороком аортального клапана: дис. ...канд. мед. наук: 14.01.26. – Новосибирск, 2016. – 173 с.
7. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от М.К. Рыбаковой. – М.: Издательский дом «Видар», 2016. – 600 с.
8. Сергиенко Л. П. Непрямые методы определения максимального потребления кислорода (обзор) // Слобожанський науково-спортивний вісник. – 2015. – № 1 (45). – С. 109–122.
9. Чернов И.И., Козьмин Д.Ю., Макеев С.А. и др. Непосредственные результаты модифицированной операции Росса // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2016. – Т. 20 (№ 1). – С. 12–18.
10. Хэмптон Д. ЭКГ в практике врача (2-е издание). – М.: Медицинская литература, 2013. – 400 с.
11. Якість життя у пацієнтів із вродженими вадами серця. Практичний посібник / За ред. І.Г. Лебідь, Н.М. Руденко, А.Ю. Сидоренко та ін. – К.: Вид. НПМЦДКК, 2016. – 49 с.
12. Baumgartner H., Bonhoeffer P., De Groot N.M. et al. ESC Guidelines for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 153. – P. 249.
13. Becker O. Gesundheitsbezogene Lebensqualität und funktionelles Outcome bei Patienten nach Ross-Operation im Vergleich zur Normbevölkerung (Health-related quality of life and functional outcome in patients after Ross surgery compared to the norm population). – 2016. – 118 p.
14. David T.E., David C., Woo A. et al. The Ross procedure: outcomes at 20 years // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2014. – Vol. 147 (1). – P. 85–93.
15. Etnel J.R., Elmont L.C., Ertekin E. et al. Outcome after aortic valve replacement in children: A systematic review and meta-analysis // J. Thorac. Cardiovasc. Surgery. – 2016. – Vol. 151 (1). – P. 143–152.
16. Freling H.G., van Slooten Y.J., van Melle J.P. et al. Pulmonary valve replacement: twenty-six years of experience with mechanical valvar prostheses // Ann. Thorac. Surgery. – 2015. – Vol. 99 (3). – P. 905–910.
17. Kalfa D., Mohammadi S., Kalavrouziotis D. et al. Long-term outcomes of the Ross procedure in adults with severe aortic stenosis: single-centre experience with 20 years of follow-up // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2015. – Vol. 47 (1). – P. 159–167.
18. Marino B.S., Pasquali S.K., Wernovsky G. et al. Exercise performance in children and adolescents after the Ross procedure // Cardiology in the Young. – 2006. – Vol. 16 (1). – P. 40–47.
19. Mastrobuoni S., de Kerchove L., Solari S. et al. The Ross procedure in young adults: over 20 years of experience in our Institution // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2016. – Vol. 49 (2). – P. 507–513.
20. Pauliks L.B., Clark J.B., Rogerson A. et al. Exercise stress echocardiography after childhood Ross surgery: functional outcome in 26 patients from a single institution // Pediatric Cardiology. – 2012. – Vol. 33 (5). – P. 797–801.
21. Ringle A., Richardson M., Juthier F. et al. Ross procedure is a safe treatment option for aortic valve endocarditis: Long-term follow-up of 42 patients // Intern. J. Cardiology. – 2016. – Vol. 203. – P. 62–68.

Надійшла 03.03.2017 р.

Особенности толерантности к физической нагрузке у взрослых пациентов после операции замены аортального клапана легочным аутографтом

И.Г. Лебедь, А.А. Разинкина, Ю.И. Климишин, Н.Н. Руденко

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев

Цель работы – оценить толерантность к физической нагрузке (ТФН) у взрослых пациентов в отдаленный послеоперационный период после замены аортального клапана (АК) легочным аутографтом (операция Росса, ОР).

Материал и методы. С 1.01.2016 г. по 30.11.2016 г. обследовано 22 последовательных пациента в возрасте старше 18 лет с врожденным пороком сердца, перенесших ОР (1-я группа), и 24 практически здоровых взрослых (2-я, контрольная группа). В зависимости от функционального класса (ФК) сердечной недостаточ-

ности (СН) больных 1-й группы разделили на подгруппы: 1А – 8 пациентов с СН I ФК NYHA, 1Б – 14 лиц с СН II–III ФК по NYHA). ТФН оценивали при помощи теста с шестиминутной ходьбой (ШМХ) и предложенного нами метода определения физической работоспособности (PWC_{170}) у взрослых с врожденными пороками сердца. Качество жизни оценивали с использованием опросника SF-36.

Результаты. Отдаленный послеоперационный период составил ($5,8 \pm 1,7$) года. ОР была единственным хирургическим вмешательством у 11 (50 %) больных. Анализ качества жизни показал отсутствие различий в 1-й и 2-й группах. Дистанция в тесте с ШМХ составила ($429,6 \pm 22,2$) м у пациентов 1-й группы и ($593,3 \pm 7,6$) м – 2-й группы ($P < 0,01$). На II этапе физической нагрузки у больных подгруппы 1Б частота сокращений сердца была статистически значимо ($P < 0,01$) выше, чем у лиц 2-й группы ($142,1 \pm 6,4$, и $120,5 \pm 3,6$ в 1 мин). Уровень систолического артериального давления (АД) у оперированных больных обеих подгрупп на II этапе был статистически значимо ($P < 0,05$) выше, чем у здоровых, а уровень диастолического АД на обоих этапах не имел статистически значимых различий. ТФН (по показателям физической работоспособности – PWC_{170} и PWC_{170}/kg) у пациентов подгруппы 1Б оказалась статистически значимо ниже, чем у больных подгруппы 1А и лиц 2-й группы.

Выводы. Всем пациентам после ОР необходимо проводить исследования с дозированной физической нагрузкой с использованием предложенного нами метода. Низкая физическая работоспособность в отдаленный период у некоторых пациентов после ОР является следствием перенесенных дополнительных хирургических и интервенционных вмешательств, кроме данного вмешательства, и снижением функционального состояния правого желудочка при достаточной функции левого желудочка. Более значимый прирост систолического АД у пациентов после ОР на этапах нагрузки при отсутствии статистически значимых изменений диастолического АД может свидетельствовать о повышении жесткости стенки корня неоаорты при адекватной функции легочного аутографта в аортальной позиции и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, аортальный клапан, физическая нагрузка, взрослые, операция Росса.

Features of exercise tolerance in adult patients after aortic valve replacement with pulmonary autograft

I.G. Lebid, A.O. Razinkina, Yu.I. Klymyshyn, N.M. Rudenko

Scientific and Practical Medical Center of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to assess exercise capacity of adult patients at late period after aortic valve (AV) replacement with pulmonary autograft (Ross procedure, RP).

Material and methods. Forty six consecutive adult patients were divided into two groups: group A – 22 patients after RP (NYHA I – group A1, $n=8$; NYHA II–III – group A2, $n=14$), group B – 18 healthy adults. Assessment of exercise tolerance was performed using the six-minute walk test and our proposed method of determining the physical work capacity (PWC) in adults with congenital heart disease. Quality of life was estimated by SF-36.

Results. Distance of six-minute walk test in group A was 429.55 ± 22.22 m; group B – 593.33 ± 7.58 m, $P < 0,01$. PWC_{170} , PWC_{170}/kg in group A2 (745.7 ± 72.2 kgm/min; 12.0 ± 0.8 kgm/min/kg), in group A1 (1035.0 ± 82.6 kgm/min; 14.1 ± 1.1 kgm/min/kg), were lower compared to group B (1041.4 ± 82.5 kgm/min and $16.5 \pm 1,1$ kgm/min/kg, $P < 0,05$, $P < 0,01$; resp). Maximal oxygen consumption (VO_{2max}) in group A2 (2.5 ± 0.1 l/min) was lower compared to group B (3.0 ± 0.1 l/min, $P < 0.05$).

Conclusions. Assessing exercise capacity should be carried out in all patients after the RP using the six-minute walk test and our proposed method of determining the PWC in adults with congenital heart disease. Lower exercise capacity at late follow-up period in some patients after RP was characterized by significantly reduced PWC_{170} , VO_{2max} as a result of additional interventions before and after RP and right ventricular dysfunction with good left ventricle function.

Key words: congenital heart disease, aortic valve, exercise, adults, Ross procedure.

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Плейотропні ефекти препаратів, що пригнічують активність ренін-ангіотензинової системи, їх значення для клінічної практики

Т.Д. Залєвська

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ
Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 2 філії «Центр охорони здоров'я»
ПАТ «Українська залізниця»

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ренін-ангіотензинова система, ангіотензинперетворювальний фермент, рецептори ангіотензину, артеріальна гіпертензія, органозбережна дія

Ренін-ангіотензинова система (РАС) належить до найважливіших регуляторних систем організму. Порушення її функції виявляються розвитком багатьох патологічних процесів, в основі яких лежать зміни водно-сольового обміну, судинного тону, структури та діяльності серця. Найбільш частим та очевидним виявом цих порушень є зміни функції нирок, підвищення артеріального тиску (АТ) та розвиток артеріальної гіпертензії (АГ). Тому в кардіологічній практиці широко застосовують антигіпертензивні препарати – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) та блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) 1-го типу. Показано, що застосування інгібіторів АПФ у вигляді монотерапії дозволяє досягти цільового рівня АТ у 40–60 % осіб з м'якою або помірною АГ у поєднанні з регресом гіпертрофії міокарда [11]. У пацієнтів із серцевою недостатністю інгібітори АПФ збалансовано знижують перед- та постнавантаження, знижують тиск у правому передсерді, капілярний тиск заклинювання та сприяють збільшенню серцевого викиду на тлі зменшення тиску наповнення лівого шлуночка (ЛШ) [15].

Крім того, інгібітори АПФ широко та ефективно застосовуються в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД), серцевою недостатністю та інфарктом міокарда (ІМ), і показано, що найбільша їх ефективність характерна для осіб з високим серцево-судинним ризиком. У низці

досліджень встановлено, що інгібітори АПФ дозволяють зменшити ризик розвитку ІМ та інших кінцевих точок у осіб з тяжким перебігом ішемічної хвороби серця (ІХС), АГ, ЦД 2-го типу приблизно на 8 % на кожний рік лікування [8, 22].

У багатоцентричних дослідженнях CONSENSUS, SOLVD, V-HeFT-II доведено здатність інгібіторів АПФ суттєво збільшувати тривалість життя та знижувати летальність у осіб із серцевою недостатністю, а в дослідженнях SAVE, AIRE, TRACE додаткове введення інгібіторів АПФ у стандартну терапію в осіб з ІМ супроводжувалося зменшенням ризику розвитку серцевої недостатності, запобігало ремоделюванню серця, зменшувало летальність на 20 % та збільшувало тривалість життя.

У дослідженні HOPE, в яке були залучені 9297 пацієнтів з наявністю в анамнезі інсульту, атеросклерозу вінцевих артерій, периферійного судинного ураження, ЦД 2-го типу та інших чинників ризику (АГ, дисліпідемії, мікроальбумінурії) застосування раміприлу (10 мг/добу) протягом 4,5 року супроводжувалося зменшенням частоти розвитку кінцевих точок у вигляді ІМ, серцевої смерті та інсульту на 22 % порівняно з плацебо. Значно знизився також ризик розвитку нових випадків ЦД 2-го типу, гострої серцевої смерті, необхідності проведення реваскуляризації. Незважаючи на те, що зниження систолічного АТ у цьому дослідженні було в межах 2–3 мм рт. ст.,

серцево-судинна летальність зменшилася на 25 %, ризик розвитку інсульту – на 32 %, серцевої недостатності – на 22 %, ІМ – на 20 %, частота розвитку первинної композитної точки – на 22 %. Застосування інгібіторів АПФ у осіб з АГ та ІХС поєднувалося також зі зменшенням частоти розвитку нових випадків ЦД 2-го типу [19].

У низці досліджень отримано дані, які свідчать про те, що інгібітори АПФ характеризуються багатогранною активністю, і їх кардіопротекторні властивості не обмежуються антигіпертензивною дією. Так, у дослідженні HOPE захисний ефект раміприлу був значно більшим, ніж очікуваний помірний гіпотензивний ефект, і між ступенем зменшення систолічного та діастолічного АТ і зниженням серцево-судинного ризику не виявлено статистично значущої залежності.

Останнім часом у низці клінічних досліджень показано, що зменшення АТ у осіб зі стабільною стенокардією не є передумовою для зменшення частоти кардіальних явищ, і застосування блокаторів кальцієвих каналів супроводжувалося значно меншою кардіопротекторною дією порівняно з інгібіторами АПФ при однаковому антигіпертензивному ефекті [15].

У низці масштабних досліджень, в яких більше половини пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком не мали АГ (SOLVD, HOPE, EUROPA), застосування інгібіторів АПФ супроводжувалося статистично значущим зменшенням смертності від серцево-судинних причин (ІМ, інсульту). Ці дані підтверджують неповну залежність кардіопротекторного ефекту інгібіторів АПФ від їх антигіпертензивної дії.

Багатогранність дії інгібіторів РАС показана також в експериментальних дослідженнях. Так, у щурів зі спонтанною гіпертензією при дослідженні ефекту різних антигіпертензивних препаратів показано, що тільки інгібітори АПФ та БРА II зберігали функцію ендотелію, запобігали виникненню гіпертрофії міокарда та стінки судин, тоді як β -адреноблокатори атенолол та карведилол не мали подібної дії, незалежно від ступеня вираження антигіпертензивного ефекту.

Інгібітори АПФ сприяють також нормалізації перфузійного тиску в ниркових судинах, екскреції натрію та води, попереджають розвиток і прогресування протеїнурії. Частково дія інгібіторів АПФ пов'язана з попередженням деградації брадикініну, що супроводжується зростанням продукції оксиду азоту, простагліцину та простагландину E_2 . Ці ефекти значною мірою

визначають вазодилаторну, антитромботичну, антиатерогенну та антипроліферативну дію інгібіторів АПФ [15].

Результати значної кількості рандомізованих досліджень свідчать про те, що інгібітори АПФ значно поліпшують наслідки ІХС у різних групах пацієнтів, як при первинній, так і при вторинній профілактиці, в осіб з наявністю та відсутністю дисфункції ЛШ, з АГ та без неї. Виражена терапевтична дія інгібіторів АПФ показана в осіб з ІМ, ускладненим серцевою недостатністю або дисфункцією ЛШ, і цей ефект виявлявся зменшенням частоти летальних наслідків на 27 % та ризику повторного розвитку ІМ на 25 % [5].

Неодноразово показано, що блокатори РАС мають виражену ренопротекторну дію при ЦД 2-го типу, проте цей ефект також не може бути повністю зумовлений антигіпертензивною дією препаратів.

У метааналізі, проведеному в 2003 р., який охопив результати 5 основних трайлів (HOPE, EUROPA, INVEST, ACTION і CAMELOT), показано, що інгібітори АПФ були ефективнішими порівняно з блокаторами кальцієвих каналів у запобіганні ІХС, але дещо менш ефективними щодо ризику розвитку інсульту [23]. Водночас у дослідженні CAPPP (Captopril Prevention Project) каптоприл не був ефективнішим порівняно з традиційною терапією. Відсутність значного ефекту пояснювали тим, що в умовах застосування інгібіторів АПФ активуються альтернативні шляхи утворення реніну, ангіотензину I (A I) та ангіотензину II (A II), тоді як БРА II 1-го типу більш повно запобігають розвитку побічних ефектів активації РАС [10].

Результати досліджень останніх років свідчили про наявність не тільки циркулюючої, а й локальних тканинних РАС, які відіграють не менш значну роль. Встановлено, що розвиток нефропатії та морфофункціональних змін клубочків у вигляді експансії мезангіального матриксу та гіпертрофії мезангіальних клітин значною мірою зумовлений гіперактивацією локальної ниркової РАС з посиленням авто- та паракринної дії A II, що продукується локально. Особливо значущим є той факт, що активність тканинних РАС значно менше залежить від застосування її інгібіторів. У зв'язку з цим, незважаючи на вже неодноразово встановлену здатність інгібіторів АПФ зменшувати концентрацію циркулюючого A II, секрецію вазопресину та альдостерону, активність симпатичних нервів, питання ефективності їх впливу на

локальні РАС та на тканинну концентрацію її медіаторів і на сьогодні залишається суперечливим.

В експериментальних дослідженнях показано, що при хронічній серцевій недостатності інгібітори АПФ з різною спорідненістю до локальних РАС чинять різний ефект на рівень її активності, і на щурах інгібітори АПФ з високою тканинною спорідненістю більшою мірою запобігали гіпертрофії міокарда [26].

Одним із інгібіторів АПФ, що має підвищену ліпофільність, а отже більшу тривалість дії, здатність проникати в тканини і впливати на локальні РАС, є периндоприл (синтезований у 1982 р.). У 2005 р. периндоприл був рекомендований для вторинної профілактики кардіальних явищ у осіб з ІХС, в основі чого лежать дані про його здатність відновлювати функціональні властивості ендотелію. Показано, що застосування периндоприлу в осіб з ІХС сприяє зменшенню вмісту А II в ендотелії та в адвенциї на 70 %, в плазмі крові – на 57 % [1].

Завдяки підвищеній спорідненості з локальними РАС, периндоприл ефективно запобігає прогресуванню і сприяє регресу ремоделювання судинної стінки, гіпертрофії міокарда та склеротичного ураження нирок. Цей ефект особливо значний за наявності ЦД 2-го типу та не залежить від антигіпертензивної дії препарату. Встановлено, що застосування периндоприлу приводить до регресу судинного ремоделювання зі зростанням діаметра дрібних артерій.

До особливостей дії периндоприлу належить також його підвищена здатність запобігати деградації брадикініну, що є одним з найважливіших чинників захисної дії інгібіторів АПФ і виявляється відновленням функції ендотелію та чутливості до інсуліну [12]. Для периндоприлу більшою мірою, ніж для інших інгібіторів АПФ, характерна підвищена здатність зменшувати вміст фібриногену в плазмі крові, експресію тканинного активатора плазміногену та відновлювати фібринолітичний потенціал крові, знижений в умовах активації РАС [7].

До особливостей короточасного застосування інгібіторів АПФ належить зменшення концентрації А II та альдостерону в крові, проте при тривалому їх застосуванні цей ефект у багатьох випадках мав транзиторий характер. Приблизно в 1/3 пацієнтів рівень А II після початкового зниження підвищувався в поєднанні з відновленням клінічної симптоматики, що визначається як «вислизання» АПФ. Вважають, що відсутність

тривалого ефекту препаратів цього класу значною мірою може бути пов'язана як з недостатністю дозування та неповною блокадою АПФ, так і, перш за все, з активацією альтернативних шляхів утворення А II [25].

На підтвердження цього встановлено, що одним із найважливіших побічних ефектів інгібіторів АПФ є значне, майже 15-разове зростання активності реніну плазми з подальшим зростанням продукції А I та поступовою активацією альтернативних шляхів утворення А II. Пов'язано це, насамперед, зі зменшенням вмісту в плазмі А II, який є потужним інгібітором секреції реніну.

Ці положення стали основою для розробки нового підходу до пригнічення РАС, що базується на блокаді рецепторів А II. Встановлено, що основною перевагою БРА II 1-го типу є більш повне пригнічення активності РАС, крім того, їх застосування краще переноситься хворими.

Епоха БРА II почалася у 1990 р. з розробки та випробування лозартану. Уже на перших етапах дослідження показано, що його застосування супроводжується зростанням концентрації А II, що обумовило посилену активацію рецепторів 2-го типу та розвиток захисного ефекту через систему «брадикінін – оксид азоту». Водночас прямиї ефект А II був повністю заблокований.

На теперішній час БРА II 1-го типу, зокрема валсартан, є альтернативною стратегією лікування АГ, яка спрямована на низку чинників ІХС, крім АТ, що зумовлюють ремоделювання серця та судин, ушкодження нирок. У вигляді монотерапії БРА II 1-го типу дозволяли досягти антигіпертензивного ефекту в 40–60 % пацієнтів з м'якою та помірною АГ у поєднанні зі значним відновленням еластичних властивостей стінки артеріальних судин [21].

У низці досліджень застосування БРА II 1-го типу в лікуванні АГ виявилось високоефективним і характеризувалося меншою частотою побічних ефектів, ніж використання інгібіторів АПФ. Особливо висока ефективність характеризувала застосування БРА II 1-го типу в лікуванні хворих із серцевою недостатністю та перенесеним ІМ. У хворих з хірургічною ревазуляризацією серця застосування кандесартану протягом 24 міс супроводжувалося статистично значущим зменшенням частоти розвитку композитної кардіальної кінцевої точки, незалежно від впливу на АТ [14].

Проте при стабільному перебігу ІХС застосування БРА II 1-го типу в низці досліджень харак-

теризувалося дещо меншою ефективністю, ніж інгібіторів АПФ, що більшість дослідників пов'язує зі здатністю останніх блокувати деградацію брадикініну [3].

Визначення кардіопротекторної ефективності БРА II 1-го типу було проведено у багаточетровому дослідженні VALUE за участю 15 245 пацієнтів з АГ віком понад 50 років з високим ризиком розвитку серцево-судинних явищ. Усіх досліджуваних рандомізовано розподілили на групи: лікування блокатором кальцієвих каналів амлодипіном або валсартаном. Тривалість лікування становила у середньому 4,2 року.

Відзначено антигіпертензивний ефект при обох режимах лікування, проте незначно більш виражений при застосуванні амлодипіну. Водночас ризик розвитку первинної комpositивної кінцевої точки (серцево-судинна та загальна смертність) був практично однаковим, її розвиток спостерігався у 810 (10,6 %) пацієнтів у групі валсартану та у 789 (10,4 %) – у групі амлодипіну [12].

У дослідженні LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension) застосування БРА II 1-го типу валсартану супроводжувалося значним зниженням АТ у перший рік та менш значним – у другий. Проте маса ЛШ зменшувалася і у другий рік застосування препарату непропорційно виражено відносно АТ. Паралельно зменшувався ступінь вираження альбумінурії, що свідчило про відновлення функції нирок [18].

У осіб з атеросклерозом застосування БРА II 1-го типу приводило до зниження активності запалення та нормалізації функції ендотелію, чинило також органозбережну дію, сприяло регресу ремоделювання серця та судинної стінки, зменшувало частоту розвитку кінцевих точок та нових випадків ЦД 2-го типу [13].

Теоретично інгібітори АПФ тільки частково запобігають утворенню А II з А I, що може здійснюватися альтернативними шляхами за участю хімази та катепсинів, і тому блокада рецепторів А II 1-го типу повинна мати більш виражений ефект. Проте БРА II 1-го типу запобігають накопиченню брадикініну, який може чинити позитивний ефект при серцевій недостатності. З іншого боку, брадикінін стимулює вивільнення норадреналіну із симпатичних закінчень у ішемізованому міокарді з пошкоджувальним ефектом. Разом з тим, у осіб із серцевою недостатністю та непереносністю інгібіторів АПФ БРА II 1-го типу є препаратами вибору [4].

Хоча в кардіологічній практиці інгібітори АПФ застосовують уже тривалий час, їх терапевтич-

ний потенціал обмежений тим, що вони усувають не тільки негативні ефекти активації рецепторів А II 1-го типу, а й захисну дію активації рецепторів II типу. Водночас селективні БРА II 1-го типу зберігають і навіть посилюють позитивні ефекти активації рецепторів А II, оскільки приводять до зростання секреції А II.

Встановлено, що особливою якістю активації рецепторів А II є їх нормалізаційна дія на метаболізм, зокрема – на чутливість до інсуліну, а також відсутність активації симпатичної нервової системи. Ці ефекти поєднуються з вираженою кардіопротекцією, регресом ремоделювання серця і судин, зменшенням жорсткості стінки артерій та підвищенням її розтяжності, усуненням дисфункції ендотелію.

Результати останніх досліджень свідчать про те, що ряд БРА II 1-го типу (телмісартан, ірбесартан) володіють також частковою агоністичною активністю щодо так званих рецепторів активації проліферації пероксисом (PPAR γ) адипоцитів, що приводить до зростання експресії генів-мішеней PPAR γ , перш за все гена адипонектину. Вважають, що за рахунок цього здійснюється інсулінсенситизувальна та протизапальна дія БРА II 1-го типу [6].

Тому, на думку багатьох дослідників, телмісартан – представник 5-го покоління БРА II 1-го типу – відповідає всім вимогам, які висуваються до «ідеального антигіпертензивного засобу», оскільки нормалізує не тільки на АТ, а й метаболічний статус і має прямий захисний ефект на органи-мішені [17].

Хоча теоретично подвійна блокада PАС (інгібітори АПФ та БРА II 1-го типу) повинна бути більш ефективною, ніж монотерапія, результати низки багатоцентрових досліджень не підтвердили це припущення. Показано, що поєднання препаратів цих класів супроводжувалося поліпшенням серцево-судинних та реальних наслідків тільки при хронічній серцевій недостатності [2], тоді як в інших випадках комбінація інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу не мала додаткової позитивної дії на наслідки порівняно з монотерапією і навіть підвищувала ризик розвитку гіперкаліємії, гіпотензії та ниркової дисфункції. Відсутність очікуваного результату пояснювали «вислизанням» альдостерону та компенсаторною активацією продукції реніну [24].

У дослідженні, проведеному за участю 933 пацієнтів похилого віку з АГ, порівнювали ефективність інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу в попе-

редженні композитної кінцевої точки – як первинної (кардіальна смерть, нефатальний ІМ, нефатальний інсульт), так і вторинної (нестабільна стенокардія, фібриляція передсердь, транзиторні цереброваскулярні явища). Протягом 24 міс спостереження ризик розвитку первинної кінцевої точки був статистично значуще вищим у осіб, що отримували БРА II 1-го типу (відношення ризиків 2,124), в той час як при визначенні вторинної кінцевої точки статистично значущої різниці не зареєстровано. Отримані дані розглядали як підтвердження вищої ефективності інгібіторів АПФ щодо зниження ризику кардіо- та цереброваскулярної детальності в осіб похилого віку з АГ [16].

Це положення повністю відповідає сучасним уявленням про особливості дії інгібіторів АПФ, які впливають як на циркулюючу, так і на локальні РАС. Їх застосування супроводжується не тільки зниженням АТ, а й регресом або запобіганням функціональному та структурному ремоделюванню органів-мішеней, перш за все – серця, судинної стінки, нирок. Водночас БРА II 1-го типу впливають на активність циркулюючої РАС зі зниженням АТ і менш ефективні в попередженні ефектів активації тканинних РАС. Тому їх дія виявляється, перш за все, зниженням ризику розвитку інсультів, які більшою мірою пов'язані з наявністю підвищеного АТ, і менше – попередженням серцевої та ниркової патології [20].

Проте, незважаючи на застосування найсучасніших принципів терапії та комбінації антигіпертензивних препаратів, до останнього часу досягнення цільового рівня АТ при антигіпертензивній терапії в цілому в популяції реєструють тільки у 64–84 % пацієнтів. У осіб з ізольованою систолічною гіпертензією цей ефект відзначають не більше ніж у 50 % випадків і ще менше – в пацієнтів із супутніми ЦД 2-го типу або нефропатією, у яких цільовим є рівень АТ у межах 130/80 мм рт. ст. [9]. Ще більш складною є задача тривалої стабілізації АТ на цільовому рівні.

Крім того, в настановах Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства з гіпертензії 2007 р. вказується, що завданням антигіпертензивної терапії є не тільки нормалізація АТ, а її поєднання з усуненням метаболічних порушень, супутніх чинників серцево-судинного ризику та ураження органів-мішеней [17].

Останнім часом не викликає сумнівів той факт, що значущість АГ як чинника серцево-судинного ризику визначається не стільки підвищенням рівня АТ, скільки поєднанням АГ з метаболічними порушеннями, розвитком запале-

ння та оксидантного стресу. Показано, що пацієнти з цим поєднанням характеризуються значно більш вираженим ураженням органів-мішеней, ніж пацієнти з ізольованою АГ. Через це і сьогодні не зупиняються дебати щодо того, чи пов'язаний кардіопротекторний ефект інгібіторів АПФ та БРА II 1-го типу з їх антигіпертензивною дією, чи він зумовлений пригніченням інших механізмів РАС.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Ceconi C., Fox K.M., Remme W.J. et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction. Results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 73. – P. 237–246.
2. Dagenais G.R., Pogue G., Fox K. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of these trials // *Lancet.* – 2006. – Vol. 368. – P. 581–588.
3. 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 randomised trial against atenolol // *Lancet.* – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
4. Farquharson C.A., Struthers A.D. Aldosterone induces acute endothelial dysfunction in vivo in humans: evidence for an aldosterone-induced vasculopathy // *Clin. Sci. (London).* – 2002. – Vol. 103. – P. 425–431.
5. Ferrario C.M. Role of angiotensin II in cardiovascular disease – therapeutic implications of more than a century of research // *JRAAS.* – 2006. – Vol. 7. – P. 3–14.
6. Ferrario C.M. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1–7): an evolving story in cardiovascular regulation // *Hypertens.* – 2006. – Vol. 47. – P. 515–521.
7. Fogart R., Mugellini A., Zoppi A. et al. Losartan and perindopril effects on plasma plasminogen activator inhibitor-1 and fibrinogen in hypertensive type 2 diabetic patients // *Am. J. Hypertens.* – 2002. – Vol. 15. – P. 316–320.
8. Fox C.S., Massaro J.M., Schlett C.L. et al. Periaortic fat deposition is associated with peripheral arterial disease. The Framingham Heart Study // *Circulation: Cardiovascular Imaging.* – 2010. – Vol. 3. – P. 515–519.
9. Grassi G., Quarti-Trevano F., Mancia G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension // *JRAAS.* – 2008. – Vol. 9. – P. 66–74.
10. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
11. Ibrahim M.M. RAS inhibition in hypertension // *J. Hum. Hypertens.* – 2006. – Vol. 20. – P. 101–108.
12. Julius S. Effectiveness of perindopril in hypertension // *Perindopril: a major contribution to the prevention and treatment of cardiovascular diseases* / Ed. R. Ferrari, K.M. Fox. – 2008. – P. 15–30.
13. Koh K.K., Ahn J.Y., Han S.H. et al. Pleiotropic effects of angiotensin II receptor blocker in hypertensive patients // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 905–910.
14. Kondo J., Sone T., Suboi H. et al. Effects of low-dose angiotensin II receptor blocker candesartan on cardiovascular events in patients with coronary artery disease // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 146. – P. 1022–1027.
15. Lopez-Sendon J., Swedberg K., McMurray J. et al., for the Task Force on ACE-inhibitors of the European Society of Cardiology. Expert consensus document on angiotensin converting enzyme inhibitors in cardiovascular disease // *Eur. Heart J.* 2004. – Vol. 25. – P. 1454–1470.
16. Ma C., Cao J., Lu X-C. et al. Cardiovascular and cerebrovas-

cular outcomes in elderly hypertensive patients treated with either ARB or ACEI // *J. Geriatric. Cardiol.*– 2012.– Vol. 9.– P. 252–257.

17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1105–1187.

18. Muirhead N., Feagan B.F., Mahon J. The effects of valsartan and capropril on reducing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: a placebo-controlled trial // *Cur. Therap. Res.*– 2000.– Vol. 60.– P. 650–660.

19. [PEACE] The PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease // *N. Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 35.– P. 2058–2068.

20. Ruschitzka F., Taddei S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: first-line agents in cardiovascular protection? // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1996–1998.

21. Shargorodsky M., Leibovitz E., Lubimov L. et al. Prolonged treatment with the AT1 receptor blocker, valsartan, increases small and large artery compliance in uncomplicated essential hyperten-

sion // *Am. J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 15.– P. 1087–1091.

22. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials // *Lancet.*– 2003.– Vol. 362.– P. 1527–1535.

23. Verdecchia P., Beboldi G., Angeli F. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and calcium channel blockers for coronary heart disease and stroke prevention // *Hypertens.*– 2005.– Vol. 46.– P. 386–392.

24. Verma S., Gupta M., Holmes D.T. et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study // *Eur. Heart J.*– 2011.– Vol. 32.– P. 2135–2142.

25. Vittorio T.J., Ahuja K., Kasper M. et al. Comparison of high-versus low-tissue affinity ACE-inhibitor treatment on circulating aldosterone levels in patients with chronic heart failure // *JRAAS.*– 2007.– Vol. 8.– P. 200–204.

26. Zheng Z., Shi H., Jia J., Dong Li et al. A systematic review and meta-analysis of aliskiren and angiotensin receptor blockers in the management of essential hypertension // *JRAAS.*– 2011.– Vol. 12.– P. 102–112.

Надійшла 05.04.2017 р.

Плейотропные эффекты препаратов, угнетающих активность ренин-ангиотензиновой системы, их значимость для клинической практики

Т.Д. Залевская

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

Киевская клиническая больница на железнодорожном транспорте № 2 филиала «Центр охраны здоровья» ПАТ «Украинская железная дорога»

В последние годы широкое распространение в клинической практике приобрели препараты антагонисты ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Основным показанием для их применения остается артериальная гипертензия, хотя во многих крупных клинических исследованиях показано органосберегающее действие этих препаратов. Оно проявляется эффективным предупреждением прогрессирования и даже частичным регрессом поражения органов-мишеней с выраженным кардио-, ангио- и ренопротекторным действием, которое определяется не только их антигипертензивным действием. Это послужило основанием для применения данной группы препаратов у больных с перенесенным инфарктом миокарда, при наличии кардиосклероза и сердечной недостаточности. Многогранность их действия проявляется также способностью нормализовать метаболические сдвиги, особенно нарушения обмена липидов и глюкозы, предупреждать развитие и прогрессирование сахарного диабета 2-го типа и атеросклероза. Проведенный анализ данных современной литературы был посвящен не только описанию эффектов антагонистов ренин-ангиотензиновой системы, но и изложению представлений о механизмах преютропного действия, лежащих в основе терапевтического эффекта этих препаратов.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система, ангиотензинпревращающий фермент, рецепторы ангиотензина, артериальная гипертензия, органосберегающее действие.

Pleiotropic effects of drugs suppressing renin-angiotensin system activity, their importance for clinical practice

T.D. Zalevska

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Kyiv Railway Clinical Hospital N 2 of the Filial Agency of JSC Ukrzaliznytsia «Health Centre», Ukraine

Renin-angiotensin system (RAS) antagonists (angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers) are now widely used in the clinical practice. Though arterial hypertension remains the most important indication for these drugs, many major clinical studies showed their organ protecting properties which are not completely dependent on antihypertensive action. They manifest with effective preventing of progressing and even partial regression of target organ damage with pronounced cardio-, angio- and renoprotective action. This served a basis for usage of RAS antagonists in patients after myocardial infarction, at the presence of cardiosclerosis and heart failure. Multidirected action of these drugs is manifested also by their ability to improve metabolic disturbances, especially changes of lipid and glucose metabolism, by prevention of the development and progression of type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis. Analysis of the contemporary literature is devoted not only to the description of the RAS antagonists effects but also to the mechanisms of their pleiotropic action which are basis for their therapeutic effects.

Key words: renin-angiotensin system, angiotensin-converting enzyme, angiotensin receptors, arterial hypertension, organ protecting action.

УДК 613.84

Электронные системы доставки никотина – технологическое решение проблемы курения или новая угроза здоровью?

Е.А. Кваша, О.В. Срибная

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: электронные системы доставки никотина, электронные сигареты, распространенность, эффективность

Электронные системы доставки никотина (ЭСДН), в том числе электронные сигареты (ЭС), последние несколько лет являются предметом обсуждения и активных дискуссий исследователей, экспертов общественного здравоохранения и международных организаций, связанных с борьбой против табака. Причины этого не только в неоднозначности мнений о преимуществах и недостатках, пользе и вреде для здоровья использования ЭСДН, но и в опасениях возникновения потенциальной угрозы достигнутым успехам в антитабачной борьбе во многих странах [1, 9, 34, 38]. При этом количество пользователей ЭС и вапоризаторов во всем мире постоянно увеличивается [4, 9, 11, 16, 47]. Так, согласно опубликованным данным, распространенность курения ЭС в 27 странах Евросоюза увеличилась с 7,2 до 11,6 % в период 2012 – 2014 гг. [44]. Опросы, проведенные в США, показали, что среди лиц старше 18 лет от 3,7 до 4,9 % пользуются ЭСДН, в Великобритании – 4,0 % [6, 41, 47]. Курили в прошлом или курят ЭС в настоящее время 8,5 % взрослых жителей Канады [36]. Несмотря на то, что в большинстве исследований в качестве основных пользователей указываются курящие в настоящее время или курившие в прошлом [5, 6, 30, 34, 44], существуют данные, подтверждающие опасения о привлечении к курению ЭС ранее никогда не куривших подростков и молодых людей [36]. Так, опросы студентов Венгрии и Франции показали,

что от 17,2 до 45,8 % лиц, никогда не куривших традиционные табачные изделия, экспериментировали с ЭСДН [29, 42]. По данным P. Hajek и соавторов [15], количество таких людей среди населения разных стран колеблется от 0,1 до 3,8 %. Вызывают тревогу результаты National Youth Tobacco Survey, опубликованные в 2016 г. Согласно данным этого исследования, потребление ЭС среди студентов высших школ в США за три года (2011–2014) увеличилось примерно на 800 % [17]. Активный маркетинг и реклама ЭС как безопасных для пользователей продуктов приводит к осведомленности населения об этих изделиях и росту их популярности. Так, в США 95 % интервьюированных лиц верят, что ЭСДН менее вредны для здоровья, чем традиционные сигареты; 93 % рассматривают их как более дешевую альтернативу курения, от 76 до 88 % указывают на возможность использования ЭС в местах, где курение законодательно запрещено, и 73 % считают их модным трендом [17]. Изучение мотивации обращения к ЭСДН свидетельствует о том, что большинство пользователей выбрали эти устройства с целью отказа от курения (57–97 %), снижения его интенсивности (58–92 %), уменьшения риска для здоровья, обусловленного курением (52 %), для купирования синдрома отмены и рецидива курения (по 77 %) [37, 39, 44, 45, 47]. При этом необходимо учитывать, что возраст, уровень образования и доходов, статус курения опрашиваемых суще-

Срибна Ольга Володимирівна, к. мед. н., наук. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: sribnaya_olga@ukr.net

ственно влияют как на отношение к ЭС, так и на вероятность их использования.

Современная версия ЭС была изобретена в 2003 г. китайским фармацевтом Hon Lik, запатентована в 2007 г. и впоследствии представлена на мировом рынке. В настоящее время существует 466 брендов ЭС разного дизайна [49]. Большинство из разработанных ранее моделей напоминают традиционные табачные изделия или авторучки, современные модели более объемны и не всегда похожи на сигареты [17]. Несмотря на различия инженерных конструкций, принципиальным отличием всех ЭСДН является то, что в отличие от обычных табачных изделий, их пользователи вдыхают не сигаретный дым, а аэрозоль, содержащий никотин, ароматизаторы и растворители (чаще всего глицерин и пропиленгликоль в разных пропорциях). Растворы большинства конструкций ЭС содержатся в съёмных картриджах определенного объема и различаются по содержанию никотина и ароматизирующих веществ. Существуют безникотиновые ЭС. Однако, как показывают результаты многочисленных исследований, большинство пользователей отдадут предпочтение ЭСДН, содержащим никотин [23, 30, 34, 45]. Известно, что никотин – это вещество, способное вызывать выраженную табачную (никотиновую) зависимость из-за оказываемого им психоактивного действия. Его величина тесно коррелирует с концентрацией никотина в плазме крови [16]. Производители сообщают, что содержание никотина в картриджах составляет 6, 12, 18, 24 мг/мл, это соответствует восприятию сигарет с содержанием никотина 0,1–0,3; 0,3–0,5; 0,5–0,7 и 0,7–1,0 мг. Самой высокой известной концентрацией является 36 мг/мл никотина. Такую жидкость вместе с другими ингредиентами чаще используют для самостоятельного приготовления раствора («самозамес»), при использовании которого содержание никотина становится неконтролируемым. Кроме того, в исследованиях последних лет показано, что во многих брендах реальное количество никотина может существенно отличаться от заявленного производителями. Так, по данным M.L. Gonewicz и соавторов, в устройствах пятнадцати наиболее популярных производителей концентрация никотина в аэрозоле составляла 0,5–15,4 мг на 300 затяжек, что соответствовало содержанию этого вещества в картридже от 21 до 85 % [11]. По данным анализа, выполненного

в Греции, в 263 образцах жидкости для ЭС различий между реальным и заявленным содержанием никотина не выявлено [19]. Использование двух параллельных методов – жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии позволило выявить среди 27 образцов картриджей с концентрацией никотина от 6 до 22 мг/мл 18 экземпляров с диапазоном отклонений от 45 до 131 % [27].

Изначально ЭСДН позиционировались как безопасный способ доставки никотина, имеющий преимущество перед уже существующими аналогами (например, препаратами никотинзаместительной терапии) вследствие поддержки сенсорных и поведенческих стимулов, что позволяет справляться с не менее сильной психологической зависимостью и придает процессу отказа от курения ступенчатый характер [7, 8, 16]. Если рассматривать гаджеты как средство отказа от курения, то соответствие концентрации никотина в картридже, указанной на упаковке важно, не только для предотвращения потенциальной угрозы передозировки, интоксикации и формирования/усиления зависимости у начинающих пользователей. Во избежание синдрома отмены и уменьшения никотиновой жажды ЭС должна обеспечивать адекватное поступление никотина. По мнению части исследователей, превышение концентрации никотина в некоторых жидкостях не делает их более опасными для потребителя при условии правильного использования ЭС [26], а вот его недостаточное количество может провоцировать появление синдрома отмены у заядлых курильщиков и неудовлетворенность пользователей. В этом аспекте интересны результаты исследования по оценке эффективности доставки никотина ЭС последнего поколения у опытных пользователей устройств и новичков, опубликованные в 2015 г. K. Farsalinos и соавторами [10]. Участникам было предложено сделать 10 затяжек в течение 5 мин и следующие 60 мин курить по усмотрению. В исследовании использовали жидкость с концентрацией никотина 18 мг/мл. Забор крови осуществляли перед началом эксперимента, через 5 мин и каждые 15 мин в течение часа. При отсутствии различий в содержании никотина в крови на старте в ходе исследования этот показатель у новичков оказался существенно ниже (на 5-й минуте на 46 %, в течение 60 мин – на 43–54 %), чем у опытных пользователей. При примерно одинаковом количестве затяжек в

обеих группах их средняя продолжительность у вайперов была больше (3,5 с), чем у новичков (2,3 с). Надо отметить, что даже у опытных пользователей ЭС концентрация никотина в крови после 10 затяжек была меньше, чем при выкуривании 1 сигареты. В обсуждении полученных результатов авторы подчеркивают, что даже современные ЭСДН, позиционируемые как эффективные способы доставки никотина, значительно уступают традиционным сигаретам по скорости адсорбции и концентрации никотина. По их мнению, в этом одна из причин двойного использования гаджетов (сочетанное курение ЭС и табачной продукции) и возврат к традиционному курению части лиц, которые пробовали ЭС. Позицию авторов о необходимости обязательного разъяснения новичкам отличий стереотипов курения обычных и электронных сигарет с целью повышения эффективности доставки никотина поддерживают итальянские ученые [26]. Проведенное ими пилотное исследование, включающее программу обучения начинающих пользователей в сочетании с контролем метаболитов никотина и уровня СО, продемонстрировало низкий отказ от ЭС (76,5 % остались пользователями ЭС через 8 мес), отсутствие табачной абстиненции и симптомов передозировки и значительное уменьшение биомаркеров курения.

Эффективность ЭСДН является одним из краеугольных камней постоянных споров и дискуссий между сторонниками и противниками их использования в качестве лечебного средства. Каждая из сторон не доверяет результатам и выводам другой, упрекая в наличии конфликта интересов [29].

Отказ от курения рассматривается как один из наиболее эффективных способов улучшения здоровья населения. Не вызывает сомнения, что максимальную пользу для здоровья приносит полный отказ от курения. В докладе главного хирурга США высказывается опасение, что переход на ЭСДН для значительного числа курильщиков обернется двойным использованием электронных и обычных сигарет, а не прекращением курения, что окажет значительно меньший эффект на общую выживаемость [43]. Экспертами ВОЗ признается, что среди курящего населения существует определенная доля лиц, которые: а) не хотят отказаться от курения, несмотря на очевидные для них неблагоприятные последствия курения; б) не хотят использо-

вать утвержденные медикаментозные препараты для прекращения курения; в) не смогли преодолеть тягу к никотину даже после медикаментозной терапии. Использование надлежащим образом регулируемых ЭСДН в этой когорте может сыграть определенную роль в оказании помощи в попытках бросить курить [13]. В докладе ВОЗ «Электронные системы доставки никотина и электронные системы доставки продуктов, не являющихся никотином» (2016) указывается: «Если значительное большинство курильщиков табака, которые не могут или не хотят отказаться от курения, перейдут на какой-либо из альтернативных источников доставки никотина, представляющих меньше опасностей для здоровья, и в конечном счете откажутся от его употребления, это будет существенным достижением в области здравоохранения» [2].

Известно, что все последствия курения для здоровья носят не всегда линейный, но дозозависимый характер. В связи с этим даже двойное использование (при условии уменьшения интенсивности курения традиционных сигарет не менее чем на 50 %) рассматривается многими международными экспертами как реалистическая и обоснованная стратегия снижения вреда для здоровья [3, 11, 15, 16, 20, 24, 32].

Несмотря на то, что в различных поисковых системах (PubMed, MEDLINE, Scopus, ISI Web of Science, Cochrane Library и др.) можно найти около 3000 когортных, перекрестных, лонгитудинальных, сравнительных исследований, систематических обзоров и метаанализов, посвященных эффективности ЭСДН, – крупных рандомизированных контролируемых исследований всего два [40]. Так, в исследовании ECLAT 300 пациентов, не мотивированных на отказ от курения, были разделены на три равные (по 100 участников) группы. В первой пользователи ЭС на протяжении 12 нед получали картриджи, содержащие 7,2 мг/мл никотина, во второй – первые 6 нед получали картриджи, содержащие 7,2 мг/мл никотина, а последующие 6 недель – 5,4 мг/мл никотина. Третья группа все 12 нед пользовалась картриджами без никотина. Исследование включало проспективное наблюдение в течение 12 мес с оценкой количества выкуриваемых в день сигарет и определением уровня СО как маркера курения. При отсутствии существенных межгрупповых различий снижение интенсивности было документировано у 22,3 % через 12 нед и у 10,3 %

через 52 нед. Полное воздержание от курения сигарет – соответственно у 10,7 и 8,7 % [8]. Примерно такие же результаты получены в сходном по дизайну, но более крупном (657 курящих) исследовании, выполненном в Новой Зеландии. Три группы в количественном соотношении 4 : 4 : 1 использовали ЭС с содержанием никотина 16 мг/мл, трансдермальные пластыри (21 мг никотина) и плацебо ЭС (без никотина). Валидизированный отказ от курения в течение 6 мес составил в каждой из групп соответственно 7,3; 5,8 и 4,11 % [7]. К. Adriens и соавторы провели оценку изменения интенсивности курения и аддиктивного влечения в течение 8 мес у 48 не мотивированных на отказ от курения пациентов. Через 2 мес от начала исследования среди пользователей ЭС 34 % отказались от курения, в то время как в контрольной группе курильщиков таковых не было. Перевод лиц контрольной группы на использование ЭС привел к тому, что в конце 8-месячного исследования уровень отказа для обеих групп составил 21 %, а в сочетании со значимым сокращением количества выкуриваемых сигарет успеха добились 44 % участников [3].

Данные крупного лонгитудинального исследования свидетельствуют о том, что ежедневное использование ЭС в 6 раз повышает вероятность бросить курить по сравнению с нерегулярными пользователями или лицами, не пробовавшими эти устройства [5]. По мнению L. Biener и J.L. Hargraves, регулярное использование в течение 1 мес ЭСДН имеет сильную ассоциативную связь с отказом от курения. Y.L. Zhang и соавторы провели опрос 2028 активных курильщиков США в 2012 г. и повторно в 2014 г. Оказалось, что у длительных пользователей ЭС отмечается не только большее количество попыток отказа от курения по сравнению с непродолжительными пользователями или теми, кто не пытался перейти на ЭСДН (соответственно 72,6; 53,8 и 45,5 %), но и более высокий уровень прекращения курения (соответственно 42,4; 14,2 и 15,6 %) [43]. Авторы более раннего примерно аналогичного по дизайну исследования, проведенного в США (2454 курильщика, опрошенных в 2010 г. и повторно в 2011 г.), пришли к выводу о неэффективности использования ЭС 1-го поколения для отказа от курения и уменьшения его интенсивности даже среди лиц, выкуривающих более 15 сигарет в день [40].

Об эффективном влиянии использования ЭС на уменьшение интенсивности курения у немотивированных на отказ пациентов указывается и в когортных проспективных исследованиях R. Polosa и соавторов [31, 32, 33].

В статье M.A. Orellana-Barríos и соавторов подчеркивается, что, несмотря на разброс данных, широкий доверительный интервал результатов и разные по продолжительности сроки наблюдения (6–18 мес), средняя комбинированная частота абстиненции по данным исследований последних лет составляет 29,1 % [43]. Согласно расчетам, при росте распространенности использования ЭС в Англии на 1 %, степень успеха попыток отказа увеличивается на 0,098 % [4].

Исходя из текущего использования ЭС и консервативного допущения их меньшего вреда для здоровья, D.T. Levy и соавторы построили модель, согласно которой среди поколения, рожденного в США в 1997 г., прогнозируется снижение потерянных лет жизни и уменьшение смертности, связанной с курением, соответственно на 20 и 21 % [21].

По данным K. Farsalinos, переход на ЭСДН части курящих жителей Евросоюза способствовал тому, что 6,1 млн полностью отказались от табака, а 9,2 млн – сократили количество сигарет [11].

Согласно результатам других исследований, курение ЭС не является значимым фактором для прекращения потребления табачной продукции [14], двойное использование не улучшает вероятность отказа от курения или ЭС [22] и использование ЭС отрицательно связано с последующим воздержанием [20]. Ряд авторов систематических обзоров и метаанализов также занимают достаточно жесткую позицию, считая, что имеющиеся на сегодняшний день данные не убедительны, включенные в анализ исследования – плохо организованы, результаты многих из них не валидны, не достоверны и имеют широкий доверительный интервал [17, 18, 24, 35]. По мнению S. Kalkhoran и S.A. Glanz, анализ данных 20 исследований свидетельствует о том, что коэффициенты отказа от курения среди пользователей ЭС на 28 % ниже, чем у тех, кто их не использовал [18].

Нельзя не согласиться с мнением некоторых аналитиков, что в основе такой полярности взглядов в оценке эффективности ЭС лежит терапевтическая парадигма, которой

придерживается исследователь, – стратегия нулевого или сниженного риска [1, 29]. Нельзя также не учитывать – ЭСДН какого поколения изучались, содержание никотина в картриджах, сроки наблюдения и, главное, насколько мотивированы были пациенты на полный отказ от курения (во многих исследованиях это не указывается) – факторы, которые оказывают существенное влияние на конечный результат [10, 16, 24].

Необходимо подчеркнуть, что как противники, так и сторонники большинства обзоров и метаанализов едины в одном: а) необходимо больше крупномасштабных рандомизированных исследований, посвященных оценке влияния ЭСДН последних поколений как на отказ от курения, так и на уменьшение вреда; б) краткосрочное использование ЭС не вызывает клинически значимых побочных эффектов, а отмеченные у примерно 30 % пользователей раздражение слизистой рта, першение в горле, ирритация глаз проходят самостоятельно; в) запретить выкладку ЭС в розничных магазинах и продажу их несовершеннолетним; г) использование ЭС должно регламентироваться законодательно.

Проблема использования ЭСДН среди населения не ограничивается только их эффективностью. Компоненты аэрозоля, их влияние на органы и системы курящего и окружающих людей вызывают не менее острую полемику среди международных экспертов и исследователей, но это тема отдельного обзора.

Конфликта интересов нет.

Оба автора являются членами мультидисциплинарной рабочей группы Государственного экспертного центра Министерства здравоохранения Украины по пересмотру и обновлению медико-технологических документов, касающихся стандартизации медицинской помощи по теме «Медична допомога при тютюнозалежності».

Е.К. разработала проект, провела основную методологическую работу по сбору материала, его систематизации и изложению.

О.С. осуществила критический обзор материала по содержанию, рецензирование материалов.

Литература

1. Менделевич В.Д. Польза и вред электронных сигарет сквозь призму разных терапевтических методологий // Вестник современной клинической медицины.– 2015.– № 8 (2).– С. 61–73.
2. Электронные системы доставки никотина и электронные системы доставки продуктов, не являющихся никотином. Доклад ВОЗ // [http:// who.int/tobacco/industry/product_regulation/electronic-cigarettes-report-cop7/en/index.html](http://who.int/tobacco/industry/product_regulation/electronic-cigarettes-report-cop7/en/index.html).
3. Adriaens K., Van Gucht D., Declerck P., Baeyens F. Effectiveness of the electronic cigarette: An eight-week Flemish study with six-month follow-up on smoking reduction, craving and experienced benefits and complaints // Int. J. Environ. Res. Public. Health.– 2014.– Vol. 11, N 11.– P. 11220–11248. doi: 10.3390/ijerph111111220.
4. Beard E., West R., Michie S., Brown J. Association between electronic cigarette use and changes in quit attempts, success of quit attempts, use of smoking cessation pharmacotherapy, and use of stop smoking services in England: time series analysis of population trends // BMJ.– 2016.– Vol. 354.– P. i4645 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i4645>.
5. Biener L., Hargraves J.L. A longitudinal study of electronic cigarette use among a population-based sample of adult smokers: association with smoking cessation and motivation to quit // Nicotine Tob Res.– 2015.– Vol. 17 (2).– P. 127–133. doi: 10.1093/ntr/ntu200.
6. Brown J., West R., Beard E. et al. Prevalence and characteristics of e-cigarette users in Great Britain: findings from a general population survey of smokers // Addictive Behaviours.– 2014.– Vol. 39 (6).– P. 1120–1125. 10.1016/j.addbeh.2014.03.009.
7. Bullen C., Howe C., Laugesen M. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial // Lancet.– 2013.– Vol. 382 (9905).– P. 1629–1637. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5.
8. Caponnetto P., Campagna D., Cibella F. Efficiency and Safety of an eCigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study // PLoS One.– 2013.– Vol. 8 (6).– P. e66317. doi: 10.1371/journal.pone.0066317.
9. Fairchild A.L., Bayer R., Colgrove J. The Renormalization of Smoking? E-Cigarettes and the Tobacco «Endgame» // New Engl. J. Med.– 2014.– Vol. 370.– P. 293–295. doi: 10.1056/NEJMp1313940.
10. Farsalinos K.E., Spyrou A., Stefanopoulos C. et al. Nicotine absorption from electronic cigarette use: comparison between experienced consumers (vapers) and naïve users (smokers) // Sci Rep.– 2015.– Vol. 5.– P. 11269. doi: 10.1038/srep11269.
11. Farsalinos K.E., Poulas K., Voudris V., Le Houezec J. Electronic cigarette use in the European Union: analysis of a representative sample of 27 460 Europeans from 28 countries // Addiction.– 2016.– Vol. 111 (11).– P. 2032–2040. doi: 10.1111/add.13506.
12. Goniewicz M.L., Hajek P., McRobbie H. Nicotine content of electronic cigarettes, its release in vapour and its consistency across batches: regulatory implications // Addiction.– 2014.– Vol. 109 (3).– P. 500–507. doi: 10.1111/add.12410.
13. Grana R., Benowitz N., Glantz S.A. E-cigarettes: a scientific review // Circulation.– 2014.– Vol. 129 (19).– P. 1972–1986. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.007667.
14. Grana R.A., Popova L., Ling P.M. A longitudinal analysis of electronic cigarette use and smoking cessation // JAMA Intern. Med.– 2014.– Vol. 174 (5).– P. 812–813. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.187.
15. Hajek P., McRobbie H., Bullen C. E-cigarettes and smoking cessation // Lancet Respir Med.– 2016.– Vol. 4(6).– P. e23. doi: 10.1016/S2213-2600(16)30024-8.

16. Ioakeimidis N., Vlachopoulos C., Tousoulis D. Efficacy and Safety of Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Critical Approach // *Hellenic J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 57 (1).– P. 1–6.
17. Kaisar M.A., Prasad S., Liles T., Cucullo L. A decade of e-cigarettes: limited research & unresolved safety concerns // *Toxicology.*– 2016.– Vol. 365.– P. 67–75. doi.org/10.1016/j.tox.2016.07.020 [Epub ahead of print].
18. Kalkhoran S., Glantz S.A. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Respiratory Medicine.*– 2016.– Vol. 4 (2).– P. 116–128. doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00521-4.
19. Kavvalakis M.P., Stivaktakis P.D., Tzatzarakis M.N. et al. Multicomponent analysis of replacement liquids of electronic cigarettes using chromatographic techniques // *J. Anal. Toxicol.*– 2015.– Vol. 39 (4).– P. 262–269. doi: 10.1093/jat/bkv002.
20. Lechner W.V., Meier E., Wiener J.L. et al. The comparative efficacy of first-versus second-generation electronic cigarettes in reducing symptoms of nicotine withdrawal // *Addiction.*– 2015.– Vol. 110 (5).– P. 862–867. doi: 10.1111/add.12870.
21. Levy D.T., Borland R., Villanti A.C. et al. The Application of a Decision-Theoretic Model to Estimate the Public Health Impact of Vaporized Nicotine Product Initiation in the United States // *Nicotine Tob. Res.*– 2016. doi: 10.1093/ntr/ntw158
22. Manzoli L., Flacco M.E., Sharma G. et al. Cohort study of electronic cigarette use: effectiveness and safety at 24 months // *Tob. Control.*– 2016. http://dx.doi.org/10.1136/tobaccocontrol-2015-052822.
23. O'Connell G., Graff D.W., D'Ruiz C.D. Reductions in biomarkers of exposure (BoE) to harmful or potentially harmful constituents (HPHCs) following partial or complete substitution of cigarettes with electronic cigarettes in adult smokers // *Toxicol. Mech. Methods.*– 2016.– Vol. 26 (6).– P. 443–454. doi: 10.1080/15376516.2016.1196282.
24. Orellana-Barrios M.A., Payne D., Medrano-Juarez R.M. et al. Electronic cigarettes for smoking cessation // *Am. J. Med. Sci.*– 2016.– Vol. 352 (4).– P. 420–426. doi: 10.1016/j.amjms.2016.07.013.
25. Orr K.K., Asal N.J. Efficacy of electronic cigarettes for smoking cessation // *Ann. Pharmacother.*– 2014.– Vol. 48 (11).– P. 1502–1506. doi: 10.1177/1060028014547076.
26. Pacifici R., Pichini S., Graziano S. et al. Successful Nicotine Intake in Medical Assisted Use of E-Cigarettes: A Pilot Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.*– 2015.– Vol. 12 (7).– P. 7638–7646. doi: 10.3390/ijerph120707638
27. Peace M.R., Baird T.R., Smith N. et al. Concentration of Nicotine and Glycols in 27 Electronic Cigarette Formulation // *J. Anal. Toxicol.*– 2016.– Vol. 40 (6).– P. 403–407. doi: 10.1093/jat/bkw037.
28. Penzes M., Foley K.L., Balazs P., Urban R. Intention to Experiment With E-Cigarettes in a Cross-Sectional Survey of Undergraduate University Students in Hungary // *Subst Use Misuse.*– 2016.– Vol. 51 (9).– P. 1083–1092. doi: 10.3109/10826084.2016.1160116.
29. Pisinger C., Dossing M. A systematic review of health effects of electronic cigarettes // *PrevMed.*– 2014.– Vol. 69.– P. 248–260. doi: 10.1016/j.ypmed.2014.10.009.
30. Pokhrel P., Herzog T.A. Reasons for quitting cigarette smoking and electronic cigarette use for cessation help // *Psychol. Addict. Behav.*– 2015.– Vol. 29 (1).– P. 114–121. doi: 10.1037/adb0000025.
31. Polosa R., Caponnetto P., Morjaria J.B. et al. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study // *BMC Public Health.*– 2011.– Vol. 11.– P. 786. doi: 10.1186/1471-2458-11-786.
32. Polosa R., Caponnetto P., Maglia M. et al. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. *BMC // Public Health.*– 2014.– Vol. 14.– P. 1159. doi: 10.1186/1471-2458-14-1159
33. Polosa R., Caponnetto P., Cibella F., Le-Houezec J. Quit and smoking reduction rates in vape shop consumers: a prospective 12-month survey // *Int. J. Environ. Res. Public Health.*– 2015.– Vol. 12 (4).– P. 3428–3438. doi: 10.3390/ijerph120403428.
34. Protano C., di Milia L.M., Orsi G.B., Vitali M. Electronic cigarette: A threat or an opportunity for public health? State of the art and future perspectives // *Clin. Ter.*– 2015.– Vol. 166.– P. 32–37. doi: 10.7417/CT.2015.1799
35. Rahman M.A., Hann N., Wilson A. et al. E-Cigarettes and Smoking Cessation: Evidence from a Systematic Review and Meta-Analysis // *PLoS One.*– 2015.– Vol. 10 (3).– P. e0122–544. doi: 10.1371/journal.pone.0122544
36. Reid J.L., Rynard V.L., Czoli C.D., Hammond D. Who is using e-cigarettes in Canada? Nationally representative data on the prevalence of e-cigarette use among Canadians // *Prev. Med.*– 2015.– Vol. 81.– P. 180–183. doi: 10.1016/j.ypmed.2015.08.019.
37. Rutten L.J., Blake K.D., Agunwamba A.A. et al. Use of E-Cigarettes Among Current Smokers: Associations Among Reasons for Use, Quit Intentions, and Current Tobacco Use // *Nicotine Tob Res.*– 2015.– Vol. 17 (10).– P. 1228–1234. doi: 10.1093/ntr/ntv003.
38. Shantakumari N., Muttappallymyalil J., John L.J., Sreedharan J. Cigarette Alternatives: Are the Safe? // *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.*– 2015.– Vol. 16 (8).– P. 3587–3590. doi: http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.8.3587.
39. Sherratt F.C., Newson L., Marcus M.W. et al. Perceptions towards electronic cigarettes for smoking cessation among Stop Smoking Service users // *Brit. J. Health Psych.*– 2016.– Vol. 21 (2).– P. 421–433. doi: 10.1111/bjhp.12177.
40. Shi Y., Pierce J.P., White M. et al. E-cigarette use and smoking reduction or cessation in the 2010/2011 TUS-CPS longitudinal cohort // *BMC Public Health.*– 2016.– Vol. 16.– P. 1105. doi: 10.1186/s12889-016-3770-x.
41. Syamlal G., Jamal A., King B.A., Mazurek J.M. Electronic Cigarette Use Among Working Adults – United States, 2014 // *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*– 2016.– Vol. 65 (22).– P. 557–561. doi: 10.15585/mmwr.mm6522a1.
42. Tavolacci M.P., Vasiliu A., Romo L. et al. Patterns of electronic cigarette use in current and ever users among college students in France: a cross-sectional study // *BMJ Open.*– 2016.– Vol. 6 (5).– P. e011–344. doi: 10.1136/bmjopen-2016-011344.
43. The Health Consequences of Smoking – 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
44. Tomaszefski A. The perceived effects of electronic cigarettes on health by adult users: A state of the science systematic literature review // *J. Am. Assoc. Nurse. Pract.*– 2016.– Vol. 28 (9).– P. 510–515. doi: 10.1002/2327-6924.12358.
45. Volesky K.D., Maki A., Scherf C. et al. Characteristics of e-cigarette users and their perceptions of the benefits, harms and risks of e-cigarette use: survey results from a convenience sample in Ottawa, Canada // *Health Promot. Chronic. Dis. Prev. Can.*– 2016.– Vol. 36 (7).– P. 130–138.
46. Walele T., Sharma G., Savioz R. et al. A randomised, crossover study on an electronic vapour product, a nicotine inhalator and a conventional cigarette. Part A: Pharmacokinetics // *Regulatory Toxicology and Pharmacology.*– 2016.– Vol. 74.– P. 187–192. doi.org/10.1016/j.yrtph.2015.12.003.
47. Weaver S.R., Majeed B.A., Pechacek T.F. et al. Use of electronic nicotine delivery systems and other tobacco products among USA adults, 2014: results from a national survey // *Int. J. Public. Health.*– 2016.– Vol. 61.– P. 177–188. doi: 10.1007/s00038-015-0761-0.
48. Zawertailo L., Pavlov D., Ivanova A. et al. Concurrent E-cigarette use during tobacco dependence treatment in primary care settings: association with smoking cessation at three and six months // *Nicotine Tob. Res.*– 2016. doi: 10.1093/ntr/ntw218.
49. Zhu S.H., Sun J.Y., Bonnevie E. et al. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: Implications for product regulation // *Tob. Control.*– 2014.– Vol. 23.– P. iii3–iii9. doi:10.1136/tobaccocontrol-2014-051670.

Електронні системи доставки нікотину – технологічне вирішення проблеми куріння чи нова загроза здоров'ю?

О.О. Кваша, О.В. Срібна

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

На основі аналізу джерел літератури за 2012–2016 рр. наведено дані щодо поширеності куріння, частоти використання електронних систем доставки нікотину (ЕСДН) у країнах Євросоюзу, США та Канаді. Представлено характеристики ЕСДН, розглянуто можливості застосування цих приладів. Систематизовано результати оглядів та метааналізів, проведених з метою визначення ефективності застосування ЕСДН як засобів відмови від куріння. Розглянуто проблему поєднаного використання ЕСДН та тютюнової продукції. При постійному зростанні у всьому світі кількості користувачів електронних сигарет та вапоризаторів не сформульовано чітких рекомендацій щодо переваг та недоліків, користі та шкоди для здоров'я використання ЕСДН, тому представлений огляд літератури є досить актуальним.

Ключові слова: електронні системи доставки нікотину, електронні сигарети, поширеність, ефективність.

Electronic nicotine delivery system – a technological solution problem of smoking or a new threat to the health?

O.O. Kvasha, O.V. Sribna

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

The article reviews literature data regarding electronic nicotine delivery systems (ENDS) during 2012–2016. The data of smoking prevalence, frequency of use ENDS in the EU countries, USA and Canada are provided in the article on the basis of 50 sources. The characteristics of ENDS and their usage are presented too. The results of the systematic reviews and meta-analyses aiming to study the effectiveness of ENDS in order to stop smoking have been analyzed. The problem of the combined usage of ENDS and tobacco products is discussed in the review. This literature review is very important nowadays as there is no definite opinion about advantages and disadvantages, benefits and danger to health using ENDS.

Key words: electronic nicotine delivery systems, e-cigarettes, prevalence, effectiveness.

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 пові-

домляє 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 анонсів.

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 KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 26.06.2017 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 9

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