

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



5/2017

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. Яблучанський (Харків)

Редакція журналу

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

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

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

www.ukrcardio.org

Видавець

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження / Original articles

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

К.М. Амосова, Н.В. Шишкіна, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, І.Ю. Кацитадзе, С.М. Дубинська

Мета – оцінити й порівняти зв'язок брахіального та центрального артеріального тиску (АТ), показників відображення і швидкості пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з різними типами серцевої недостатності (СН) – зі збереженою або зниженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка – порівняно з хворими неускладненою артеріальною гіпертензією (АГ). У дослідження методом випадок – контроль залучили 75 осіб віком у середньому (57,6±10,7) року. Сформували три групи, зіставні за віком, співвідношенням статей, брахіальним систолічним АТ, підвищення якого відповідало АГ 1–2-го ступеня: 25 хворих з неускладненою АГ без СН (1-ша група), 25 пацієнтів з СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (2-га група), 25 хворих із СН з ФВ ЛШ 30–49% (3-тя група). Хворим проведено загальноклінічне, лабораторне обстеження та визначення NT-proBNP, вимірювання брахіального АТ, аналіз пульсової хвилі шляхом апінаційної тонометрії та визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), доплерехокардіографію, оцінено показники шлуночково-артеріальної взаємодії (Ea, Ees та Ea/Ees). Пацієнти із СН обох груп відрізнялися від пацієнтів з неускладненою АГ більшим індексом об'єму лівого передсердя, відношенням E/e' та меншими e', a', ФВ ЛШ (всі P<0,05–0,01). Пацієнти обох груп із СН були зіставними між собою за величиною e' та E/e'. Обидві групи пацієнтів з СН відрізнялися від пацієнтів з неускладненою АГ нижчими середнім брахіальним АТ, брахіальним та центральним діастолічним АТ та вищим пульсовим АТ (P<0,05). Пацієнти з СН і ФВ ЛШ < 50%, порівняно з хворими із СН зі збереженою ФВ ЛШ мали вищу частоту скорочень серця, в той час як усі показники брахіального й центрального АТ статистично значуще не відрізнялися. У пацієнтів із СН та ФВ ЛШ > 50% порівняно з хворими з неускладненою АГ встановлено вищий тиск аугментації, ШППХ та нижчу ампліфікацію пульсового тиску (усі P<0,05), за відсутності різниці щодо індексу аугментації. Пацієнти з СН і ФВ ЛШ < 50% відрізнялися від осіб без СН зниженням тиску аугментації, зменшенням індексу аугментації (усі P<0,01) за відсутності відмінностей щодо ампліфікації пульсового тиску та ШППХ, що відрізняло їх від пацієнтів із СН із ФВ ЛШ > 50%. Групи пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ та АГ були зіставні за величинами Ea, Ees та Ea/Ees. Водночас у пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ виявлено більший показник Ea/Ees за рахунок зниження Ees порівняно з хворими інших двох груп (усі P<0,01).

Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками

І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Є.Ю. Тітов, Ю.М. Сіренко

Мета – вивчити пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією (ІЛАГ) з різними функціональними можливостями та кінцевими точками. Обстежено 152 пацієнтів яких розділили на чотири групи: 45 хворих на ІЛАГ; 40 хворих на ЛАГ, асоційовану з природженими вадами серця; 32 пацієнти з гіпертонічною хворобою та 35 здорових осіб, які становили контрольну групу. Вимірювали швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового та еластичного типів, серцево-гомільковий судинний індекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). У пацієнтів зі зниженими (дистанція < 330 м за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою) функціональними можливостями порівняно з пацієнтами зі збереженими (дистанція > 330 м за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою) функціональними можливостями показник жорсткості артерій CAVI був статистично значуще вищим: рівень з правого боку становив 8,18±0,27 проти 7,02±0,23 (P<0,005); з лівого боку – 8,43±0,30 проти 7,07±0,21 (P<0,005). При порівнянні результатів вимірювання CAVI у пацієнтів з ІЛАГ зі зниженими функціональними можливостями та в пацієнтів з ГХ він виявився вищим у хворих з ІЛАГ: з правого боку – 8,18±0,27 проти 7,53±0,21 (P<0,08) та з лівого боку – 8,43±0,30 проти 7,39±0,20 (P<0,006). Показник CAVI у пацієнтів, які померли за період спостереження, був статистично значуще вищим порівняно з результатами хворих, які вижили: з правого боку – 8,60±0,42 проти 7,01±0,20 (P<0,001); з лівого боку – 8,53±0,46 проти 7,03±0,17 (P<0,001). Таким чином, додатково до всіх відомих показників ризику виникнення ускладнень та смерті протягом 1 року в пацієнтів з ІЛАГ можна використовувати неінвазивний метод дослідження – визначення індексу CAVI як індикатора ураження артерій великого кола кровообігу.

14 Parameters of arterial stiffness, wave reflection and ventricular-vascular coupling in patients with hypertension and heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

K.M. Amosova, N.V. Shyshkina, Yu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyi, I.Yu. Katsitadze, S.M. Dubynska

22 Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints

I.O. Zhyvylo, G.D. Radchenko, Ye.Yu. Titov, Yu.M. Sirenko

Чинники, що асоціюються зі зміною прихильності пацієнта до антигіпертензивного лікування

Т.Г. Слащева, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сиренко, І.М. Марцовенко

29 Factors associated with patient's compliance to anti-hypertensive treatment

T.G. Siascheva, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko, I.M. Martsovenko

Мета – оцінити чинники, пов'язані з прихильністю хворого до лікування та її змінами під впливом призначеної антигіпертензивної терапії, які допоможуть оптимізувати режим терапії та поліпшити якість надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією (АГ). У дослідження залучили 10 158 пацієнтів із 62 міст України та 531 лікаря, які на свій розсуд призначали хворим з АГ антигіпертензивні препарати переважно вітчизняного виробництва в дозах, які вони вважали за потрібне. Пацієнт протягом 3 міс робив 4 візити до лікаря. На кожному візиті вимірювали офісний артеріальний тиск (АТ) та частоту скорочень серця. На початку та наприкінці дослідження також проводили електрокардіографію, визначали прихильність хворих до лікування за допомогою анкети. Низьку прихильність до лікування (приймають менше 50 % призначених ліків) відзначено у 43,2 % пацієнтів. Чинниками, що асоціювалися з низькою прихильністю, були: старший вік, наявність ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда та інсульту, серцевої недостатності, спосіб життя (більший індекс маси тіла, куріння, зловживання алкоголем, низька фізична активність, нечасте вживання свіжих овочів, зловживання сіллю), низький рівень освіти та відсутність постійної роботи. Прихильність хворих до лікування була тісно пов'язана з рівнем АТ як на початку дослідження, так і на етапах лікування. Пацієнти з високою прихильністю мали нижчий рівень систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ на всіх етапах лікування, ніж хворі з помірною та низькою прихильністю. Серед пацієнтів з початковою високою прихильністю до лікування цільового рівня АТ не досягнуто лише в 33,5 % хворих, що було статистично значущо менше, ніж у групах з початковою помірною (39,9 %; $P < 0,001$) та початковою низькою прихильністю (47,6 %; $P < 0,001$). У 61,7 % хворих під впливом лікування спостерігали поліпшення прихильності до лікування. Незалежними чинниками, пов'язаними з прихильністю наприкінці дослідження, були вік пацієнта ($\beta = -0,024$; $P = 0,018$), початкова прихильність ($\beta = 0,61$; $P < 0,001$), рівень САТ ($\beta = -0,05$; $P < 0,001$) та ДАТ ($\beta = -0,04$; $P < 0,001$) наприкінці дослідження, наявність побічних реакцій ($\beta = -0,04$; $P < 0,001$), зловживання алкоголем ($\beta = -0,03$; $P = 0,004$), регулярні фізичні навантаження ($\beta = 0,034$; $P = 0,002$), вживання свіжих овочів та фруктів ($\beta = 0,026$; $P = 0,02$). Призначення фіксованої комбінації еналаприлу та гідрохлоротіазиду та більших доз бісопрололу й амлодипіну, надання письмових рекомендацій з лікування АГ статистично значущо корелювали з вищою прихильністю до лікування наприкінці дослідження.

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Зв'язок асиметричного диметиларгініну з клінічними, лабораторними та ультразвуковими показниками у хворих з інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, О.Е. Матюзок

40 Relationship between asymmetric dimethylarginine and clinical, laboratory, ultrasonic parameters in patients with myocardial infarction after intravenous fibrinolysis

V.I. Tseluyko, L.M. Yakovleva, O.E. Matuzok

Мета – дослідити рівень асиметричного диметиларгініну (АДМА) і його можливий зв'язок з клініко-анамнестичними, лабораторними параметрами та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ), яким проведено тромболітичну терапію (ТЛТ). Обстежено 40 хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, яким було проведено ТЛТ з приводу ІМ. Збір крові здійснювали при госпіталізації хворих. Визначали рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ), концентрацію асиметричного диметиларгініну в плазмі крові методом високоефективної рідинної хроматографії. Усім хворим проведено ехокардіографію. Ефективність фібринолітичної терапії визначали на підставі електрокардіографічних критеріїв. Концентрація АДМА становила від 0,1 до 4,94 мкмоль/л, середня концентрація – $(1,24 \pm 1,24)$ мкмоль/л. Хворих розділили на чотири групи відповідно до кuartилів концентрації АДМА (збільшення концентрації від I до IV групи). Усі хворі IV групи курили ($P = 0,04$ порівняно з хворими I та II груп). Час до початку проведення фібринолізу був статистично значущо вищий у IV групі, ніж у II ($P = 0,02$) та III ($P = 0,04$) групах. Середня концентрація АДМА у хворих з передньою локалізацією була статистично значущо вища, ніж у хворих із задньою локалізацією ($(1,79 \pm 1,5)$ та $(0,8 \pm 0,75)$ мкмоль/л відповідно, $P = 0,02$). Обстежені нами жінки були статистично значущо старшими за чоловіків – відповідно $(65,17 \pm 6,29)$ та $(55,07 \pm 9,90)$ року ($P = 0,002$). Виявлено статистично значущий кореляційний зв'язок рівня АДМА з анамнезом куріння, концентрацією високочутливого С-РБ та глікемією при госпіталізації, часом до початку ТЛТ, частотою скорочень серця на другу добу від початку захворювання, кінцеводіастолічним і кінцевосистолічним об'ємами лівого шлуночка (ЛШ) та негативну статистично значущу кореляцію з фракцією викиду ЛШ. За даними регресійного аналізу, вищий рівень АДМА пов'язаний зі збільшенням рівня високочутливого С-РБ, меншим віком хворих, збільшенням кінцеводіастолічного об'єму ЛШ, підвищенням рівня глікемії при госпіталізації, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індексу маси тіла та збільшенням часу до проведення фібринолізу. У хворих з вищим рівнем АДМА спостерігали статистично значущо нижчу ефективність фібринолізу.

Рецесивна модель наслідування гена альдостеронсинтетази та показники діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом

М.М. Долженко, В.Є. Досенко, Л.Є. Лобач

48 The recessive pattern of inheritance of aldosterone synthase gene and indicators of diastolic function of left ventricle in patient with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis

M.M. Dolzhenko, V.E. Dosenko, L.E. Lobach

Мета – дослідити зв'язок поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) за рецесивною моделлю успадкування з показниками діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і післяінфарктним кардіосклерозом. Проведено загальноклінічне обстеження 100 пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом віком у середньому (57,3±8,9) року. В дослідження залучали пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда в період більше ніж 6 місяців тому та менше ніж 2 роки тому. Генетичне тестування проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Матеріалом дослідження була венозна кров хворих на ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом. Усім пацієнтам проведено доплерокардіографічне дослідження з оцінюванням діастолічної функції. Показники швидкості хвилі Е були вищими в пацієнтів з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2, ніж у хворих з варіантом СС. Показники швидкості хвилі А були вищими, а DT був більш тривалим у пацієнтів з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2, ніж у хворих з варіантом ТТ + ТС, що свідчить про більшу частоту порушення розслаблення лівого шлуночка (ЛШ) у пацієнтів з варіантом СС поліморфізму, ніж з варіантом ТТ + ТС. Показники кінцевої діастолічного тиску в ЛШ, його переднавантаження (E/E', AR) були вищими в пацієнтів з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2. У хворих з варіантом ТТ + ТС частіше реєстрували тяжчі форми порушення діастолічної функції ЛШ (псевдонормалізацію, рестрикцію), ніж у осіб з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 (P<0,0001), що свідчить про тяжчий перебіг захворювання в цих пацієнтів. Ризик розвитку більш тяжких форм діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з ІХС та післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 вищий, ніж з варіантом СС.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори раннього рецидиву аритмії в пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією і тріпотінням передсердь після кардіоверсії

У.П. Черняга-Ройко, О.Й. Жарінов, Н.С. Павлик, С.С. Павлик

56 Predictors of early recurrence of arrhythmia among patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation and flutter after cardioversion

U.P. Chernyaha-Royko, O.J. Zharinov, N.S. Pavlyk, S.S. Pavlyk

Мета – порівняти клінічні та морфофункціональні характеристики пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією / тріпотінням передсердь (ФП/ТП) з ранніми рецидивами аритмії після кардіоверсії і без рецидивів. У проспективне одноцентрове дослідження залучили 150 пацієнтів з документованою персистентною ФП/ТП, яким під час госпіталізації було здійснено успішну кардіоверсію. Рецидиви ФП/ТП діагностували при плановій реєстрації ЕКГ, безперервному добовому холтеровському моніторингу ЕКГ і моніторингу подій упродовж 7 діб. Демографічні та клініко-функціональні особливості, супутні хвороби, лікування порівнювали в групах пацієнтів з ранніми рецидивами аритмії після кардіоверсії (n=50) і без рецидивів (n=100). У хворих без рецидивів ФП/ТП частіше спостерігалася ізольована ФП (P=0,00116), а в пацієнтів з рецидивами аритмії ФП частіше поєднувалася з різними типами ТП (P=0,001). Хворі з рецидивами ФП/ТП мали більшу тривалість аритмії в анамнезі (P=0,00048), а також тенденцію до більшої тривалості останнього епізоду ФП/ТП (P=0,077). У групі з рецидивами при холтеровському моніторингу ЕКГ реєстрували нижчу середньодобову та мінімальну частоту скорочень серця, більшу кількість суправентрикулярних екстрасистол упродовж доби (P=0,0001), парних (P=0,00002) та групових передсердних екстрасистол (P=0,0001), а також пароксизмів передсердної тахікардії (P=0,0019). У третини пацієнтів після успішної медикаментозної або електричної кардіоверсії виявляють рецидиви ФП/ТП у госпітальний період. Використання холтеровського моніторингу ЕКГ упродовж 24 год та моніторингу подій збільшують імовірність виявлення порушень ритму в ранні терміни після кардіоверсії. Вихідна наявність супутнього ТП, виявлення після відновлення ритму частої, парної суправентрикулярної екстрасистолії та пробіжок передсердної тахіаритмії можуть бути предикторами виникнення ранніх рецидивів ФП/ТП.

Диагностическое значение уровня фактора роста нервов при желудочковой экстрасистолии у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

В.Ю. Жаринова, А.Ю. Галецкий, Л.А. Бодрецкая

63 Diagnostic value of the level of nerve growth factor in elderly patients with ischemic heart disease and ventricular extrasystoles

V.Yu. Zharinova, O.Yu. Galetskiy, L.A. Bodretska

Цель – исследовать уровни фактора роста нервов (ФРН) в сыворотке и норадреналина в плазме крови у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца (ИБС) в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии (ЖЭ). Обследовано 60 больных ИБС в возрасте 60–74 лет (в среднем (68,4±4,2) года), из них 30 пациентов с ЖЭ III–IVb класса по Lowп и 30 пациентов без наруше-

ний ритма. Також сформовані дві контрольні групи: 15 відносно здорових осіб пожилого віку (середній вік – $68,2 \pm 2,7$ років); 15 здорових молодих осіб (середній вік – $23,5 \pm 2,5$ років). Всім хворим проведено ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, оцінку варіабельності ритму серця, ЕКГ високого розрешення з вивченням поздних потенціалів шлуночків, визначення вмісту ФРН в сироватці крові та норадреналіну в плазмі крові. У хворих ІБС пожилого віку порівняно з групою практично здорових осіб пожилого віку виявлено підвищення рівня норадреналіну та ФРН в плазмі крові. По рівню ФРН пацієнти з ЖЗ розділилися на дві підгрупи: в першій ($n=10$) рівень ФРН практично відповідав такому у хворих ІБС без порушень ритму, во в другій ($n=20$) реєстрували значуще (почти в два рази порівняно з пацієнтами без порушень ритму) підвищення рівня ФРН. У хворих з ЖЗ і рівнем ФРН, не перевищує значення групи без порушень ритму, спостерігали статистично значуще збільшення порожнин серця, більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка та зменшену фракцію викиду лівого шлуночка порівняно з хворими, у яких рівень ФРН був значуще підвищений. Результати оцінки варіабельності ритму серця в порівнюваних підгрупах показали, що у хворих з ЖЗ і високим рівнем ФРН відзначалося статистично значуще підвищення симпатическої активності при незначущих змінах морфофункціонального стану міокарда. Таким чином, можна передбачити, що хворі з підвищеним рівнем ФРН і з більш низьким рівнем ФРН мають різні механізми розвитку шлуночкових аритмій, що обумовлює необхідність застосування різних підходів до їх лікування.

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко

68 Myocarditis course predicting based on complex studies of immune status and morphofunctional heart condition

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko

Мета – дослідити імунний статус, оцінити показники варіабельності ритму серця, стан систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) і дані магнітно-резонансної томографії серця в пацієнтів з міокардитом у динаміці для виявлення прогностичних маркерів несприятливого перебігу міокардиту. Обстежено 52 пацієнтів з клінічно підозрюваним гострим дифузним міокардитом: 35 (67,3 %) чоловіків і 17 (32,7 %) жінок. Обстеження проводили тричі: в перший місяць від дебюту міокардиту, через 6 і 12 міс спостереження. Всі пацієнти на момент залучення мали синусовий ритм і знижену фракцію викиду ЛШ (≤ 40 %). Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб. Усім пацієнтам у динаміці проводили дослідження імунного статусу, холтеровське моніторування ЕКГ, ехокардіографію і спекл-трекінг ехокардіографію, магнітно-резонансну томографію серця. Виявлено предиктори збереження систолічної дисфункції серця через 12 міс спостереження: вміст імуноглобулінів класу М (відношення шансів (ВШ) 1,46; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,71–1,65; $P < 0,05$), лімфоцитів CD8⁺ (ВШ 1,72; ДІ 0,93–2,50; $P < 0,05$) і CD16⁺ (ВШ 1,89; ДІ 1,38–2,41; $P < 0,05$), активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (ВШ 3,91; ДІ 2,41–5,89; $P < 0,01$), середній титр антитіл до міокарда (ВШ 3,53; ДІ 1,82–4,54; $P < 0,01$), показник SDNN – середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами (ВШ 2,03; ДІ 1,50–2,71; $P < 0,05$), індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ (ВШ 5,22; ДІ 3,19–7,34; $P < 0,01$), фракція викиду ЛШ (ВШ 4,75; ДІ 3,30–6,84; $P < 0,02$), повздовжня глобальна деформація ЛШ (ВШ 3,71; ДІ 2,09–4,53; $P < 0,01$) у перший місяць від дебюту міокардиту. Побудовано прогностичну модель з використанням зазначених вище показників, чутливість якої становила 82,1 %, специфічність – 80,1 %, позитивна прогностична цінність – 81,6 %, негативна прогностична цінність – 76,0 %. Таким чином, виявлено прогностичні маркери, за допомогою яких у перший місяць від дебюту дифузного міокардиту можна оцінити ймовірність збереження систолічної дисфункції ЛШ через 12 міс, і побудована математична модель для раннього прогнозування подальшого тривалого порушення структурно-функціонального стану серця.

Тромбози й емболії / Thrombosis and embolism

Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії

В.Й. Целуйко, С.М. Сухова, Л.М. Яковлева, К.Ю. Кіношенко

75 Factors associated with unfavorable long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, S.M. Sukhova, L.M. Yakovleva, K.Yu. Kinoshenko

Мета – дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з розвитком рецидивів венозного тромбоемболізму (ВТЕ) та кровотеч у хворих з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) протягом 4 міс після виписування зі стаціонару. Обстежено 104 хворих з гострою ТЕЛА. Внутрішньогоспітальна летальність становила 13,5 % (14 пацієнтів), вони були вилучені з подальшого аналізу. Усім хворим проводили ехокардіографію, 2D-спекл-трекінг ехокардіографію (2D-СТЕ) та дуплексну ультразвукову сонографію вен, показники оцінювали в першу добу та після проведеної антикоагулянтної терапії (АКТ). АКТ при-

значали методом конвертів: ривароксабан або варфарин. Рецидив ВТЕ визначали як появу нових ознак венозного тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен та/або мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангіографії легеневих артерій. Тяжкість кровотеч оцінювали за шкалою ТІМІ. Встановлено, що в групі хворих з рецидивами ВТЕ статистично значуще частіше спостерігали варикозне розширення вен ($P=0,02$) з локалізацією тромбозу в проксимальних відділах вен ($P=0,03$), фібриляцію передсердь ($P=0,01$) та рецидиви ВТЕ в анамнезі ($P=0,05$). У пацієнтів цієї групи статистично значуще частіше відзначали порушення гемодинаміки: низький систолічний артеріальний тиск ($P=0,03$), високий середній тиск у легеневій артерії ($P=0,03$) та сегментарну фракцію викиду (СФВ) апікального правощлуночкового сегмента (АПШС) менше 65 % як ознаку дисфункції правого шлуночка ($P=0,01$). Встановлено, що в 11,1 % пацієнтів під час АКТ виникають кровотечі. Серед таких пацієнтів статистично значуще більша частка хворих на артеріальну гіпертензію ($P=0,03$). Крім того, ризик кровотеч асоціюється із застосуванням таких препаратів, як стрептокіназа ($P=0,03$) та варфарин ($P=0,03$). У 6,7 % хворих з ТЕЛА протягом ($4,2\pm 0,9$) міс після виписування зі стаціонару на тлі АКТ відбуваються рецидиви ВТЕ та в 11,1 % – кровотечі. У хворих з ТЕЛА розвиток рецидиву ВТЕ (регресійний аналіз) на 39,6 % ($P<0,05$) обумовлений наявністю таких чинників, як стегнова локалізація тромбу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен, фібриляція передсердь, наявність варикозного розширення вен, епізоди ТЕЛА в анамнезі та значення СФВ АПШС менше 65 % за результатами 2D-СТЕ. За даними регресійного аналізу, ризик виникнення кровотеч пов'язаний з наявністю АГ (8,2 %; $P=0,007$) і застосуванням варфарину (8,5 %; $P=0,007$) та стрептокінази (7,9 %; $P=0,01$).

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Вивчення функції правого шлуночка в пацієнтів з гіпертонічною хворобою методом спекл-трекінг ехокардіографії

О.Г. Несукай, Й.Й. Гіреш

85 Evaluation of the right ventricular function in patients with arterial hypertension using speckle-tracking echocardiography

E.G. Nesukay, I.I. Giresch

Мета – дослідити особливості структурно-функціонального стану правого шлуночка (ПШ) у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) різного ступеня за допомогою оцінювання змін повздовжньої деформації міокарда ПШ. Обстежено 64 хворих (54 % жінок) на гіпертонічну хворобу II стадії віком у середньому ($55,7\pm 1,1$) року. Сформовано групи: в 1-шу увійшло 17 хворих (59 % жінок) без ГЛШ; в 2-гу – 17 хворих (53 % жінок) з легкою ГЛШ; в 3-тю – 15 хворих (61 % жінок) з помірною ГЛШ, в 4-ту – 15 хворих (61 % чоловіків) з вираженою ГЛШ. Додатково пацієнти з ГЛШ були розділені залежно від дилатації лівого передсердя (ЛП) на групу А – 21 хворих без дилатації ЛП, та групу Б – 26 хворих з дилатацією ЛП. Проводили ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимах імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, спекл-трекінг ехокардіографію. Аналізували повздовжню глобальну систолічну деформацію (ПГСД) ПШ та її швидкість (ШПГСД), ранню діастолічну швидкість деформації ЛШ (РДШДЛШ). Розраховували відношення Е/РДШДЛШ для оцінки тиску наповнення ЛШ. Виявлено зниження скоротливої функції ПШ за допомогою показників ПГСД ПШ та ШПГСД ПШ вже в групі з легкою ГЛШ, яке поглиблювалося зі збільшенням ступеня ГЛШ. Так, середня величина ПГСД ПШ у 2-й групі становила ($16,8\pm 0,4$) % та була статистично значуще меншою на 15 %, ніж у 1-й групі ($19,7\pm 0,9$) %. А величина ШПГСД ПШ у 2-й ($0,82\pm 0,03$ с⁻¹) та 3-й ($0,83\pm 0,03$ с⁻¹) групах була статистично значуще меншою, ніж у 1-й ($1,02\pm 0,06$ с⁻¹) групі, на 20 та 19 % відповідно. При дилатації ЛП виявлено більш глибоке порушення скоротливої функції ПШ порівняно з таким у пацієнтів без дилатації ЛП. Так, у групі Б статистично значуще меншими були показники ПГСД ПШ і її швидкості, ніж у групі А, відповідно на 10 і 9 %. Порушення скоротливої функції ПШ можна пояснити тим, що дилатація ЛП при гіпертонічній хворобі виникає внаслідок прогресування діастолічної дисфункції та асоційованого з нею підвищеного тиску наповнення ЛШ, що своєю чергою впливає на скоротливу функцію ПШ. У групі з вираженою ГЛШ виявлено прямий кореляційний зв'язок показників деформації ПШ з РДШДЛШ та зворотний кореляційний зв'язок ПГСД ПШ з Е/РДШДЛШ, що також підтверджує вплив діастолічної функції ЛШ на геометрію скорочення ПШ.

Спостереження з практики / Case report

Диагностические тесты при подозрении на ишемическую болезнь сердца у женщин. Роль метода определения коронарного кальция (клинические случаи)

В.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.П. Слободяник

93 Diagnostic tests in suspicion of the coronary artery disease in women. The role of the coronary calcium determination (clinical cases)

V.V. Bugayenko, I.P. Golikova, M.P. Slobodanyk

В статье представлены два клинических случая диагностики ишемической болезни сердца у женщин в возрасте 55 лет с использованием различных методов: велоэргометрии или тредмил-теста, стресс-эхокардиографии, суточного мониторинга электрокардиограммы, мультиспиральной компьютерной томографии с определением коронарного кальция. Описаны особенности оценки данных, полученных в результате проведения диагностических тестов. Освещены подходы к стратификации сердечно-сосудистого риска у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Огляди / Reviews

Фармакогенетическое тестирование для персона- **99** Pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing
 лизации дозирования варфарином

А.А. Мельник

О.О. Melnyk

На чувствительность к варфарину влияют генетические факторы, которые обусловлены полиморфизмами в генах CYP2C9 и VKORC1. У носителей дикого типа (CYP2C9*1) скорость метаболизма варфарина является стандартной. При наличии вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 активность фермента снижена, поэтому носители этих аллелей являются «медленными метаболизаторами», и пациентам необходима более низкая, по сравнению со стандартной, доза варфарина. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – основной фермент, активирующий витамин К. Полиморфизмы VKORC1 могут существенно изменить фармакодинамику варфарина и требования для поддерживающей дозы. Пациенты с 1639A (rs992323) и 1173T (rs9934438) аллелем требуют более низкой дозы варфарина (средняя доза 24–26 мг в неделю) по сравнению с 35 мг в неделю для носителей дикого типа. В то же время для пациентов с 9041A (rs7294) требуется более высокая доза варфарина (средняя доза 40 мг в неделю). При своевременном выполнении фармакогенетического тестирования возможно выявить пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина и, соответственно, снизить частоту возникновения осложнений.

Возможности музыкальной терапии в лечении арте- **105** The possibilities of musical therapy in treatment of
 риальной гипертензии arterial hypertension

В.И. Березуцкий, М.С. Березуцкая

V.I. Berezutsky, M.S. Berezutskaya

Представлен обзор исследований, посвященных практическому применению музыкальной терапии в комплексном лечении артериальной гипертензии. Проанализированы данные научных работ, опубликованных за последние 5 лет в журналах, индексируемых наукометрическими базами Scopus, Web of Science и PubMed. Анализ свидетельствует, что основное влияние музыки на регуляцию артериального давления реализуется через эмоциональное состояние и вегетативную нервную систему человека. В зависимости от сочетания характеристик (тембр, мелодия, тональность, гармония, метроритм, темп, звуковысотность) музыка избирательно стимулирует или тормозит симпатические или парасимпатические влияния на сердечно-сосудистую систему. Благодаря способности ослаблять стресс и патологические адренергические влияния музыкальная терапия позволяет снизить частоту сокращений сердца и артериальное давление, уменьшить потребность миокарда в кислороде, снизить тонус периферических сосудов сопротивления. Поскольку такие гемодинамические эффекты весьма позитивно сказываются на клиническом течении артериальной гипертензии, музыкальная терапия обладает большим потенциалом и имеет перспективы использования в практической кардиологии.

Інформація / Information

Європейський конгрес кардіологів – 2017
 Підготував С.М. Кожухов

112 European Congress of Cardiology – 2017
 Prepared by S.M. Kozhukhov

Резолюція XVIII Національного конгресу кардіологів України
 (Київ, 20–22 вересня 2017 р.)

114 Final Document of the XVIII National Congress of Cardiology of Ukraine
 (Kyiv, 20–22 September 2017)

Ювілеї / Jubilees

Володимир Іванович Волков
 (до 80-річчя від дня народження)

118 Volodymyr Ivanovich Volkov
 (to the 80th anniversary)

УДК 616.12-008.331.1

Показники артеріальної жорсткості, хвиль відображення й шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

К.М. Амосова¹, Н.В. Шишкіна¹, Ю.В. Руденко¹, А.Б. Безродний¹,
І.Ю. Кацитадзе², С.М. Дубинська²

¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ

² Олександрівська клінічна лікарня міста Києва

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальний тиск, артеріальна жорсткість, шлуночково-артеріальна взаємодія, артеріальна гіпертензія, серцева недостатність

Незважаючи на численні досягнення в діагностиці та лікуванні серцевої недостатності (СН), на неї страждає 1–2 % дорослого населення розвинених країн світу [17]. Артеріальна гіпертензія (АГ) – це один з найважливіших чинників серцево-судинного ризику в загальній популяції і у хворих із серцево-судинними захворюваннями, а також одна з основних причин розвитку СН [3]. Проте, за деякими даними, підвищення артеріального тиску (АТ) у хворих із СН парадоксально пов'язане з меншим ризиком [19].

J.M. Tartière та співавтори [20] і T. Weber та співавтори [22] показали, що в пацієнтів середнього і старечого віку з АГ підвищена артеріальна жорсткість та показники хвиль відображення можуть бути незалежно пов'язані з порушенням систолічної або діастолічної функції лівого шлуночка (ЛШ). Це дозволяє припустити, що в пацієнтів з СН для оцінки взаємозв'язку між АТ і наслідками захворювання необхідно не тільки визначати фракцію викиду (ФВ) ЛШ, а й враховувати ступінь жорсткості аорти [1].

Дані досліджень з вивчення хвиль відображення і шлуночково-артеріальної взаємодії та артеріальної жорсткості в пацієнтів з СН зі зниже-

ною ФВ ЛШ з нормальним рівнем середнього АТ свідчать про збільшення жорсткості аорти, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ), імпедансу та центрального пульсового АТ (ПАТ) порівняно зі здоровими особами [5, 8, 13, 21]. Проте ці дослідження мали деякі обмеження, обумовлені малим розміром вибірки, одночасним залученням пацієнтів із систолічною та діастолічною дисфункцією ЛШ. До того ж відбулися суттєві зміни у підходах до лікування таких хворих.

Відомо, що вищі рівні систолічного АТ (САТ) є індикаторами зростання серцево-судинного ризику. Але результати деяких нещодавніх досліджень із залученням хворих із СН зі зниженою ФВ, зокрема групи дослідників на чолі з S. Parragh, свідчать про протилежне [15]. Дані метааналізу 10 досліджень С.Е. Raphael та співавторів також дозволяють стверджувати, що вищий САТ у такої категорії хворих асоціюється з кращим прогнозом [18]. За деякими відомостями, ПАТ та індекс аугментації у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ, як правило, нижчий порівняно з контрольними групами [7, 16, 20], що змінює уявлення про їхню роль для стратифікації серцевого ризику в таких випадках [19, 21].

Амосова Катерина Миколаївна, чл.-кор. НАМН України,
д. мед. н., проф., ректор Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця, проф. кафедри
01601, м. Київ, вул. Шовковична, 39/1. Тел. (44) 255-14-46

Мета роботи – оцінити й порівняти зв'язок брахіального та центрального артеріального тиску, показників відображення і швидкості пульсової хвилі та шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з різними типами серцевої недостатності (зі збереженою або зниженою фракцією викиду лівого шлуночка) порівняно з хворими неускладненою артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи

Обстежено 180 пацієнтів віком 35–75 років (у середньому (58 ± 13) року) з есенціальною АГ, з них за методом «випадок – контроль» відібрали 75 хворих, зіставних за віком, статтю, брахіальним САТ, підвищення якого відповідало АГ 1–2-го ступеня: 25 хворих з неускладненою АГ без СН; 25 пацієнтів з СН з ФВ ЛШ $\geq 50\%$; 25 хворих з СН з ФВ ЛШ 30–49%. Середній вік хворих, залучених у дослідження, становив $(57,6 \pm 10,7)$ року.

Критеріями вилучення були: гемодинамічна нестабільність, зміни в лікуванні давністю < 3 тижнів, ФВ ЛШ $\leq 30\%$, судинно-мозкові події або інфаркт міокарда в анамнезі протягом останніх 6 місяців; клапанні вади серця; неконтрольовані порушення ритму серця; цукровий діабет 2-го типу в стадії декомпенсації (фастингова глікемія 11 ммоль/л); тяжка хронічна хвороба нирок в разі величини швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/(хв $\cdot 1,73$ м²); вторинна АГ.

Окрім загальноклінічного обстеження, у хворих вимірювали окружність талії, масу тіла, зріст (із подальшим розрахунком індексу маси тіла (ІМТ) за Кетле), проводили лабораторне обстеження, зокрема визначення рівнів загального холестерину, глюкози натще, креатиніну сироватки крові (із подальшим розрахунком ШКФ за СКД-ЕРІ) [9].

У 84% хворих верифіковано наявність або відсутність СН за допомогою визначення рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) (у групі хворих з неускладненою АГ – (88 ± 32) пг/мл, у групі з СН та збереженою ФВ ЛШ – (350 ± 98) пг/мл та в групі зі зниженою ФВ ЛШ – (730 ± 118) пг/мл).

Офісний брахіальний АТ визначали згідно з рекомендаціями Європейського товариства гіпертензії (2013) [12]. Брахіальний ПАТ визначали як різницю між брахіальним САТ і діастолічним (ДАТ) АТ. Середній брахіальний АТ розрахо-

ували за формулою: брахіальний ПАТ / 3 + брахіальний ДАТ.

Аналіз пульсової хвилі виконували шляхом апланаційної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCorMedical, Австралія). За даними аналізу пульсової хвилі визначали частоту скорочень серця (ЧСС), центральний САТ, ДАТ і ПАТ, тиск аугментації (РА), індекс аугментації (Alx), індекс аугментації, нормалізований для ЧСС 75 за 1 хв (Alx75), ампліфікацію пульсового тиску (PPA) та вимірювали каротидно-феморальну швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ). Середній АТ вираховували за формулою: центральний ПАТ / 3 + центральний ДАТ. Результат дослідження вважали прийнятним за величини операторського індексу понад 90%.

Усім пацієнтам, залученим у дослідження, було призначено терапію (β -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) та за потребою – спіронолактон, сечогінні, антитромбоцитарні засоби, статини, нітрати).

Допплерехокардіографію проводили на ультразвуковому сканері ProSound-5000 (Aloka, Японія) за загальноприйнятою методикою відповідно до рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства [11]. Оцінювали показники морфофункціонального стану серця, зокрема, кінцеводіастолічний об'єм (КДО), кінцевосистолічний об'єм (КСО), ФВ ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки і товщину задньої стінки ЛШ, індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). Методом тканинної доплерографії вимірювали максимальні швидкості діастолічних хвиль, відповідні ранньому (e') та пізньому (a') наповненню ЛШ, систолічну швидкість руху фіброзного кільця мітрального клапана s' , розраховували відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення трансмітрального кровотоку до максимальної швидкості ранньої діастолічної хвилі руху мітрального кільця (E/e').

Шлуночково-артеріальну взаємодію (Ea/Ees) визначали за формулою, де Ea – інтегральний показник артеріальної жорсткості, а Ees – показник жорсткості міокарда ЛШ у період систоли [2, 4, 10].

Ea розраховували за формулою [2, 4, 10]:

$$Ea = CAT \cdot 0,9 / UO,$$

де САТ – систолічний АТ, а УО – ударний об'єм ЛШ.

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю залежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка

Показник	АГ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ ≥ 50 % (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ < 50 % (n=25)
Вік, років	55,1 \pm 9,9	61,2 \pm 12,3	56,5 \pm 10,1
Чоловіки	20 (80 %)	20 (80 %)	20 (80 %)
Жінки	5 (20 %)	5 (20 %)	5 (20 %)
Маса тіла, кг	91,8 \pm 18,3	91,2 \pm 17,7	87,6 \pm 18,1
Зріст, см	172,2 \pm 7,6	171,3 \pm 7,7	172,6 \pm 7,3
ІМТ, кг/м ²	30,8 \pm 5,5	30,9 \pm 4,9	29,30 \pm 4,74
Холестерин, ммоль/л	5,9 \pm 1,3	5,8 \pm 1,4	5,4 \pm 1,3
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6 \pm 1,3	6,0 \pm 1,5	5,9 \pm 1,5
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	84,6 \pm 19,8	71,7 \pm 19,8	56,1 \pm 25,6 ^{##}
ФК за NYHA I / II / III / IV ФК	0	1,64 \pm 0,5 ^{##} 0 / 9 / 16 / 0	2,4 \pm 0,7 ^{***} 3 / 9 / 13 / 0
Цукровий діабет 2-го типу	3 (12 %)	5 (20 %)	4 (16 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	0	7 (28 %) ^{##}	23 (92 %) ^{***}
Бета-адреноблокатори	10 (40 %)	20 (80 %) ^{##}	23 (92 %) ^{##}
ІАПФ / БРА	20 (80 %)	22 (88 %)	23 (92 %)
Блокатори кальцієвих каналів	8 (32 %)	6 (24 %)	3 (12 %)
Тіазидні діуретики	5 (20 %)	5 (20 %)	4 (16 %)
Фуросемід	0	1 (4 %)	19 (76 %) ^{***}

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з СН ФВ ЛШ ≥ 50 %: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з АГ без СН: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$. ФК – функціональний клас.

Ees розраховували за формулою:

$$Ees = CAT \cdot 0,9 / (KCO - V0),$$

де KCO – кінцевосистолічний об'єм ЛШ, $V0$ – це умовна точка перетину похилої Ees з віссю X (припускали, що $V0 \approx 0$) [2, 4, 10].

Рівень NT-proBNP у плазмі крові визначали імуноферментним методом (ELISA) з використанням набору реагентів NT-proBNP 1-96 (Bio-medica, Австрія).

Отримані результати обробляли з використанням програм Excel Microsoft Office 2003 і програмного забезпечення SPSS Statistics 12.0 із застосуванням методів описової статистики. Аналіз порівнянності розподілів якісних ознак у групах проводили з використанням критерію χ^2 (категоріальні змінні представлені як абсолютні числа та відносні величини у відсотках). Статистичний аналіз кількісних даних проводили з використанням параметричних і непараметричних методів залежно від характеру розподілу даних – проводили попередню оцінку нормальності розподілу даних за критерієм Колмогорова – Смірнова. При нормальному розподілі значення представлені у вигляді середніх величин та їх стандартних відхилень ($M \pm SD$); для аналізу застосовували параметричний t -критерій Стюдента. Якщо розподіл

кількісних даних відрізнявся від нормального, використовували непараметричні методи статистики для порівняння груп – ранговий тест Манна – Уїтні для пов'язаних груп.

При використанні будь-яких статистичних методів і засобів аналізу за статистично значущі брали відмінності при значеннях ризику помилки $P < 0,05$.

Результати

Пацієнти трьох груп були зіставні за віком, співвідношенням статей, масою тіла, зростом, часткою осіб із цукровим діабетом 2-го типу (табл. 1). Пацієнти усіх груп були зіставні між собою за величиною ІМТ. У хворих 1-ї групи ШКФ була зіставною з такою в пацієнтів 2-ї групи, але вищою, ніж у пацієнтів 3-ї ($P < 0,01$).

Пацієнти з СН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з хворими двох інших груп мали вищий ФК СН за NYHA ($P < 0,01$), серед них було більше осіб із інфарктом міокарда в анамнезі ($P < 0,01$). Пацієнтам із СН обох груп частіше призначали β -адреноблокатори і фуросемід ($P < 0,01$).

Пацієнти із СН обох груп відрізнялися від хворих з неускладненою АГ більшим індексом

Таблиця 2

Показники доплерокардіографії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю залежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	АГ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $< 50\%$ (n=25)
Діаметр аорти, см	3,4 \pm 0,4	3,3 \pm 0,5	3,3 \pm 0,5
Діаметр ЛП, см	4,0 \pm 0,4	4,2 \pm 0,5	4,5 \pm 0,6 ^{***}
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	23,4 \pm 5,7	34,5 \pm 3,7 ^{**}	57,0 \pm 15,3 ^{***}
ІММЛШ, г/м ²	122,8 \pm 32,5	129,6 \pm 37,4	229,3 \pm 74,2 ^{***}
s', см/с	8,6 \pm 1,6	8,6 \pm 1,9	7,2 \pm 1,8 ^{**}
e', см/с	9,8 \pm 2,8	5,3 \pm 1,6 ^{**}	6,8 \pm 1,7 ^{**}
a', см/с	13,5 \pm 2,2	11,9 \pm 2,3	8,4 \pm 1,9 ^{**}
E/e'	6,5 \pm 2,1	12,1 \pm 3,6 ^{**}	13,4 \pm 4,3 ^{**}
КДО ЛШ, мл	101,0 \pm 24,9	94,1 \pm 19,7	183,3 \pm 69,6 ^{***}
КСО ЛШ, мл	36,4 \pm 8,8	36,5 \pm 10,6	114,4 \pm 55,9 ^{***}
ФВ ЛШ, %	63,8 \pm 4,1	61,2 \pm 4,5 [#]	37,6 \pm 6,5 ^{***}

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з СН ФВ ЛШ $\geq 50\%$: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з АГ без СН: # $P < 0,05$; *** $P < 0,01$.

Таблиця 3

Показники центральної гемодинаміки в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю залежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	АГ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $< 50\%$ (n=25)
ЧСС за 1 хв	74,2 \pm 13,6	68,2 \pm 9,2	75,4 \pm 9,6*
САТ, мм рт. ст. Брахіальний Центральний	135,6 \pm 13,1 124,0 \pm 12,1	133,6 \pm 14,5 123,1 \pm 14,1	131,7 \pm 16,6 119,9 \pm 16,1
ДАТ, мм рт. ст. Брахіальний Центральний	88,6 \pm 7,9 89,0 \pm 8,0	81,3 \pm 12,7 [#] 81,8 \pm 12,5 [#]	78,0 \pm 10,9 [#] 77,2 \pm 11,1 [#]
ПАТ, мм рт. ст. Брахіальний Центральний	47,4 \pm 8,8 34,6 \pm 8,0	53,3 \pm 10,7 [#] 41,8 \pm 8,9 [#]	53,0 \pm 11,7 41,8 \pm 13,7 [#]
Середній АТ, мм рт. ст. Брахіальний Центральний	109,6 \pm 8,7 104,6 \pm 9,8	101,1 \pm 11,5 [#] 98,8 \pm 12,8	100,2 \pm 11,8 [#] 94,6 \pm 12,0 [#]
РРА, %	139,0 \pm 19,7	126,5 \pm 11,4 [#]	146,1 \pm 19,8*
Alx, %	22,6 \pm 13,9	27,9 \pm 8,4	10,2 \pm 10,1 ^{***}
Alx ₇₅ , %	21,5 \pm 9,3	24,5 \pm 7,3	10,2 \pm 13,0 ^{***}
РА, мм рт. ст.	8,2 \pm 6,2	11,8 \pm 5,0 [#]	5,1 \pm 3,8 ^{**}
ED, м/с	289,5 \pm 39,6	312,2 \pm 41,2	279,2 \pm 33,4
ШППХ, м/с	8,1 \pm 1,9	9,4 \pm 1,9 [#]	7,8 \pm 1,7*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з СН ФВ ЛШ $\geq 50\%$: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з АГ без СН: # $P < 0,05$; *** $P < 0,01$.

ЛП, E/e' та меншими e', a', ФВ ЛШ (усі $P < 0,05 - 0,01$, табл. 2). Пацієнти з ФВ ЛШ $< 50\%$ порівняно з хворими двох інших груп мали більші розміри ЛП та ЛШ, ІММЛШ (див. табл. 2). Пацієнти двох груп із СН були зіставними за величиною e' та E/e'.

Хворі усіх трьох груп були зіставні за рівнем брахіального та центрального САТ. Пацієнти з СН обох груп відрізнялися від пацієнтів з неускладненою АГ нижчими середнім брахіальним АТ,

брахіальним та центральним ДАТ та вищим ПАТ ($P < 0,05$; табл. 3). Пацієнти з СН і ФВ ЛШ $< 50\%$ порівняно з хворими з СН зі збереженою ФВ ЛШ мали вищу ЧСС, у той час як усі показники брахіального та центрального АТ не відрізнялися ($P > 0,05$).

У пацієнтів з СН та ФВ ЛШ $> 50\%$ порівняно з хворими з неускладненою АГ встановлено вищі РА, ШППХ та нижчу РРА ($P < 0,05$), за відсутності різниці показника Alx. Пацієнти з СН і ФВ ЛШ

Таблиця 4

Показники артеріального і шлуночкового еластансу та шлуночково-артеріальної взаємодії в пацієнтів з неускладненою артеріальною гіпертензією та серцевою недостатністю залежно від рівня фракції викиду лівого шлуночка ($M \pm SD$)

Показник	АГ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $\geq 50\%$ (n=25)	АГ та СН із ФВ ЛШ $< 50\%$ (n=25)
Ea	1,98 \pm 0,46	2,05 \pm 0,51	1,84 \pm 0,51
Ees	3,47 \pm 0,78	3,17 \pm 1,18	1,24 \pm 0,45***
Ea/Ees	0,57 \pm 0,10	0,65 \pm 0,15	1,48 \pm 0,49***

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з СН ФВ ЛШ $\geq 50\%$: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з АГ без СН: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$.

$< 50\%$ відрізнялися від таких без СН не тільки зниженням РА, а також і Alx за відсутності відмінностей показників РРА та ШППХ, що відрізняло їх від хворих з СН із ФВ ЛШ $> 50\%$.

Групи пацієнтів з СН зі збереженою ФВ ЛШ та з АГ були зіставними (табл. 4) за величинами Ea, Ees та відношення Ea/Ees, що перебувало в межах норми [4]. Водночас у пацієнтів із СН зі зниженою ФВ ЛШ виявлено вищий рівень Ea/Ees за рахунок зниження Ees, порівняно з хворими інших двох груп (усі $P < 0,01$).

Обговорення

При зіставленні показників центральної гемодинаміки і відображення пульсової хвилі у пацієнтів з АГ, ускладненою СН з ФВ ЛШ $> 50\%$, із такими в пацієнтів з неускладненою АГ, зіставних за віком, статтю і брахіальним САТ, привертало увагу збільшення як брахіального, так і центрального ПАТ за рахунок зменшення брахіального і центрального ДАТ за відсутності відмінностей щодо центрального САТ. Імовірно це було наслідком ущільнення аорти, про що свідчили збільшення ШППХ (на 14% , $P < 0,05$) і зменшення РРА.

Можна припустити, що саме цей фактор сприяв підвищенню E/e' (на $46,3\%$), тобто кінцеводіастолічного тиску в ЛШ і розвитку СН. Водночас наше дослідження не виявило змін показників артеріального (Ea) і шлуночкового еластансу (Ees) та їхнього співвідношення порівняно з хворими з неускладненою АГ, що можна пояснити слабким ступенем вираження діастолічної дисфункції і СН у наших хворих. Інший характер мали зміни показників пульсової хвилі у пацієнтів з АГ із СН з ФВ ЛШ $< 50\%$.

Наші дані узгоджуються з результатами дослідження S. Parragh та співавторів [15], котрі

при порівнянні даних пацієнтів зі збереженою та зниженою ФВ ЛШ, зіставних за віком, статтю, САТ, ІМТ та ШППХ, виявили нижчий Alx у групі зі зниженою ФВ ЛШ. Автори пояснюють цю різницю коротшою тривалістю викиду (ED) унаслідок зниження систолічної функції ЛШ, що однак не продемонстрували наші дані, ймовірно внаслідок залучення в дослідження пацієнтів з вищою ФВ ЛШ ($(37,6 \pm 6,5)\%$) і меншим ступенем вираження СН. Автори наголошують, що зниження величин показників пульсувальної функції у таких пацієнтів можуть бути пов'язані з ослабленням систолічної функції та змінами взаємодії ЛШ і судинної системи, а не реальним зменшенням відображення хвиль та жорсткості аорти в пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ [15]. На користь такого пояснення свідчить виявлене нами зниження s' та Ees у пацієнтів з АГ і СН зі зниженою ФВ ЛШ порівняно з неускладненою АГ та АГ із СН з ФВ ЛШ $> 50\%$ ($P < 0,05-0,01$, див. табл. 2, 4).

Наші пацієнти з СН зі зниженою ФВ ЛШ мали нижчу ШППХ порівняно з пацієнтами зі збереженою ФВ ЛШ ($P < 0,05$), яка не відрізнялася від її величини у хворих, зіставних за віком, статтю і брахіальним САТ з неускладненою АГ. Імовірно в умовах систолічної СН цей показник є малоінформативним щодо відображення жорсткості аорти. Про це свідчать, зокрема, однакові величини центрального ПАТ у хворих з СН обох груп, які вищі, ніж у хворих з неускладненою АГ ($P < 0,05$; див. табл. 3), і збільшення РРА, порівняно з пацієнтами АГ з СН зі збереженою ФВ ЛШ (на $13,4\%$, $P < 0,05$). Щодо асоціації показників судинної жорсткості та скоротливої здатності ЛШ у хворих із СН дані літератури досить суперечливі. Так, у дослідженні S. Demir та співавторів (2013) величини Alx і ШППХ у хворих під час декомпенсації СН були більшими, ніж після досягнення компенсації в результаті ефективного лікування [6]. За даними інших авторів, підвищена артеріальна жорсткість пов'язана з декомпенсацією СН [5].

Наші дані узгоджуються з даними S.J. Denardo та співавторів, котрі після обстеження 25 пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ (у середньому $(24,0 \pm 8,8)\%$) встановили у них зменшення ШППХ і збільшення РРА порівняно із зіставними з ними за віком, статтю, ЧСС, ІМТ здоровими особами, що, на думку авторів, свідчить про зниження інтенсивності відбиття хвиль та артеріальної жорсткості в разі СН і спричиняє зменшення РА, Alx і пульсувального навантаження

на ЛШ [7]. За висновками S.J. Denardo та співавторів [7], зменшення артеріальної жорсткості за показником ШППХ може бути обумовлене зниженням середнього АТ у відповідь на зміни серцевого викиду та може слугувати маркером значної систолічної дисфункції ЛШ, а також ефектом застосування артеріальних вазодилаторів.

Наші результати узгоджуються також з даними J.M. Tartière та співавторів, котрі обстежили пацієнтів з СН зі зниженою ФВ ЛШ (у середньому (24 ± 9) %) та продемонстрували зменшення в них ефектів відображення хвиль, що асоціювалися зі зниженням середнього АТ [20]. У цьому дослідженні, так само як і в нашій роботі, виявлено менші рівні АІх, ШППХ та брахіального ПАТ у групі пацієнтів з ФВ ЛШ < 40 %, порівняно з такими з ФВ ЛШ > 40 %, при зіставному рівні каротидно-радіальної ШППХ, зокрема й у разі коригування даних за віком та статтю пацієнтів. Ці зміни тиску, на думку авторів роботи, обумовлені зміною шлуночково-артеріальної взаємодії.

Слід також зауважити, що в дослідженні J.M. Tartière та співавторів [20] та S.J. Denardo та співавторів [7], як і в нашому, більшість пацієнтів отримували ІАПФ або БРА, котрі безпосередньо зменшують периферичну артеріальну жорсткість і непрямю – центральну артеріальну жорсткість, чим також можна пояснити отримані нами результати.

A. Paglia та співавтори виявили у хворих з ФВ ЛШ < 30 % порівняно з особами з ФВ ЛШ > 30 % та групою контролю менші величини РА, АІх, ED [14]. На думку авторів, цілком імовірно, що в пацієнтів зі значними порушеннями функції ЛШ, механізми компенсації втрачаються, а ЛШ не може генерувати додаткову силу, необхідну для подолання пізнього систолічного аугментованого тиску і підвищеного післянавантаження.

Таким чином, результати наших досліджень демонструють, що при оцінці показників пульсової хвилі і її відображення у пацієнтів з АГ та СН слід враховувати ФВ ЛШ.

Обмеженням нашого дослідження була невелика кількість залучених пацієнтів. Популяція складалася переважно з чоловіків, таким чином, не було можливості визначення гендерних специфічних відмінностей. До того ж отримані результати можуть бути частково пов'язані з ефектом лікування.

Висновки

Хворі з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка відрізнялися від зіставних за віком, статтю та брахіальним систолічним артеріальним тиском хворих з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка нижчими тиском аугментації, індексом аугментації та вищим рівнем ампліфікації пульсового тиску, а також меншою швидкістю поширення пульсової хвилі, внаслідок порушення шлуночково-артеріальної взаємодії, викликаного зниженням шлуночкового еластансу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А.; збір матеріалу – Н.Ш., А.Б., І.К., Ю.Р., С.Д.; обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – Н.Ш.; редагування тексту – К.А., Ю.Р.

Література

1. Ahmed A., Pitt B. A history of systemic hypertension and incident heart failure hospitalization in patients with acute myocardial infarction and left ventricular systolic dysfunction // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 103. – P. 1374–1380.
2. Borlaug B.A., Kass D.A. Ventricular-vascular interaction in heart failure // *Cardiol. Clin.* – 2011. – Vol. 29. – P. 447–459.
3. Bui A.L., Horwich T.B., Fonarow G.C. Epidemiology and risk profile of heart failure // *Nat. Rev. Cardiol.* – 2011. – Vol. 8. – P. 30–41.
4. Chantler P.D., Lakatta E.G., Najjar S.S. Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 105 (4). – P. 1342–1351.
5. Curtis S.L., Zambanini A., Mayet J. et al. Reduced systolic wave generation and increased peripheral wave reflection in chronic heart failure // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2007. – Vol. 293. – P. 557–562.
6. Şerafettin D., Akpınar O., Akkus O. et al. The prognostic value of arterial stiffness in systolic heart failure // *Cardiology J.* – 2013. – Vol. 20, N 6. – P. 665–671.
7. Denardo S.J., Nandyala R., Freeman G.L. et al. Pulse wave analysis of the aortic pressure waveform in severe left ventricular systolic dysfunction // *Circ. Heart Fail.* – 2010. – Vol. 3. – P. 149–156.
8. Giannattasio C., Achilli F., Failla M. et al. Radial, carotid and aortic distensibility in congestive heart failure: effects of high-dose angiotensin-converting enzyme inhibitor or low-dose association with angiotensin type 1 receptor blocker // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 1275–1282.
9. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease // *Kidney Int. Suppl.* – 2013. – Vol. 3 (1). – P. 1–150.
10. Ky B., French B., Khan A. et al. Ventricular-arterial coupling, remodeling, and prognosis in chronic heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62. – P. 72–1165.
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. 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. Am. Soc. Echocardiogr.– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
12. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension // Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
13. Mitchell G.F., Tardif J.C., Arnold J.M. et al. Pulsatile hemodynamics in congestive heart failure // Hypertension.– 2001.– Vol. 38.– P. 1433–1439.
14. Paglia A., Sasso L., Pirozzi F. et al. Arterial wave reflections and ventricular-vascular interaction in patients with left ventricular systolic dysfunction // Int. Heart J.– 2014.– Vol. 55.– P. 526–532.
15. Parragh S., Hametner B., Bachler M. et al. Determinants and covariates of central pressures and wave reflections in systolic heart failure // Intern. J. Cardiology.– 2015.– Vol. 190.– P. 308–314.
16. Parragh S., Hametner B., Bachler M. et al. Noninvasive wave reflection quantification in patients with reduced ejection fraction // Physiol. Meas.– 2015.– Vol. 36.– P. 179–190.
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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200.
18. Raphael C.E., Whinnett Z.I., Davies J.E. et al. Quantifying the paradoxical effect of higher systolic blood pressure on mortality in chronic heart failure // Heart.– 2009.– Vol. 95.– P. 56–62.
19. Regnault V., Lagrange J., Pizard A. et al. Opposite Predictive Value of Pulse Pressure and Aortic Pulse Wave Velocity on Heart Failure With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Insights From an Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Substudy // Hypertension.– 2014.– Vol. 63.– P. 105–111.
20. Tartière J.M., Logeart D., Safar M.E., Cohen-Solal A. Interaction between pulse wave velocity, augmentation index, pulse pressure and left ventricular function in chronic heart failure // J. Hum. Hypertens.– 2006.– Vol. 20.– P. 213–219.
21. Weber T., Auer J., Lamm G. et al. Arterial stiffness, central blood pressures, and wave reflections in cardiomyopathy implications for risk stratification // J. Card. Fail.– 2007.– Vol. 13.– P. 353–359.
22. Weber T., O'Rourke M.F., Ammer M. et al. Arterial stiffness and arterial wave reflections are associated with systolic and diastolic function in patients with normal ejection fraction // Am. J. Hypertens.– 2008.– Vol. 21.– P. 1194–1202.

Надійшла 25.09.2017 р.

Показатели артериальной жесткости, волн отражения и желудочково-артериального сопряжения у пациентов с артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью с сохраненной и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Е.Н. Амосова¹, Н.В. Шишкина¹, Ю.В. Руденко¹, А.Б. Безродный¹, И.Ю. Кацитадзе², С.Н. Дубинская²

¹ *Національний медичинський університет ім. А.А. Богомольця, Київ*

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – оценить и сопоставить связь брахиального и центрального артериального давления, показателей отражения и скорости пульсовой волны и желудочково-артериального сопряжения у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и различными типами сердечной недостаточности (СН) – с сохраненной или сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – по сравнению с больными неосложненной АГ.

Материал и методы. Из 180 пациентов с эссенциальной АГ по методу «случай – контроль» в исследование включили 75 лиц (в возрасте в среднем $(57,6 \pm 10,7)$ года), сопоставимых по возрасту, соотношению полов и брахиальному систолическому артериальному давлению (АД): 25 больных с неосложненной АГ без СН; 25 пациентов с СН с ФВ ЛЖ $\geq 50\%$; 25 больных с СН с ФВ ЛЖ 30–49%. Больным проведены общеклиническое, лабораторное обследование, измерение брахиального АД, анализ пульсовой волны путем аппланационной тонометрии, определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), доплерэхокардиография и определены показатели желудочково-артериального сопряжения (E_a , E_{es} и E_a/E_{es}).

Результаты. Пациенты с СН обеих групп отличались от пациентов с неосложненной АГ большим индексом объема левого предсердия, E/e' и меньшими e' , a' , ФВ ЛЖ (все $P < 0,05 - 0,01$). Пациенты обеих групп с СН были сопоставимы между собой по показателям e' и E/e' ($P > 0,05$). Пациенты обеих групп с СН отличались от пациентов с неосложненной АГ более низкими уровнями среднего брахиального АД, брахиального и центрального диастолического АД и более высоким пульсовым АД ($P < 0,05$). Пациенты с СН и ФВ ЛЖ $< 50\%$ по сравнению с больными с СН с сохраненной ФВ ЛЖ имели большую частоту сокращений сердца, в то время как все показатели брахиального и центрального АД не отличались. У пациентов с СН и ФВ ЛЖ $> 50\%$ по сравнению с больными с неосложненной АГ были выше давление аугментации (РА $(11,8 \pm 5,0)$ по сравнению с $(8,2 \pm 6,2)$ мм рт. ст.), СРПВ $(9,4 \pm 1,9)$ по сравнению с $(8,1 \pm 1,9)$ м/с) и ниже амплификация пульсового давления (PPA $(126,5 \pm 11,4)$ по сравнению с $(139,0 \pm 19,7)\%$) (все $P < 0,05$), при отсутствии различий в индексе аугментации (Alx). Пациенты с СН и ФВ ЛЖ $< 50\%$ отличались от таковых без СН не только снижением РА $(5,1 \pm 3,8)$ по сравнению с $(8,2 \pm 6,2)$ мм рт. ст.), а также и Alx $(10,2 \pm 10,1)$ по сравнению с $(22,6 \pm 13,9)\%$ (все $P < 0,01$) при отсутствии различий в PPA и СРПВ, что отличало их от пациентов с СН с ФВ ЛЖ $> 50\%$ (PPA $(146,1 \pm 19,8)$ по сравнению с $(126,5 \pm 11,4)\%$ и СРПВ $(7,8 \pm 1,7)$ по сравнению с $(9,4 \pm 1,9)$ м/с, все $P < 0,05$). Группы пациентов с СН

с сохраненной ФВ ЛЖ и АГ были сопоставимы по величинам E_a , E_{es} и E_a/E_{es} ($P>0,05$), в то время как у пациентов с СН со сниженной ФВ ЛЖ выявлен более высокий показатель E_a/E_{es} ($1,48\pm 0,49$ по сравнению с $0,65\pm 0,15$ и $0,57\pm 0,10$) за счет снижения E_{es} ($1,24\pm 0,45$ по сравнению с $3,17\pm 1,18$ и $3,47\pm 0,78$) по сравнению с большими другими двух групп (все $P<0,01$).

Выводы. Пациенты с АГ и СН со сниженной ФВ ЛЖ отличались от сопоставимых по возрасту, полу и брахиальному систолическому АД больных с АГ и СН с сохраненной ФВ ЛЖ более низким давлением аугментации, индексом аугментации и более высоким показателем амплификации пульсового давления, а также меньшей скоростью распространения пульсовой волны, вследствие нарушения желудочково-артериального сопряжения, вызванного снижением желудочкового еластанса.

Ключевые слова: артериальное давление, артериальная жесткость, желудочково-артериальное сопряжение, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность.

Parameters of arterial stiffness, wave reflection and ventricular–vascular coupling in patients with hypertension and heart failure with preserved and reduced left ventricular ejection fraction

K.M. Amosova¹, N.V. Shyshkina¹, Yu.V. Rudenko¹, A.B. Bezrodnyi¹, I.Yu. Katsitadze², S.M. Dubynska²

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

² Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

The aim – to compare the relationship between brachial and central blood pressure, wave reflections parameters, pulse wave velocity and ventricular-arterial coupling in patients with hypertension and various types of heart failure (HF) with preserved or reduced left ventricular ejection fraction (LVEF), compared to patients with uncomplicated hypertension.

Material and methods. Among 180 patients with essential hypertension, 75 patients (age 57.6 ± 10.7 years) were selected «case control» method. Patients were comparable regarding age, gender, brachial systolic blood pressure (BP), which corresponded to hypertension 1-2 degree: 25 patients with uncomplicated hypertension without HF (1st group), 25 patients with HF and LVEF $\geq 50\%$ (2nd group), 25 patients with HF and LVEF 30–49% (3rd group). All patients underwent general clinical examinations, laboratory examination and determination of NT pro BNP, brachial blood pressure measurements, pulse wave analysis and measurement of the carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) by applanation tonometry, Doppler echocardiography and calculation of the ventricular-vascular coupling parameter (E_a/E_{es}).

Results. Patients with HF in both groups in contrast to patients with uncomplicated hypertension had larger left atrium volume index, higher values of E/e' and lower e' , a' , LVEF (all $P<0.05-0.01$). Patients in both groups with HF were matched by e' and E/e' ($P>0.05$). Both groups of patients with HF had lower mean brachial BP, brachial and central diastolic BP, and higher pulse pressure compared to patients with uncomplicated hypertension ($P<0.05$). Patients with HF and EF $< 50\%$, compared with patients with HF with preserved LVEF, had higher heart rate, while all parameters of brachial and central BP didn't differ ($P>0.05$). Patients with HF and EF $> 50\%$, compared to uncomplicated hypertension, had higher augmentation pressure (PA – 11.8 ± 5.0 versus 8.2 ± 6.2 mm Hg), PWV (9.4 ± 1.9 versus 8.1 ± 1.9 m/s) and lower pulse pressure amplification (PPA 126.5 ± 11.4 versus $139.0\pm 19.7\%$) (all $P<0.05$), in the absence of the difference in the augmentation index (Alx) ($P>0.05$). Compared to patients without HF, patients with HF and EF $< 50\%$ had lower PA (5.1 ± 3.8 vs. 8.2 ± 6.2 mm Hg), Alx (10.2 ± 10.1 versus $22.6\pm 13.9\%$) (all $P<0.01$), in the absence of differences in PPA and PWV ($P>0.05$), which differed from patients with HF and EF $> 50\%$ (PPA – 146.1 ± 19.8 versus $126.5\pm 11.4\%$, and PWV – 7.8 ± 1.7 versus 9.4 ± 1.9 m/s, all $P<0.05$). Groups of patients with HF with preserved LVEF and hypertension were comparable regarding the values of E_a , E_{es} and E_a/E_{es} ($P>0.05$). While patients with HF with reduced LVEF had a higher level of E_a/E_{es} (1.48 ± 0.49 versus 0.65 ± 0.15 and 0.57 ± 0.10) because of lower level of the E_{es} (1.24 ± 0.45 versus 3.17 ± 1.18 and 3.47 ± 0.78) compared to other two groups (all $P<0.01$).

Conclusions. Patients with hypertension and HF with reduced LVEF matched by age, gender and brachial systolic blood pressure with patients with hypertension and HF with preserved LVEF had lower augmentation pressure, augmentation index and a higher level of pulse pressure amplification and lower pulse wave velocity as a result of changes of the ventricular-arterial coupling caused by the decrease of the ventricular elastance (E_{es}).

Key words: blood pressure, vascular stiffness, ventricular-arterial coupling, arterial hypertension, heart failure.

УДК 616.123+616.12-008.334

Структурно-функціональний стан артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками

І.О. Живило, Г.Д. Радченко, Є.Ю. Тітов, Ю.М. Сіренко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: легенева артеріальна гіпертензія, пружно-еластичні властивості судин, швидкість поширення пульсової хвилі, серцево-гомільковий судинний індекс, функціональні можливості, прогностичні маркери

Легенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – група судинних захворювань, при яких спостерігається поступове прогресування ураження легневих судин, підвищення легеневого судинного опору, підвищення тиску в легеневій артерії та розвиток правощлуночкової серцевої недостатності [4–6, 9, 13]. Ідіопатична ЛАГ (ІЛАГ) – рідкісне захворювання з частотою близько 2–3 на мільйон в рік і поширеністю близько 12–15 на мільйон населення. Жінки майже втричі частіше хворіють на ІЛАГ, ніж чоловіки. На сучасному етапі ІЛАГ залишається смертельною хворобою. Смертність тісно пов'язана з чоловічою статтю, гемодинамічними показниками правого шлуночка та обмеженнями функціональних можливостей [7].

Для ІЛАГ характерні гладеньком'язова гіпертрофія, вазоконстрикція, ремоделювання стінки легневих судин. Ці зміни відбуваються за рахунок патологічної активації вазоконстрикторних та прозапальних систем [2, 11]. При ІЛАГ, так само як при системній артеріальній гіпертензії, відбувається ураження судинної стінки за рахунок активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та системи цитокінів, пригнічення синтезу та біодоступності оксиду азоту [3, 14]. Вірогідно, що при замкненій системі циркуляції крові вміст вазоактивних субстанцій, унаслідок активного процесу в легневих судинах, не може

не викликати патологічних змін у судинах великого кола кровообігу. Отже, відповідно, у таких хворих на ЛАГ повинні спостерігатися зміни магистральних артерій, подібні до тих, що виникають при артеріальній гіпертензії, артеріосклерозі та, можливо, атеросклерозі. Наслідком ураження артерій великого кола кровообігу при ЛАГ може стати погіршення умов функціонування і без того скомпрометованого лівого шлуночка та додаткове погіршення органного кровоплину, що, безумовно, буде знижувати функціональні можливості пацієнтів та зумовлювати прогресування серцевої недостатності. У доступній літературі описані порушення пружно-еластичних властивостей судин малого кола кровообігу, але водночас практично немає даних щодо структурно-функціональних змін судин великого кола.

Мета роботи – вивчити пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу в пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією з різними функціональними можливостями та кінцевими точками.

Матеріал і методи

В умовах відділення симптоматичних гіпертензій ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України обстежено

152 пацієнтів, яких розділили на чотири групи: 45 хворих на ІЛАГ; 40 хворих на ЛАГ, асоційовану з природженими вадами серця (ПВС); 32 пацієнти з гіпертонічною хворобою (ГХ) та 35 здорових осіб, які становили контрольну групу.

Групи порівняння підбирали за віком та статтю з переважанням жіночої, рівнем глюкози та холестерину. Штучний підбір хворих у групи порівняння (контроль та ГХ) був абсолютно необхідним, враховуючи такі причини: на ЛАГ хворіють переважно пацієнти молодого віку та жіночої статі, подібна тенденція стосувалася і хворих із ПВС, у той час, як на ГХ хворіють переважно пацієнти віком понад 40–50 років з більшою часткою хворих чоловічої статі. Це важливо, тому що показники, які характеризують пружно-еластичні властивості артерій змінюються з віком та мають певні гендерні особливості [15].

Для залучення пацієнтів з ГХ у дослідження використовували такий алгоритм: при появі хворого на ЛАГ із бази даних обстежених хворих на ГХ, яка ведеться у відділенні симптоматичних гіпертензій з 2012 р., вибирали двох пацієнтів подібного віку та статі, з яких методом конвертів обирали пацієнта для залучення в дослідження та проводили всі необхідні обстеження. Склад групи хворих з ПВС визначався більш стихійно, але ми так само намагалися залучати хворих відповідного віку та статі, що і в групу ІЛАГ.

Діагноз ЛАГ підтверджували катетеризацією правих відділів серця за стандартним протоколом, описаним нами раніше [1]. Рівні систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску вимірювали апаратом Omron M-10 (Omron, Японія) у положенні сидячи після 10 хв спокою тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали і вносили в протокол середнє значення з трьох послідовних вимірювань. Частоту скорочень серця (ЧСС) реєстрували після другого вимірювання. Маса тіла та зріст вимірювали на приладі SECA 220 (Seca GmbH & Co, Німеччина), а індекс маси тіла (ІМТ) вираховували за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / (\text{зріст})^2$. Тест із шестихвилинною ходьбою проводили за стандартною методикою [5].

Ехокардіографічне дослідження хворих проводили за методикою, рекомендованою у спільній настанові Американського товариства фахівців з ехокардіографії, Європейського товариства фахівців з ехокардіографії, Канадського товариства фахівців з ехокардіографії та Європейського товариства кардіологів у М- та В-режимах на апараті ультразвукової системи Toshiba Artida

(Японія) [8]. Вивчали такі показники: систолічний тиск у легеневій артерії, який був підрахований за швидкістю регургітації на тристулковому клапані, діаметр легеневої артерії, площу правого передсердя, діаметр нижньої порожнистої вени та її колабування, TAPSE (tricuspid annular plane systolic excursion, систолічне зміщення трикуспідального кільця).

Показники центральної гемодинаміки та пружно-еластичні властивості судин великого кола кровообігу вимірювали за допомогою апарата SphygmoCor (AtCor, Австралія): оцінювали параметри системної гемодинаміки: САТ, ДАТ, ЧСС та центральний артеріальний тиск. Також вивчали показники пружно-еластичних властивостей судин: швидкість поширення пульсової хвилі артеріями м'язового (ШППХм) та еластичного (ШППХе) типів. На сфігмоаналізаторі VaSera-1500N (Fukuda, Японія) за стандартною методикою вимірювали серцево-гомільковий судинний індекс (cardio-ankle vascular index, CAVI), результати якого, за даними літератури, не залежать від рівня артеріального тиску [12]. Дослідження проводили одноразово.

Статистичну комп'ютерну обробку отриманих даних виконували на персональному комп'ютері за допомогою програм Excel, Statistica. Для порівняльного аналізу розраховували середнє арифметичне та статистичну похибку середнього арифметичного ($M \pm m$). Для порівняння використовували критерій статистичної значущості $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Початкову характеристику хворих наведено в *табл. 1*. Групи порівняння були однаковими за віком та гендерним складом, окрім пацієнтів з ЛАГ, асоційованою з ПВС (вони були дещо молодшими та мали меншу масу тіла). Також важливою була подібність груп за рівнями глюкози та холестерину.

Толерантність до фізичного навантаження, яку оцінюють за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою, є незалежним прогностичним маркером серед неінвазивних параметрів, у тому числі клінічних, ехокардіографічних та нейрогуморальних [10]. Після оцінки функціональних можливостей за результатами тесту з шестихвилинною ходьбою пацієнти з ІЛАГ були розділені на дві групи. Першу групу становили 15 (33,3 %) хворих зі зниженими функціональними

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів всіх груп

Показник	Контрольна група (n=35)	ІЛАГ (n=45)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=40)	ГХ (n=32)
Вік, роки	37,4±2,2	42,0±1,9	36,1±1,4 [#]	41,7±2,2 [°]
Жінки	28 (80 %)	37 (82,2 %)	31 (77,5 %)	20 (62,5 %)
Чоловіки	7 (20 %)	8 (17,8 %)	9 (22,5 %)	12 (37,5 %)
Зріст, см	167,4±1,3	165,9±1,2	164,0±1,2	170,9±1,7 [#]
Маса тіла, кг	68,9±2,6	69,6±2,1	61,8±2,0 [#]	77,6±3,0 ^{*°#}
ІМТ, кг/см ²	24,5±0,8	25,3±0,8	23,0±0,7	26,4±0,8 [°]
Загальний холестерин, ммоль/л	4,5±0,1	4,4±0,1 [#]	4,6±0,1	4,9±0,1
Глюкоза, ммоль/л	4,8±0,1	4,9±0,1	4,9±0,1	5,0±0,1

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІЛАГ ($P < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС ($P < 0,05$).

можливостями (дистанція < 330 м за результатом тесту з шестихвилинною ходьбою). Середній вік пацієнтів цієї групи – (47,5±3,3) року. Другу групу становили 30 (66,7 %) пацієнтів зі збереженими функціональними можливостями (дистанція > 330 м за результатом тесту з шестихвилинною ходьбою). Середній вік пацієнтів цієї групи – (39,3±2,1) року ($P < 0,05$).

За даними тесту з шестихвилинною ходьбою та суб'єктивної оцінки задишки за шкалою Borg у пацієнтів першої групи результати в середньому були статистично значущі гіршими порівняно з другою групою – (239,6±17,3) проти (420,8±11,8) м ($P < 0,0001$) та (5,0±0,4) проти (3,2±0,3) бала ($P < 0,005$).

Результати вимірювання ШППХ артеріями м'язового та еластичного типів у пацієнтів обох груп статистично значуще не відрізнялися. ШППХм у пацієнтів першої групи дорівнювала (8,46±0,45) м/с, у другій групі – (8,07±0,34) м/с; ШППХе – відповідно (8,75±0,34) та (8,73±0,33) м/с.

У пацієнтів першої групи показник жорсткості артерій CAVI був статистично значущо вищим: справа – 8,18±0,27 проти 7,02±0,23 ($P < 0,005$); зліва – 8,43±0,30 проти 7,07±0,21 ($P < 0,005$; *рисунк*).

Показник CAVI виявився статистично значущо вищим у пацієнтів з ІЛАГ зі зниженими функціональними можливостями, ніж у хворих на ЛАГ, асоційовану з ПВС ($P < 0,0001$; *табл. 2*). Водночас у

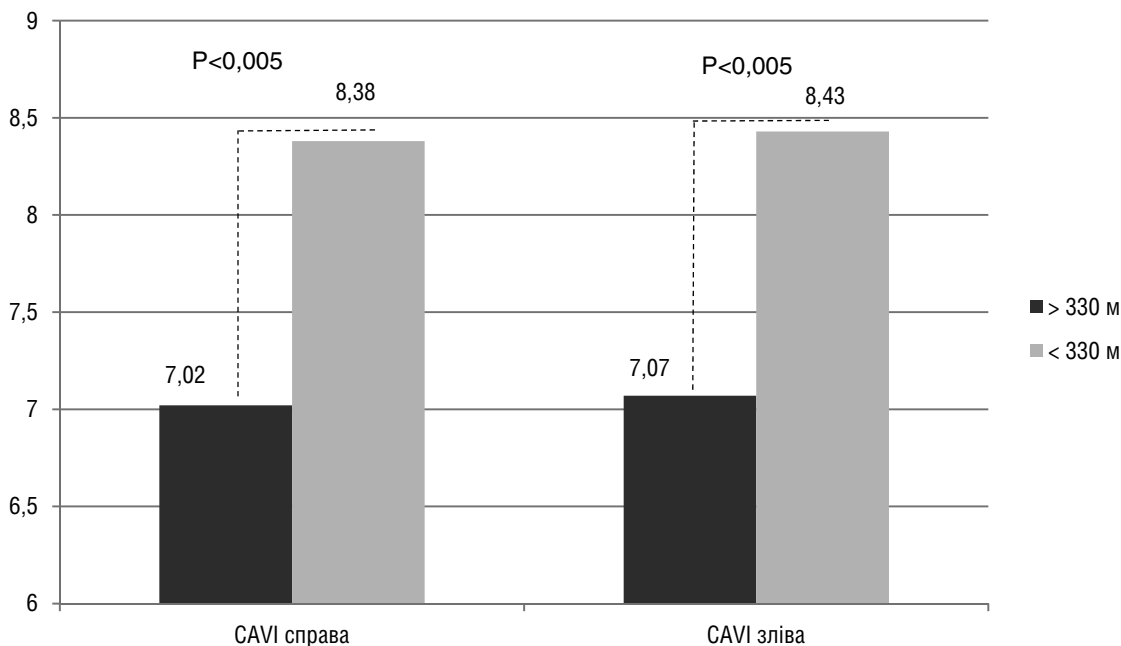


Рисунок. Серцево-гомільковий судинний індекс у підгрупах хворих зі зниженими (дистанція у тесті з шестихвилинною ходьбою < 330 м) та збереженими (дистанція > 330 м) функціональними можливостями.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика показників серцево-гомількового судинного індексу у хворих усіх груп ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=35)	ІЛАГ зі зниженими ФМ (n=15)	ІЛАГ зі збереженими ФМ (n=30)	ЛАГ, асоційована з ПВС (n=40)	ГХ (n=32)
CAVI справа	5,99±0,14	8,18±0,27*	7,02±0,23*°	6,40±0,20°#	7,53±0,21
CAVI зліва	6,09±0,14	8,43±0,30*	7,07±0,21*°	6,62±0,24°	7,39±0,20°

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІЛАГ зі зниженими функціональними можливостями (ФМ) ($P < 0,05$). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих на ІЛАГ зі збереженими функціональними можливостями ($P < 0,05$).

пацієнтів з ІЛАГ зі збереженими функціональними можливостями CAVI статистично значуще не відрізнявся від такого у хворих з ПВС (див. табл. 2).

При порівнянні результатів вимірювання CAVI у пацієнтів з ІЛАГ зі зниженими та збереженими функціональними можливостями з даними осіб контрольної групи він виявився статистично значуще вищим у пацієнтів з ІЛАГ ($P < 0,0001$; див. табл. 2).

При порівнянні результатів вимірювання CAVI у пацієнтів з ІЛАГ зі зниженими функціональними можливостями та в пацієнтів з ГХ він виявився вищим у пацієнтів з ІЛАГ ($P < 0,006$; див. табл. 2). Водночас у групі пацієнтів з ІЛАГ зі збереженими функціональними можливостями рівень CAVI статистично значуще не відрізнявся від такого у хворих на ГХ (див. табл. 2).

Таким чином, у хворих на ІЛАГ ступінь ураження артерій великого кола кровообігу корелював ($r=0,4$) зі зниженням їх функціональних можливостей.

Таким чином, наша первинна гіпотеза, що у хворих на ІЛАГ виникає порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу та що це може погіршувати їхні функціональні можливості, знайшла своє підтвердження.

У подальшому проведено субаналіз для оцінювання зв'язку прогнозу з показниками ураження артерій великого кола кровообігу. За 3 роки спостереження 10 (22,2 %) хворих на ІЛАГ померли в результаті декомпенсації правосторонньої серцевої недостатності. Вони сформували першу підгрупу порівняння. Другу підгрупу сформували 35 (78,8 %) хворих на ІЛАГ, які вижили. Середній вік пацієнтів першої підгрупи становив ($45,2 \pm 4,5$) року, він статистично значуще не відрізнявся від віку пацієнтів другої підгрупи – ($41,2 \pm 2,1$) року.

Рівень N-термінального фрагмента мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) у пацієнтів першої підгрупи був у 23 рази вищим

Таблиця 3

Прогностичні показники та результати оцінки пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу в пацієнтів з різними кінцевими точками ($M \pm m$)

Показник	Перша підгрупа (n=10)	Друга підгрупа (n=35)
Вік, років	45,2±4,5	41,2±2,1
NT-proBNP, пг/мл	2835,3±703,8	776,9±160,9***
Сечова кислота, ммоль/л	424,4±24,5	338,7±19,5*
Дистанція у тесті з шестихвилинною ходьбою, м	297,9±40,6	385,0±14,5*
TAPSE, мм	13,2±0,7	15,6±0,6*
Площа правого передсердя, см ²	32,6±3,2	24,7±1,5*
Тиск у правому передсерді, мм рт. ст.	14,7±2,6	8,8±0,9*
ЛСО, кПа · с ⁻¹ · л ⁻¹	105,83±12,20	117,33±9,95
SvO ₂ , %	52,0±4,1	69,5±1,5***
PaCO ₂ , мм рт. ст.	26,5±1,0	30,2±1,0*
Центральний САТ, мм рт. ст.	94,8±3,0	100,7±1,8
ШППХм, м/с	9,37±0,64	7,89±0,28*
ШППХе, м/с	9,27±0,49	8,59±0,28
CAVI справа	8,60±0,42	7,01±0,20**
CAVI зліва	8,53±0,46	7,03±0,17**

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих першої підгрупи (які померли): * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$; *** $P < 0,0001$.

від нормальних значень та в 4 рази вищим, ніж у другій підгрупі, відповідно ($2835,3 \pm 703,8$) та ($776,9 \pm 160,9$) пг/мл ($P < 0,0001$). Рівень сечової кислоти, як маркер тканинної гіпоксії, в першій підгрупі був статистично значуще вищим, ніж у другій ($P < 0,05$; *табл. 3*).

Середні результати тесту з шестихвилинною ходьбою в пацієнтів, які померли, були на 87 м менше, ніж у хворих, які вижили. Такі дані свідчать про зниження функціональних можливостей у пацієнтів з несприятливим прогнозом. За даними ехокардіографії показник скоротливості правого шлуночка (TAPSE) був знижений в обох підгрупах, але в першій підгрупі він був статистично значуще меншим ($P < 0,05$). Площа правого передсердя – параметр, який також використовують для оцінки ризику при ІЛАГ, – в обох підгрупах перевищувала нормальні значення, але в першій підгрупі була статистично значуще більшою ($P < 0,02$; *див. табл. 3*). Цей показник у першій підгрупі становив у середньому ($32,6 \pm 3,2$) см², що є одним із прогностичних чинників високого ризику ускладнень (ризик виникнення смерті протягом 1 року – понад 10 %) [5].

Серед гемодинамічних показників, отриманих при катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії, одним із важливих для оцінки прогнозу виживання є середній тиск у правому передсерді. Його зростання понад 14 мм рт. ст. є одним із прогностичних чинників високого ризику ускладнень (ризик виникнення смерті протягом 1 року – понад 10 %). Середній тиск у правому передсерді в другій підгрупі дорівнював ($8,8 \pm 0,9$) мм рт. ст., а в першій – ($14,7 \pm 2,6$) мм рт. ст. ($P < 0,009$). Легеневий судинний опір (ЛСО) в обох підгрупах був в майже 5 разів вищий від нормальних значень, що свідчить про ураження легеневої артерії. Насичення киснем венозної крові з легеневої артерії (SvO₂) також є важливим прогностичним маркером. За отриманими результатами, в першій підгрупі цей показник був статистично значуще нижчим, ніж у другій підгрупі ($P < 0,0001$; *див. табл. 3*). Рівень парціального тиску CO₂ в артеріальній крові (PaCO₂) також має прогностичне значення для пацієнтів з ІЛАГ. Його низький рівень пов'язаний зі ступенем задишки. В обох підгрупах спостереження цей показник був меншим від нормальних значень, але він був статистично значуще меншим у першій підгрупі ($P < 0,05$; *див. табл. 3*).

У *табл. 3* наведено показники пружно-еластичних властивостей артерій у хворих на ІЛАГ

залежно від прогнозу. При майже однакових рівнях центрального САТ в обох підгрупах ШППХм була статистично значуще вищою в першій підгрупі ($P < 0,02$; *див. табл. 3*), а ШППХе в підгрупах статистично значуще не відрізнялася. Показник жорсткості артерій великого кола кровообігу CAVI у пацієнтів першої підгрупи був статистично значуще вищим порівняно з результатами другої підгрупи ($P < 0,001$; *див. табл. 3*).

При порівнянні результатів вимірювання CAVI у пацієнтів першої підгрупи та пацієнтів з ГХ він виявився статистично значуще вищим у пацієнтів з ІЛАГ, які померли протягом періоду спостереження ($P < 0,02$).

Таким чином, у хворих на ІЛАГ спостерігали виражене ураження артерій великого кола кровообігу, яке було більшим у пацієнтів з несприятливим прогнозом. Проведене дослідження показало, що додатково до всіх відомих показників ризику виникнення ускладнень та смерті протягом 1 року в пацієнтів з ІЛАГ можливо використання неінвазивного методу дослідження – визначення індексу CAVI як маркера ураження артерій великого кола кровообігу. Отримані дані потребують подальшого дослідження та більш тривалого спостереження для оцінювання впливу виявлених змін на прогноз захворювання.

Висновки

1. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією виявлено порушення пружно-еластичних властивостей артерій великого кола кровообігу, за виразністю подібні до таких у хворих на артеріальну гіпертензію.

2. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією зі зниженням функціональних можливостей спостерігаються більш виражені порушення пружно-еластичних властивостей артерій порівняно з хворими зі збереженими функціональними можливостями.

3. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією, які померли протягом періоду спостереження, показники жорсткості артерій великого кола кровообігу та індекс CAVI були статистично значуще вищими, ніж у пацієнтів, які вижили.

4. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією можливе використання індексу CAVI як маркера ураження артерій великого кола кровообігу та прогностичного чинника.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – І.Ж., Г.Р., Ю.С, редагування тексту – Ю.С., збір матеріалу – І.Ж., Є.Т., огляд літератури, написання тексту – І.Ж.

Література

1. Сиренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живилю І.О. та ін. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію // Серце і судини.– 2016.– № 4.– С. 23–29.
2. Bradley A.M., Leopold J.A. Emerging Concepts in the Molecular Basis of Pulmonary Arterial Hypertension: Part II: Neurohormonal Signaling Contributes to the Pulmonary Vascular and Right Ventricular Pathophenotype of Pulmonary Arterial Hypertension // Circulation.– 2015.– Vol. 131.– P. 2079–2091.
3. Dzau V. The cardiovascular continuum and renin-angiotensin-aldosterone system blockade // J. Hypertens.– 2005.– Vol. 23 (1).– P. 9–17.
4. Farber H.W., Loscalzo J. Pulmonary arterial hypertension // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 351.– P. 1655–1665.
5. 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 (AEPCC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (1).– P. 67–119.
6. Humbert M., Morrell N.W., Archer S.L. et al. Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2004.– Vol. 43.– P. 13S–24S.
7. Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. et al. Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era // Circulation.– 2010.– Vol. 122 (2).– P. 156–163.
8. 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. Amer. Society Echocardiography.– 2015.– Vol. 28.– P. 1–39.
9. McLaughlin V.V., McGoon M.D. Pulmonary arterial hypertension // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 1417–1431.
10. Miyamoto S., Nagaya N., Satoh T. et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing // Amer. J. Respir. Crit. Care Med.– 2000.– Vol. 161.– P. 487–492.
11. Rubin L.J., Badesch D.B. Evaluation and management of the patient with pulmonary arterial hypertension // Ann. Intern. Med.– 2005.– Vol. 143.– P. 282–292.
12. Shirai K., Utino J., Otsuka K. et al. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardioankle vascular index (CAVI) // J. Atheroscler. Thromb.– 2006.– Vol. 13.– P. 101–107.
13. Simonneau G., Robbins I., Beghetti M. et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54.– P. S43–S54.
14. Versari D., Daghini E., Viridis A. et al. Endothelium-dependent contractions and endothelial dysfunction in human hypertension // British J. Pharmacology.– 2009.– Vol. 157.– P. 527–536.
15. Wilkinson I.B., Cockcroft J.R., Webb D.J. Pulse wave analysis and arterial stiffness // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 1998.– Vol. 32.– P. 33–37.

Надійшла 20.08.2017 р.

Структурно-функциональное состояние артерий большого круга кровообращения у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией с различными функциональными возможностями и конечными точками

І.А. Живилю, А.Д. Радченко, Е.Ю. Титов, Ю.Н. Сиренко

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

Цель работы – изучить упруго-эластические свойства сосудов большого круга кровообращения у пациентов с идиопатической легочной артериальной гипертензией (ИЛАГ) с различными функциональными возможностями и конечными точками.

Материал и методы. Обследованы 152 пациента: 45 больных с ИЛАГ, 40 больных с ЛАГ, ассоциированной с врожденными пороками сердца, 32 – с гипертонической болезнью (ГБ) и 35 здоровых лиц, составивших контрольную группу. Измеряли скорость распространения пульсовой волны по артериям мышечного и эластичного типов, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс (cardio-ankle vascular index, CAVI).

Результаты. У пациентов со сниженными (дистанция < 330 м по результатам теста с шестиминутной ходьбой) функциональными возможностями по сравнению с пациентами с сохраненными (дистанция > 330 м по результатам теста с шестиминутной ходьбой) функциональными возможностями показатель жесткости артерий CAVI был статистически значимо выше: справа – $8,18 \pm 0,27$ по сравнению с $7,02 \pm 0,23$ ($P < 0,005$); слева – $8,43 \pm 0,30$ по сравнению с $7,07 \pm 0,21$ ($P < 0,005$). При сравнении результатов измерения CAVI у пациентов с ИЛАГ со сниженными функциональными возможностями и у пациентов с ГБ, он оказался выше у пациентов с ИЛАГ: справа – $8,18 \pm 0,27$ по сравнению с $7,53 \pm 0,21$ ($P < 0,08$); слева – $8,43 \pm 0,30$ по сравнению с $7,39 \pm 0,20$ ($P < 0,006$). Показатель CAVI у пациентов, умерших за период наблюдения, был статистически значимо выше по сравнению с результатами выживших пациентов: справа – $8,60 \pm 0,42$ по сравнению с $7,01 \pm 0,20$ ($P < 0,001$); слева – $8,53 \pm 0,46$ по сравнению с $7,03 \pm 0,17$ ($P < 0,001$). У пациентов с ИЛАГ, умерших за период наблюдения, CAVI оказался статистически значимо выше по сравнению с пациентами с ГБ: справа – $8,60 \pm 0,42$ по сравнению с $7,53 \pm 0,21$ ($P < 0,03$); слева – $8,53 \pm 0,46$ по сравнению с $7,39 \pm 0,20$ ($P < 0,02$).

Выводы. Таким образом, дополнительно ко всем известным показателям риска возникновения осложнений и смерти в течение 1 года у пациентов с ИЛАГ можно использовать неинвазивный метод исследования – измерение индекса CAVI как маркера поражения артерий большого круга кровообращения.

Ключевые слова: легочная артериальная гипертензия, упруго-эластические свойства сосудов, скорость распространения пульсовой волны, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, функциональные возможности, прогностические маркеры.

Structural and functional status of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension with different functional abilities and endpoints

I.O. Zhyvylo, G.D. Radchenko, Ye.Yu. Titov, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to study the elastic properties of the systemic circulation arteries in patients with idiopathic pulmonary arterial hypertension (IPAH) with different functional abilities and endpoints.

Material and methods. 152 patients were examined: 45 of them were with IPAH, 40 patients with pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease, 32 patients with arterial hypertension (AH) and 35 healthy controls. Pulse wave velocity was measured in the arteries of muscular and elastic types, also we measured cardio-ankle vascular index (CAVI).

Results. Patients with reduced (< 330 m) functional abilities (FA) compared with patients with preserved (> 330 m) FA, have significantly higher arterial stiffness: the level of right CAVI was 8.18 ± 0.27 vs 7.02 ± 0.23 ($P < 0.005$); the level of left – 8.43 ± 0.30 vs 7.07 ± 0.21 ($P < 0.005$). Comparing groups of patients with reduced FA and with AH, CAVI measurements were higher among patients with IPAH (right side 8.18 ± 0.27 vs 7.53 ± 0.21 , $P < 0.08$, left side 8.43 ± 0.30 vs 7.39 ± 0.20 , $P < 0.006$). The CAVI of patients who died during the observation period was significantly higher compared to the results of surviving patients: 8.60 ± 0.42 vs 7.01 ± 0.20 ($P < 0.001$) and 8.53 ± 0.46 vs 7.03 ± 0.17 ($P < 0.001$), accordingly.

Conclusions. Consequently, in addition to all known risk factors for complication and 1 year mortality among patients with IPAH, it may be possible to use CAVI as an indicator of arterial lesions of the systemic circulation.

Key words: pulmonary arterial hypertension, elastic properties of arteries, pulse wave velocity, cardio-ankle vascular index, functional abilities, predictive markers.

УДК 616.12-008.331.1-085

Чинники, що асоціюються зі зміною прихильності пацієнта до антигіпертензивного лікування

Т.Г. Слащева, Г.Д. Радченко, Ю.М. Сіренко, І.М. Марцовенко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, прихильність до лікування

Прихильність хворого до лікування на теперішній час є одним із чинників, що впливає на контроль артеріального тиску (АТ) [7]. Сучасна фармакологія досягла значних успіхів у створенні потужних антигіпертензивних препаратів, які, за даними рандомізованих досліджень, дозволяють контролювати АТ у більшості пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). Проте в реальній практиці частка пацієнтів з цільовим рівнем АТ у більшості країн не досягає 50 % [40]. Однією з причин такої ситуації є низька прихильність хворих до лікування – не працюють ті ліки, які пацієнт не приймає. Тому актуальною є проблема вивчення факторів, які дозволяють виявляти хворих із низькою прихильністю, та розроблення заходів щодо підвищення цієї прихильності [2, 8, 11].

Мета роботи – оцінити чинники, пов'язані з прихильністю хворого до лікування та її змінами під впливом призначеної антигіпертензивної терапії, які допоможуть оптимізувати режим терапії та поліпшити якість надання медичної допомоги пацієнтам з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи

Клінічна характеристика хворих. У дослідження залучили 10 158 пацієнтів з різних міст України [1]. Середній систолічний (САТ), діастолічний (ДАТ) АТ та частота скорочень серця (ЧСС) в обстежених дорівнювали відповідно $(166,5 \pm 0,23)$ мм рт. ст., $(96,7 \pm 0,11)$ мм рт. ст. та $(81,5 \pm 0,11)$ за 1 хв. Жінки становили більшість – 6248 осіб (61,5 %). У 3066 (30,2 %) пацієнтів АГ

була вторинною. У 8870 (87,3 %) пацієнтів АГ існувала в середньому $(112,3 \pm 0,93)$ міс. У 1288 (12,7 %) хворих АГ виявлено вперше. 2312 (26,1 %) пацієнти із тих, хто знав про наявність у них АГ, не приймали ніяких ліків для контролю АТ. Регулярно приймали ліки лише 1587 (17,9 %) пацієнтів. 6810 (67 %) осіб мали досвід прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Інсульт перенесли 1645 (16,2 %) хворих. Ішемічну хворобу серця (ІХС) діагностували у 5261 (51,8 %) пацієнта. Інфаркт міокарда перенесли 978 (9,6 %) обстежених. Стенокардію напруження I функціонального класу (ФК) мали 3367 (33,2 %) хворих, II ФК – 2522 (24,8 %), III ФК – 839 (8,3 %). Серцеву недостатність III ФК за NYHA діагностовано у 42 (0,4 %) пацієнтів, II ФК – у 649 (6,4 %), III ФК – у 3379 (33,3 %). На цукровий діабет страждали 1208 (11,9 %) обстежених. Захворювання нирок діагностували в 1898 (18,7 %) пацієнтів. При цьому рівень креатиніну сироватки крові був підвищеним у 531 (5,2 %) хворого. Ретинопатію діагностували у 5952 (58,6 %) хворих, рівень загального холестерину сироватки (> 5 ммоль/л) – у 5244 (51,6 %). Спадковий анамнез за наявністю АГ у близьких родичів мали 6100 (60,1 %) пацієнтів.

У дослідження залучали осіб віком від 18 років з рівнем АТ 140/90 мм рт. ст. і більше, які були спроможні регулярно відвідувати лікаря. Не залучали жінок, що були вагітними або збиралися завагітніти, хворих із декомпенсованими хронічними захворюваннями, які б могли зашкодити оцінці результатів лікування, пацієнтів з онкологічними захворюваннями, з психоневрологічними

ми розладами, не спроможних відвідувати лікаря регулярно.

Методи лікування. Дослідження проводили у 62 містах України. Загалом було залучено 531 лікаря, які на свій розсуд призначали хворим з АГ антигіпертензивні препарати переважно вітчизняного виробництва. Лікарі мали можливість проводити як монотерапію, так і комбіновану терапію, застосовувати антигіпертензивні препарати інших виробників, якщо вони вважали це необхідним, вибирати дози препаратів згідно зі своїм баченням тактики ведення хворого, а також призначати немедикаментозне лікування. Проте обов'язковим було намагання лікарів досягнути цільового АТ, і вони знали, що наприкінці дослідження проводитиметься оцінка ефективності лікування.

Методи дослідження. Загалом пацієнт, залучений у дослідження, робив 4 візити. Збір анамнезу проводили за свідченнями хворих та медичної документації. Офісний АТ вимірювали в положенні сидячи вранці між восьмою та десятою годинами. Реєстрацію САТ і ДАТ проводили на одній і тій же руці тричі з інтервалом дві хвилини, якщо величини АТ не відрізнялися більше як на 5 мм рт. ст. При виявленні більшої різниці між отриманими величинами проводили четверте вимірювання та обчислювали середнє значення з трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) у 12 відведеннях проводили на початку лікування. Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії лівого шлуночка (індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($R aVL + SV3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), порушення серцевого ритму, динаміку ЕКГ (наявність патологічного зубця Q, зміни сегмента ST, зміни хвилі T).

Серцево-судинний ризик оцінювали на початку та наприкінці дослідження згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства фахівців з артеріальної гіпертензії (2013). На розсуд лікаря пацієнтам проводили інші, крім вказаних, інструментальні та лабораторні дослідження для визначення ураження органів-мішеней. При формуванні бази даних додатковий низький ризик приймали за 1, помірний – за 2, високий – за 3, дуже високий – за 4.

На етапах лікування сам пацієнт оцінював свій стан, вибираючи відповідь на запитання, як

змінився його стан від моменту початку лікування: не змінився, погіршився, покращився.

На кожному візиті проводили реєстрацію побічних явищ та визначали необхідність зміни антигіпертензивної терапії. Окрім того, у випадку, коли пацієнт припиняв участь у дослідженні, з'ясовували причини: призначення іншого лікаря, наявність побічного ефекту, неефективність терапії, порада родичів або друзів, економічний чинник, інші.

На початку дослідження всім пацієнтам було запропоновано відповісти на запитання анкети: Чи курите ви? Якщо курите, то скільки цигарок? Скільки років курите? Чи вживаєте алкоголь регулярно? Скільки порцій на тиждень? Якому алкогольному напою ви надаєте перевагу? Яку освіту ви маєте? Чи працюєте ви зараз? Чи займаєтеся ви фізичною активністю? Якщо так, то скільки часу ви приділяєте виконанню фізичних навантажень? Чи вживаєте ви солону їжу? Чи вживаєте ви свіжі овочі? Як часто ви вживаєте свіжі овочі?

Прихильність до антигіпертензивної терапії визначали за допомогою спеціальної анкети на основі бальної системи [24, 25]. Пацієнт мав відповісти на 6 запитань, які стосувалися прийому призначених антигіпертензивних препаратів. Якщо пацієнт ствердно відповідав на три і більше запитань, вважали що прихильність такого пацієнта дуже низька (менше 50 % призначених ліків приймається). Якщо він набрав 1–2 бали, прихильність визначали як помірну (50–79 % призначених ліків приймається), якщо жодного бала – як дуже високу (80 % і більше призначених ліків приймаються).

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 13.0. Статистичну значущість різниці середніх між групами встановлювали методом спочатку незалежного t-тесту для середніх (в окремих випадках з використанням аналізу ANOVA з post-hoc Tukey тестом) за допомогою програми SPSS 13.0. Динаміку показників в одній і тій же групі на етапах лікування порівнювали за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Статистичну значущість різниці між групами з непараметричним розподілом (відсоткові показники) визначали за тестом Манна – Уїтні. Після проведення аналізу на

характер розподілу проводили кореляційний аналіз за Спірменом. Визначали коефіцієнт кореляції r . Для встановлення незалежних факторів кореляції проводили лінійний уні- та мультіваріантний регресійний аналіз із визначенням стандартизованого коефіцієнта β та binary logistic аналіз для визначення ступеня зв'язку між показниками і прихильністю.

Результати

На початку дослідження на запитання анкети щодо визначення прихильності до лікування відповіли 9061 пацієнт, наприкінці дослідження – 8651 пацієнт. На початку дослідження переважали хворі з низькою прихильністю – 3915 (43,2 %) пацієнтів (з помірною було 33,7 %, з високою – 23,1 %), а наприкінці дослідження переважали хворі з помірною прихильністю – 3408 (39,4 %) пацієнтів (з низькою було 28,4 %, з високою – 32,2 %). На тлі лікування відбулося статистично значуще ($P < 0,001$) зменшення частки пацієнтів із низькою прихильністю та статистично значуще збільшення частки хворих із помірною ($P < 0,001$) та високою ($P < 0,001$) прихильністю.

На *рисунку* представлено зміни прихильності до лікування під впливом терапії залежно від її початкового стану. Найбільші зміни (у 45,1 %) відбулися у групі хворих з низькою прихильністю на початку, в яких вона значно покращилася – стала або помірною (у 30,4 %), або високою (у 14,7 %). Серед пацієнтів з високою прихильністю на початку відбувалося її незначне (у 12,9 %) погіршення – у 79 (3,9 %) наприкінці дослідження прихильність була низькою та у 181 (9 %) – помірною. У групі хворих з початковою помірною прихильністю у 483 (16,6 %)

спостерігали її збільшення до рівня високої та у 332 (11,4 %) вона знизилася до низького рівня.

Таким чином, у 61,7 % під впливом лікування антигіпертензивними препаратами переважно вітчизняного виробництва спостерігали поліпшення прихильності до лікування. У 24,3 % прихильність погіршилася та у 14 % – не змінилася. Найбільші зміни під впливом лікування відбувалися в пацієнтів з низькою прихильністю на початку лікування.

Для виявлення чинників, пов'язаних із прихильністю до лікування, за допомогою незалежного t -тесту було виділено основні показники, що вивчалися, за якими відрізнялися групи пацієнтів залежно від початкової прихильності до лікування. Ці дані представлено в *табл. 1*. Пацієнти з високою прихильністю відрізнялися меншим віком, більшою часткою пацієнтів жіночої статі та осіб з есенціальною АГ. У них рідше реєстрували інсульт в анамнезі, ІХС, перенесений інфаркт міокарда, серцеву недостатність та цукровий діабет. Тривалість існування АГ була найменшою в цій групі. Окрім того, пацієнти з високою та помірною прихильністю, за твердженням лікарів, відрізнялися тим, що до залучення в дослідження приймали антигіпертензивні препарати регулярно. За ризиком виникнення серцево-судинних ускладнень пацієнти з високою прихильністю мали найменший середній бал, ніж пацієнти з помірною та низькою прихильністю.

Прихильність хворих до лікування була тісно пов'язана з рівнем АТ як на початку дослідження, так і на етапах лікування (*див. табл. 1*). Пацієнти з високою прихильністю мали найнижчі рівні САТ і ДАТ на всіх етапах лікування, ніж хворі з помірною та низькою. Тобто, з одного боку, на початку дослідження більш висока прихильність була в пацієнтів з більш низьким АТ, з іншого боку, висока прихильність до лікування могла сприяти кращому контролю АТ на тлі терапії. Частково, можливо за рахунок нижчого АТ та меншої частоти ускладнень в анамнезі, пацієнти з початковою високою прихильністю характеризувалися нижчим серцево-судинним ризиком.

Здатність хворого слідувати призначенням лікарів асоціювалася зі способом життя та рівнем освіти хворих. Так, при низькій прихильності реєстрували найбільшу частку пацієнтів, які курили, кількість цигарок, яку пацієнти викурювали за добу, в них також була найбільшою. «Стаж» куріння був найдовшим в осіб з помірною

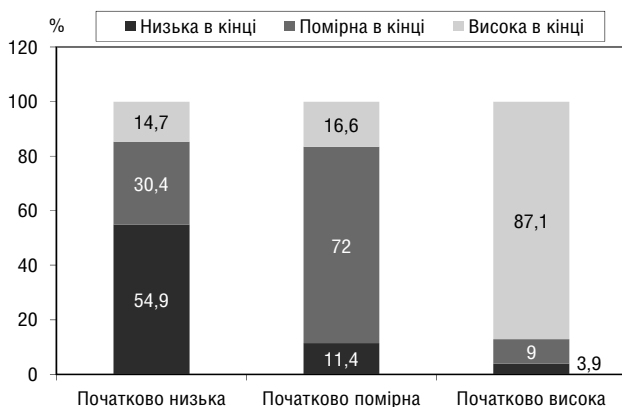


Рисунок. Розподіл пацієнтів за прихильністю до лікування наприкінці дослідження залежно від початкової прихильності.

Таблиця 1

Показники, за якими статистично значущо відрізнялися пацієнти з різною прихильністю до лікування на початку дослідження

Показник	Висока прихильність (n=2096)	Помірна прихильність (n=3051)	Низька прихильність (n=3915)
Вік, років	58,8±0,42	59,9±0,33	60,4±0,29**
Жінки	1899 (90,6 %)	1661 (54,4 %)*	2255 (57,6 %)**
Чоловіки	197 (9,4 %)	1390 (45,6 %)*	1660 (42,4 %)**
Есенціальна АГ	1559 (74,4 %)	2215 (72,6 %)	2754 (70,3 %)*###
Тривалість АГ, міс	99,3±2,5	112,8±1,9*	119,0±1,5##
Регулярний прийом ліків до залучення в дослідження	395 (18,8 %)	579 (19 %)	479 (12,2 %)**
Інсульт	276 (13,2 %)	509 (16,7 %)*	717 (18,3 %)**
ІХС	962 (45,8 %)	1706 (55,9 %)*	2205 (56,3 %)*
Інфаркт міокарда	178 (8,5 %)	316 (10,4 %)	411 (10,5 %)**
Серцева недостатність	699 (33,3 %)	1371 (43,2 %)*	1770 (45,2 %)*
Цукровий діабет	196 (9,4 %)	436 (14,3 %)*	490 (12,5 %)*###
САТ до лікування, мм рт. ст.	164,2±0,49	167,0±0,49*	167,9±0,39*
ДАТ до лікування, мм рт. ст.	95,8±0,22	96,8±0,23**	97,2±0,18*
ЧСС до лікування, за 1 хв	82,2±0,24	81,4±0,21**	81,3±0,19**
САТ через 1 міс лікування, мм рт. ст.	144,7±0,35	147,6±0,67*	157,6±5,7***
ДАТ через 1 міс лікування, мм рт. ст.	86,4±0,19	87,7±0,16*	89,8±0,48*#
САТ через 3 міс лікування, мм рт. ст.	132,8±0,27	134,9±0,37*	136,6±0,23*#
ДАТ через 3 міс лікування, мм рт. ст.	80,3±0,18	81,7±0,2*	82,5±0,12*###
Серцево-судинний ризик до лікування, бали	2,5±0,02	2,7±0,02*	2,8±0,01*
Серцево-судинний ризик через 3 міс лікування, бали	1,9±0,02	2,1±0,02	2,2±0,02*###
Курці	399 (19 %)	723 (23,7 %)*	1154 (29,5 %)**
Кількість цигарок за добу, шт.	10,4±0,49	11,4±0,35	12,8±0,36*###
Тривалість куріння, роки	17,5±0,7	22,9±1,5*	20,8±0,4*
Зловживання алкоголем	256 (12,2 %)	450 (14,7 %)**	879 (22,5 %)**
Наявність вищої освіти	617 (29,4 %)	794 (26 %)*	925 (23,6 %)**
Наявність роботи	1135 (54,2 %)	1550 (50,8 %)**	1821 (46,5 %)*###
Фізичні заняття	1024 (48,9 %)	1460 (47,9 %)**	1669 (42,6 %)**
Зловживання солоною їжею	702 (33,5 %)	1145 (37,5 %)	1821 (46,5 %)**
Вживання овочів > 1 раз на день	1577 (75,2 %)	2230 (73,1 %)*	2603 (66,5 %)**

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів високою прихильністю: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з помірною прихильністю: # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$.

прихильністю до лікування, а найкоротшим – у хворих з високою прихильністю. Пацієнти, які за своїм твердженням, зловживали алкоголем, частіше траплялися в групі з низькою прихильністю, ніж з високою ($P < 0,001$) та помірною ($P < 0,001$). Частка пацієнтів, які мали вищу освіту, була найбільшою саме в групі з високою прихильністю до лікування. У цій же групі була більшою частка хворих, які працювали (середній вік у них був меншим), що статистично значущо відрізнялося від груп з помірною ($P < 0,002$) та низькою ($P < 0,001$) прихильністю. Кількість пацієнтів, які займалися регулярно фізичною активністю не менше, ніж 5–6 разів на тиждень та вживали свіжі овочі один і більше разів на день, була найбільшою в групі пацієнтів з високою прихильністю, і

найменшою – у групі з низькою. В останній групі статистично значущо більше було хворих, які активно споживали солону їжу.

У подальшому було проведено уні- та багатофакторний кореляційний аналіз для виявлення незалежних показників, які асоціювалися з прихильністю хворого до лікування (табл. 2). Прихильність хворих до лікування була тим більшою, чим меншим був вік пацієнтів і, відповідно, менша тривалість існування АГ, менші рівні САТ, ДАТ. Жіноча стать та есенціальна АГ також асоціювалися із кращою прихильністю. Чим рідше реєстрували ІХС та такі ускладнення, як інсульт, інфаркт міокарда, серцева недостатність, тим прихильність була вищою. Відповідно, чим вищим був серцево-судинний ризик, тим гірше

Таблиця 2

Основні показники, з якими статистично значущо була пов'язана початкова прихильність до лікування за даними уні- та багатофакторного регресійного аналізу

Показники	Уніфакторний аналіз	Багатофакторний аналіз
Вік	$r=-0,052$; $P<0,001$	$\beta=-0,042$; $P=0,003$
Стать (1 – чоловік, 0 – жінка)	$r=-0,052$; $P<0,001$	$-0,039$; $P=0,002$
Етіологія АГ (1 – есенціальна, 0 – ренопаренхіматозна)	$r=0,043$; $P<0,001$	–
Тривалість АГ	$r=-0,11$; $P<0,001$	–
Індекс маси тіла	$r=-0,056$; $P<0,001$	–
Інсульт в анамнезі (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,051$; $P<0,001$	–
ІХС (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,072$; $P<0,001$	–
Інфаркт міокарда (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,022$; $P<0,001$	–
Серцева недостатність (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,068$; $P<0,001$	–
Серцево-судинний ризик	$r=-0,122$; $P<0,001$	$-0,183$; $P=0,002$
Куріння (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,091$; $P<0,001$	–
Тривалість куріння	$r=-0,10$; $P<0,001$	–
Кількість цигарок за добу	$r=-0,091$; $P<0,001$	–
Зловживання алкоголем (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=-0,12$; $P<0,001$	$-0,095$; $P=0,05$
Наявність вищої освіти (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=0,086$; $P<0,001$	–
Наявність роботи	$r=0,064$; $P<0,001$	–
Регулярні фізичні заняття (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=0,072$; $P<0,001$	$0,13$; $P=0,022$
Зловживання сіллю (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=0,015$; $P<0,001$	$-0,11$; $P=0,042$
Вживання свіжих овочів ≥ 1 раз на добу (1 – наявність, 0 – відсутність)	$r=0,14$; $P<0,001$	–
САТ на початку	$r=-0,086$; $P<0,001$	–
ДАТ на початку	$r=-0,054$; $P<0,001$	–
ЧСС на початку	$r=0,022$; $P=0,038$	–
САТ наприкінці дослідження	$r=-0,12$; $P<0,001$	–
ДАТ наприкінці дослідження	$r=-0,10$; $P<0,001$	–

пацієнти слідували призначенням лікарів. Окрім того, прихильність була тісно пов'язана зі способом життя пацієнтів. Так, прихильність до лікування була низькою при більшому індексі маси тіла, в пацієнтів, які курили, зловживали алкоголем та сіллю, не мали роботи або були на пенсії, не займалися фізичною активністю, рідко вживали свіжі овочі. Окрім того, прихильність залежала від рівня освіти хворих – була тим вищою, чим вищу освіту вони мали.

Прихильність до терапії на початку дослідження тісно корелювала з рівнем АТ наприкінці дослідження – чим вона була вищою, тим нижчим рівень АТ був наприкінці дослідження. При цьому при проведенні багатофакторного аналізу це співвідношення не залежало від рівня АТ на початку лікування – при формуванні моделі, що враховувала рівні САТ і ДАТ на початку та наприкінці дослідження, коефіцієнти кореляції (β) між рівнем прихильності та САТ і ДАТ наприкінці дослідження були статистично значущими – відповідно $0,071$ ($P<0,001$) і $-0,046$ ($P<0,001$). Серед пацієнтів з початковою висо-

кою прихильністю до лікування, у яких були відомі дані щодо рівня АТ наприкінці дослідження ($n=1878$), цільового рівня АТ не було досягнуто у 630 (33,5 %) осіб, що було статистично значущо менше, ніж у групах з початковою помірною ($n=2739$) – 1093 (39,9 %) ($P<0,001$), та початковою низькою прихильністю ($n=3535$) – 1682 (47,6 %) ($P<0,001$).

При проведенні стандартизації за віком, статтю, етіологією АГ, тривалістю АГ, серцево-судинним ризиком та чинниками, що характеризували спосіб життя (індекс маси тіла, куріння, зловживання алкоголем, рівень освіти, регулярні фізичні заняття, зловживання сіллю, споживання свіжих овочів, наявність роботи) виявлено, що незалежними чинниками, які асоціювалися з низькою прихильністю до лікування, були старший вік, чоловіча стать, високий серцево-судинний ризик, зловживання алкоголем та сіллю, знижена фізична активність.

При проведенні регресійного багатофакторного binary logistic аналізу виявлено, що у віці менше 55 років вірогідність високої або помірної

прихильності на 15 % більша (відношення шансів (ВШ) 1,15, 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–1,29, $P=0,019$), ніж у пацієнтів віком 55 років і старших. Окрім того, чоловіча стать, підвищений серцево-судинний ризик, куріння, зловживання алкоголем, зловживання сіллю асоціювалися відповідно із на 19 % (ВШ 0,81; ДІ 0,73–0,90; $P<0,001$), 16 % (ВШ 0,84; ДІ 0,788–0,891; $P<0,001$), 26 % (ВШ 0,74; ДІ 0,36–1,5; $P=0,016$), 48 % (ВШ 0,52; ДІ 0,45–0,59; $P<0,001$), 44 % (ВШ 0,56; ДІ 0,495–0,622) меншою вірогідністю виявлення в них високої або помірної прихильності. У пацієнтів з есенціальною АГ на 20 % рідше спостерігали низьку прихильність до лікування, ніж у пацієнтів із ренопаренхіматозною АГ.

Таким чином, прихильність до лікування була пов'язана з демографічними (стать, вік) і соціальними (наявність освіти, роботи) характеристиками пацієнтів, тяжкістю АГ, наявністю ускладнень АГ та зі способом життя пацієнтів (зловживання алкоголем і сіллю, споживання свіжих овочів, фізична активність, куріння). Прихильність до лікування також була тісно пов'язана з ефективністю антигіпертензивної терапії – чим вища прихильність, тим нижчим був рівень АТ наприкінці дослідження та частота досягнення цільового АТ. При цьому слід зазначити, що прихильність хворих до лікування визначали за допомогою достатньо простої анкети, яка містила всього 6 запитань. Можна припустити, що лікарі, які володіють цією методикою, легко можуть визначити прихильність та, відповідно, розробляти додаткові заходи, спрямовані на підвищення прихильності до лікування.

Наступним етапом роботи було визначення чинників, які впливали на кінцеву прихильність на тлі антигіпертензивної терапії. Основні показники, які статистично значущо були пов'язані з прихильністю наприкінці дослідження, представлені в *табл. 3*. Найбільше прихильність хворих наприкінці дослідження була пов'язана з початковою. Тобто, чим вищою вона була на початку, тим вищою залишалася наприкінці. Наявність ренопаренхіматозної АГ, чоловіча стать, наявність ІХС та ускладнень (особливо серцевої недостатності), цукровий діабет, високий серцево-судинний ризик також асоціювалися з нижчою прихильністю наприкінці спостереження. Окрім того, наприкінці дослідження прихильність була тим нижчою, чим більшим був вік пацієнтів, чим вищим був на початку та залишався наприкінці рівень АТ.

Таблиця 3

Показники, з якими статистично значущо корелювала (за Спірменом) прихильність до лікування наприкінці дослідження

Показник	r	P
Вік	-0,04	<0,001
Стать, 1 – чоловік, 0 – жінка	-0,039	<0,001
Есенціальна АГ	0,049	<0,001
Тривалість АГ	-0,065	<0,001
Індекс маси тіла	-0,063	<0,001
Інсульт в анамнезі	-0,038	<0,001
ІХС в анамнезі	-0,072	<0,001
Серцева недостатність	-0,077	<0,001
Цукровий діабет	-0,046	<0,001
Захворювання нирок	-0,031	<0,001
САТ на початку	-0,052	<0,001
САТ наприкінці дослідження	-0,13	<0,001
ДАТ на початку	-0,055	<0,001
ДАТ наприкінці дослідження	-0,14	<0,001
ЧСС наприкінці дослідження	-0,042	<0,001
Серцево-судинний ризик	-0,11	<0,001
Доза бісопрололу	0,03	0,044
Доза амлодипіну	0,057	0,057
Призначення еналазиду	0,057	0,009
Куріння	-0,081	<0,001
Тривалість куріння	-0,13	<0,001
Алкоголь	-0,096	<0,001
Наявність вищої освіти	0,074	<0,001
Наявність роботи	0,044	
Регулярні фізичні навантаження	0,028	0,011
Зловживання сіллю	-0,082	<0,001
Вживання свіжих овочів	0,1	<0,001
Початкова прихильність	0,6	<0,001
Надання пам'ятки пацієнта з АГ	0,057	<0,001
Наявність побічних реакцій	-0,066	<0,001

Спостерігали зв'язок з призначеною терапією. Так, призначення фіксованої комбінації еналаприлу та гідрохлоротіазиду і більших доз бісопрололу й амлодипіну статистично значущо корелювало з вищою прихильністю наприкінці дослідження. Виникнення побічних реакцій асоціювалося з нижчою прихильністю наприкінці дослідження, а надання пам'ятки хворого з АГ – з високою.

Спосіб життя був пов'язаний із кінцевою прихильністю майже так, як і з початковою – чим більше пацієнт курив, зловживав алкоголем та сіллю, чим менше він займався фізичною активністю та вживав свіжих овочів, тим меншою була його прихильність до лікування. Якщо пацієнт мав вищу освіту та працював, його кінцева прихильність була високою.

При проведенні багатофакторного регресійного аналізу виявилось, що незалежними чинниками, пов'язаними з прихильністю наприкінці дослідження, були вік пацієнта ($\beta=-0,024$; $P=0,018$), початкова прихильність ($\beta=0,61$; $P<0,001$), рівні САТ ($\beta=-0,05$; $P<0,001$) і ДАТ ($\beta=-0,04$; $P<0,001$) наприкінці дослідження, наявність побічних реакцій ($\beta=-0,04$; $P<0,001$), зловживання алкоголем ($\beta=-0,03$; $P=0,004$), регулярні фізичні навантаження ($\beta=0,034$; $P=0,002$), вживання свіжих овочів та фруктів ($\beta=0,026$; $P=0,02$).

Обговорення

Ефективне лікування АГ є найпростішим способом профілактики виникнення серцево-судинних ускладнень і смерті. За даними ВООЗ, щорічно 7,1 млн смертей у світі пов'язано з підвищеним АТ [34]. За даними канадських [35] та американських дослідників [27], річні витрати на лікування одного пацієнта з АГ становлять 2000 та 3787 доларів США відповідно. Чим вищий рівень АТ, тим вищі ці витрати [31]. Проте відомо з численних сучасних публікацій, присвячених АГ, що, незважаючи на всі успіхи медицини в застосуванні антигіпертензивних препаратів та організації допомоги хворим з АГ, контроль АТ недостатній – приблизно 2/3 пацієнтів не досягають цільового рівня АТ [4, 18, 19]. У США неадекватний контроль АТ призводить до виникнення щороку 40 тис. серцево-судинних подій, більше 8000 смертей та зростання прямих витрат на лікування до 964 млн доларів США [20]. Однією з причин такого неефективного лікування є низька прихильність хворих до терапії. Близько 50 % хворих із хронічними захворюваннями в розвинених країнах не приймають прописані ліки так, як їм рекомендовано лікарем [40]. У США низька прихильність коштує щорічно системі охорони здоров'я близько 100 млрд доларів [37]. Таким чином, низька прихильність – це неможливість покращити здоров'я пацієнта та зайві витрати системи охорони здоров'я, що призводить до збільшення захворюваності та смертності.

У сучасній літературі можна знайти кілька термінів, що характеризують як пацієнт виконує прописані лікарем рекомендації [26, 28]. Під терміном «прихильність» (compliance) розуміють саме те, як пацієнт виконує розпорядження лікаря. Недоліком використання цього терміну є те, що він має на увазі лише дії пацієнта. Лікаря від-

водиться роль «контролера» виконання прописаних ним правил. Термін «сприйняття» (adherence) – це більш широкий та відповідний термін. Під ним розуміють те, як пацієнт сприймає рекомендації лікаря і виконує їх. Тобто цей термін наголошує на необхідності існування згоди між пацієнтом та лікарем, заінтересованості та розуміння пацієнта, чому йому треба виконувати рекомендації. Цей термін підкреслює необхідність взаєморозуміння. У Великобританії поширеним є термін – «згода» (concordance). Його застосування наголошує саме на процесі консультування, коли лікар і пацієнт приходять до згоди, враховуючи точки зору одне одного. Цей процес починається з прописування рекомендацій і продовжується на весь період отримання пацієнтом ліків. У вітчизняній літературі не так багато праць присвячено вивченню питання взаємовідносин пацієнта та лікаря, особливо наукових. Частіше в них застосовують термін «прихильність». У нашій статті ми також використовували цей термін, адже ми застосовували спеціальні анкети, які, як було показано в зарубіжних дослідженнях, визначають саме «прихильність». Тобто наше дослідження мало обмеження, ми враховували лише те, як саме пацієнт виконує рекомендації лікаря і що впливає на це. Ми не визначали роль лікаря в забезпеченні прихильності.

Взагалі прихильність можна визначати кількома методами – рахувати кількість прийнятих пігулок (якщо призначається кілька препаратів, то прихильність визначають для кожного препарату окремо та беруть середнє значення), рахування кількості днів, що пройшли з моменту призначення (або видачі ліків) до наступного звернення до лікаря (в багатьох країнах пацієнту видають обмежену кількість ліків за рецептом), визначати концентрацію препарату або його метаболіту в сечі або крові, застосовувати різноманітні анкети або електронно-моніторингову систему [26]. У багатоцентричних проспективних дослідженнях найчастіше застосовують метод рахування прийнятих пігулок, днів або анкети (що було і в нашому дослідженні). У ретроспективних – рахування днів.

Наступним обмеженням у нашому дослідженні було те, що ми оцінювали зміни прихильності хворих упродовж лише 3 місяців. Цей строк необхідний для досягнення цільового АТ. Прихильність при досягненні цільового АТ багато в чому пов'язана зі зміною самопочуття пацієнта

на тлі терапії та швидкістю досягнення цілі [26, 28, 38]. Чим швидше та безпечніше знизиться АТ, тим вищою буде прихильність. Це твердження знайшло відображення і в нашому дослідженні – кінцева прихильність залежала від рівня АТ наприкінці та від наявності побічних реакцій. Після досягнення цільового АТ мотивації, пов'язані з утриманням контролю АТ, можуть бути іншими і прихильність може змінюватися. Причому як покращуватися, так і погіршуватися. Прихильність при утриманні цільового АТ пов'язана з прогнозом. У нашому дослідженні ми були обмежені строками спостереження, визначеними протоколом.

Частка пацієнтів у нашому дослідженні, що характеризувалися як неприхильні (прихильність менше 80 %), становила 76,9 % до лікування та 67,8 % наприкінці дослідження, що значно більше, ніж в аналогічних європейських дослідженнях – 32,5–44 % [10, 14, 15, 33], але менше, ніж у країнах, що розвиваються (в Гані 93 % характеризувалися як неприхильні) [9]. Однією з основних причин низької прихильності в Гані була висока ціна на ліки, які пацієнти самі повинні були купувати. У країнах Євросоюзу ліки забезпечуються або системою страхування, або державою. У нашому дослідженні пацієнти самі забезпечували себе медикаментами, але їм призначали переважно недорогі антигіпертензивні препарати вітчизняного виробника. При призначенні інших ліків ми могли б мати інші результати. Тому не можна робити прямих порівнянь щодо прихильності в різних країнах. Проте наші дані не мають аналогів в Україні й можуть поки що застосовуватися для характеристики загальної ситуації.

Отримані нами результати підтвердили результати інших досліджень, що прихильність хворих тісно пов'язана з ефективністю антигіпертензивного лікування [5, 10, 13, 22, 39]. Так, у дослідженні P. Gerbino та співавторів вивчали контроль АТ залежно від прихильності хворого до лікування, яку визначали за кількістю прийнятих пацієнтом таблеток та кількістю днів, упродовж яких пацієнт приймав призначені ліки [23]. Виявилось, що серед пацієнтів з високою прихильністю досягнення цільового АТ спостерігалось у 43 % осіб, тоді як у пацієнтів з помірною та низькою прихильністю – відповідно у 34 та 33 % (в нашому дослідженні ці показники становили відповідно 66,6; 60,1 та 52,4 %). Основними висновками дослідження P. Gerbino та співавторів були: контроль АТ залежить від прихильності

хворого до лікування, при високій прихильності зменшується вплив віку, статі та супутніх станів на частоту досягнення цільового АТ: спрощення режиму прийому та зменшення кількості призначених ліків сприяло забезпеченню кращого контролю АТ [23]. В іншому дослідженні G. Fodor та співавторами також встановлено тісний зв'язок між прихильністю хворого до терапії та контролем АТ [21]. У дослідженні M. Akraffiong та співавторів низька прихильність хворого до лікування асоціювалася з більшим ризиком смерті від інсульту [3].

У нашому дослідженні показано, що в пацієнтів, які мали супутні захворювання (цукровий діабет, ІХС) або ускладнення (серцева недостатність, інсульт, інфаркт міокарда), прихильність була нижчою, ніж у пацієнтів без додаткових захворювань та ускладнень. Це дещо суперечить даним італійського дослідження [33], в якому A. Lagi та співавтори доводять, що пацієнти з коморбідними станами та вищим серцево-судинним ризиком мають статистично значущо вищу прихильність. Автори пояснюють це більшим усвідомленням пацієнтами необхідності лікування. Проте можна припустити, що пацієнти з кількома захворюваннями повинні приймати більшу кількість ліків (антигіпертензивні, ліпідознижувальні, антиагреганти, антидіабетичні та інші). Окрім того, перенесене ускладнення може призводити до так званої «ненавмисної» низької прихильності [26], коли пацієнт фізично не в змозі виконувати рекомендації лікаря через забудькуватість, нездатність сприймати інформацію (від 5 до 10 % пацієнтів після візиту до лікаря не можуть згадати, що їм лікар радив [12]), наявність депресивних станів. Тому ми вважаємо, що отримані нами дані є цілком виправданими та правдивими.

Збільшена маса тіла в пацієнтів у нашому дослідженні асоціювалася з нижчою прихильністю до лікування (при уніваріантному аналізі) та відсутністю підвищення прихильності на тлі терапії. Ці результати узгоджуються з даними деяких авторів, які стверджують, що наявність метаболічного синдрому пов'язана з більш несприятливим прогнозом саме тому, що в цих пацієнтів через низьку прихильність є неефективним контроль АТ [36].

Спосіб життя в нашому дослідженні був тісно пов'язаний із прихильністю до лікування та її змінами на тлі терапії, що підтверджує дані інших дослідників [29, 39]. Тобто легко припустити, що

якщо пацієнт не виконує рекомендації щодо модифікації способу життя або не знає, навіщо це робити, то він і ліки прийматиме нерегулярно. Якщо ж пацієнт усвідомлює необхідність вести здоровий спосіб життя, то йому легше буде сприймати необхідність приймання антигіпертензивних препаратів. Чим більш освіченою є людина, чим ширший її світогляд, тим більше вона інформована і тим вища в неї прихильність до лікування. У нашому дослідженні ті пацієнти, що працювали, мали більшу прихильність, ніж ті, які не працювали. Відповідно, чим меншим був вік хворого, тим вищою була прихильність, що дещо суперечить даним інших досліджень, в яких спостерігали пряму кореляцію між віком та ступенем прихильності [6, 10, 22, 26, 29, 39]. Можливо, це було пов'язано з тим, що працювали і, відповідно, мали можливість купувати ліки саме пацієнти молодшого віку.

Практичним висновком з результатів нашого дослідження може стати те, що надання пацієнтам з низькою та помірною прихильністю письмових рекомендацій з лікування АГ (пам'ятка хворого з АГ) сприяло покращенню прихильності та приводило до рідшого її погіршення (у пацієнтів з помірною прихильністю). Отже, коли пацієнт сам прочитає, а не тільки почує, ефект лікування буде більшим.

Щодо вивчення чинників, пов'язаних із прихильністю, дані літератури суперечливі. Так, за даними одних авторів, прихильність до лікування залежить від ступеня і характеру ураження [5, 17, 30], від повної інформованості пацієнта [29], від соціодемографічних характеристик пацієнта, зокрема від його фінансового становища, раси, віку та статі [22, 26, 28, 29], від характеру самого пацієнта [6]. Проте інші дослідники стверджують, що все це відносно – адже, наприклад, освіта може залежати від фінансового становища пацієнта [28]. У дослідженні M.R. Di Matteo та співавторів показано, що низька прихильність до лікування майже 17 хвороб мало залежала від характеру та ступеня вираження патології [16]. R. Horne взагалі стверджує, що більшість хворих мають низьку прихильність, і необхідно приділяти більше уваги взаємодії особистості з хворобою та лікуванням, ніж пошуку характеристик пацієнта з низькою прихильністю [28]. Проте, на думку авторів цієї статті, виявлення чинників, пов'язаних з прихильністю та її змінами на тлі лікування, зможе, по-перше, допомогти лікарю виокремлювати хворих із низькою прихильністю,

по-друге, розробити додаткові заходи щодо поліпшення або запобігання погіршенню прихильності; по-третє, привернути увагу інших дослідників в Україні для продовження досліджень на цю тему.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – Г.Р., Ю.С.; збір матеріалу, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних – Т.С., І.М.; написання тексту – Т.С., Г.Р.; огляд літератури – Т.С.; редагування тексту – Ю.С.

Література

1. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Марцовенко І.М. від імені учасників дослідження. Результати тримісячного спостереження за лікуванням пацієнтів з артеріальною гіпертензією лікарями загальної практики в Україні (Програма «Можливості ефективного контролю артеріального тиску за допомогою вітчизняних ліків») // Артеріальна гіпертензія.– 2009.– № 4.– С. 3–14.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
3. Akpaffiong M., Lawson M. Noncompliance to antihypertensive Drug therapy: a risk factor in Stroke-associated death in Minority populations // J. Hypertens.– 2004.– Vol. 17.– P. 68.
4. Andrade S., Gurwitz J., Field T. et al. Hypertension management: the care gap between clinical guidelines and clinical practice // Amer. J. Manag. Care.– 2004.– Vol. 10.– P. 481–486.
5. Azizi M., Menard J., Peyrard S. et al. Assessment of patient's and physician's compliance to an ACE inhibitor treatment based on urinary N-acetyl Ser-Asp-Lys-Pro determination in the noninsulin-dependent diabetes, hypertension, microalbuminuria, proteinuria, cardiovascular events, and ramipril (DIABHYCAR) study // Diabetes Care.– 2006.– Vol. 29.– P. 1331–1335.
6. Babazono A., Miyazaki M., Imatoh T. et al. Effects of the increase in co-payments from 20 to 30 percent on the compliance rate of patients with hypertension or diabetes mellitus in the employed health insurance system // Int. J. Technol. Assess. Health Care.– 2005.– Vol. 21.– P. 228–233.
7. Bandura A. Social foundations of thought and action.– New Jersey: Prentice Hall, 1986.– 101 p.
8. Bloom B. Daily regimen and compliance with treatment // Brit. Med. J.– 2001.– Vol. 323.– P. 647.
9. Buabeng K., Matowe L., Plange-Rhule J. Unaffordable drug prices: the major cause of non-compliance with hypertension medication in Ghana // J. Pharm. Sci.– 2004.– Vol. 7.– P. 350–352.
10. Burnie M. Compliance in hypertension // EDTNA ERCA J.– 2005.– Vol. 31.– P. 152–155.
11. Chen K., Glass D., Chiou C et al. Adverse Effects and Reason for switch reported by patients on antihypertensive therapy // Am. J. Hypertens.– 2004.– Vol. 17.– P. 102.
12. Cochrane G.M., Horne R., Chanez P. Compliance in asthma // Respir. Med.– 1999.– Vol. 93.– P. 763–769.
13. Colhoun H.M., Doug W., Poulter N.R. Blood pressure screening, management and control in England: results from the health survey for England // J. Hypertens.– 1998.– Vol. 16.– P. 747–752.
14. Contreras E., Guillen V., Martinez J.J. et al. Analysis of studies published on hypertension treatment non-compliance in

- Spain between 1984 and 2005 // *Aten. Primaria.*– 2006.– Vol. 38.– P. 325–332.
15. Contreras E., von Wichmann M., de la Figuera et al. Compliance with hypertension therapy in Spain, according to the views of family doctors. Complex project // *Intern. Emerg. Med.*– 2006.– Vol. 1.– P. 204–208.
16. Di Matteo M.R. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research // *Med. Care.*– 2004.– Vol. 42.– P. 200–209.
17. Dydensborg C.I., Krabbe T. Compliance of hypertension patients estimated by means of website tool // *Ugeskr. Laeger.*– 2007.– Vol. 169.– P. 4347–4350.
18. Elliot W. The economic impact of hypertension // *J. Clin. Hypertens.*– 2003.– Vol. 5 (Suppl. 2).– P. 3–13.
19. Enlund H., Jokisalo E., Wallenius S. et al. Patient-percieved problems, compliance and the outcome of hypertension treatment // *Pharm. World Sci.*– 2001.– Vol. 23.– P. 60–64.
20. Flack J., Casciano R., Casciano J. et al. Cardiovascular disease costs associated with uncontrolled hypertension // *Manag Care Interface.*– 2002.– Vol. 15.– P. 28–36.
21. Fodor G., Kotrec M., Bacskai K. et al. Is interview a reliable method to verify the compliance with antihypertensive therapy? An international central European study // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 1261–1266.
22. Gascon J., Sanchez-Ortunob M., Llorc B. et al. for the Treatment Compliance in Hypertension Study Group. Why hypertensive patients do not comply with the treatment Results from a qualitative study // *Family Practice.*– 2004.– Vol. 21.– P. 125–130.
23. Gerbino P., Bramlet T., Nightengale B., et al. Effect of medication compliance with antihypertensive therapy on blood pressure control // *Am. J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 17.– P. 222A.
24. Girerd X., Fourcade J., Brillat J. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 74S.
25. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service specialize // *Presse Med.*– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.
26. Halpern M., Khan Z., Schmier J. et al. Recommendations for evaluating compliance and persistence with hypertension therapy using retrospective data // *Hypertens.*– 2006.– Vol. 47.– P. 1039–1048.
27. Hodgson T., Cai L. Medical care expenditures for hypertension, its complications, and its comorbidities // *Med Care.*– 2001.– Vol. 39.– P. 599–615.
28. Horne R. Compliance, adherence and concordance. Implications for Asthma treatment // *Chest.*– 2006.– Vol. 130.– P. 65S–72S.
29. Jeong B.S., Gang H.G., Gwak M.Y. et al. Effects of biophysical index, knowledge, and self management compliance of patients with primary hypertension by a self management compliance promotion program // *Taehan. Kanho Hakhoe Chi.*– 2006.– Vol. 36.– P. 551–560.
30. Kerse N., Buetow S., Mainous A. et al. Physician-Patient relationship and medication compliance: a primary care investigation // *Ann. Fam. Med.*– 2004.– Vol. 2.– P. 455–461.
31. Kiiskinen U., Vartianinen E., Puska P. et al. Long-term cost and life-expectancy consequences of hypertension // *J. Hypertens.*– 1998.– Vol. 16.– P. 1103–1112.
32. Krousel-Wood M., Hyre A., Muntner P., Morisky D. Methods to improve medication adherence in patients with hypertension: current status and future directions // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2005.– Vol. 20.– P. 96–300.
33. Lagi A., Rossi A., Passaleva M. et al. Compliance with therapy in hypertensive patients // *Intern. Emerg. Med.*– 2006.– Vol. 1.– P. 204–208.
34. Lawers C., Vander Hoorn S., Law M. et al. Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Volume 1. Geneva, Switzerland: World Health Organization.– 2004.– P. 281–389.
35. Maetzel A., Li L., Pencharz J. et al. The economic burden associated with osteoarthritis, reumatoid arthritis and hypertension: a comparative study // *Ann. Reum. Dis.*– 2004.– Vol. 63.– P. 395–401.
36. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. et al. Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life blood pressure, cardiac damage, and prognosis // *Hypertens.*– 2007.– Vol. 49.– P. 40–47.
37. Mar J., Rodriguez-Artalejo F. Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance? // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 149–155.
38. Mendoza P., Munoz P., Merino E., Barriga O.R. Determinant factors of therapeutic compliance in elderly hypertensive patients // *Rev. Med. Chil.*– 2006.– Vol. 134.– P. 65–71.
39. Mino-Leon D., Reyes-Morales H., Galvan-Plata M.E. et al. Drug treatment of hypertension: compliance and adverse reactions in a cohort of hypertensive patients in a primary care setting // *Rev. Invest. Clin.*– 2007.– Vol. 59.– P. 8–14.
40. Weir M., Maibach E., Bakris G. et al. Implications of the health and lifestyle and medication analysis for improving hypertension control // *Arch. Intern. Med.*– 200.– Vol. 160.– P. 481–490.

Надійшла 25.09.2017 р.

Факторы, ассоциирующиеся с изменением приверженности пациента к антигипертензивному лечению

Т.Г. Слащева, А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, И.М. Марцовенко

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

Цель работы – оценить факторы, связанные с приверженностью больного к лечению, и ее изменения под влиянием назначенной антигипертензивной терапии, которые помогут оптимизировать режим терапии и улучшить качество оказания медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включили 10 158 пациентов из 62 городов Украины и 531 врача, которые по своему усмотрению назначали больным с АГ антигипертензивные препараты преимущественно отечественного производства в дозах, которые они считали целесообразными. Пациент в течение 3 мес делал 4 визита к врачу. На каждом визите измеряли офисное артериальное давление (АД) и частоту сокращений сердца. В начале и в конце исследования также проводили электрокардиографию, определяли приверженность больных к лечению с помощью анкеты.

Результаты. Установлено, что 43,2 % пациентов с АГ характеризуются низкой приверженностью к лечению (принимают менее 50 % назначенных лекарств). Факторами, которые ассоциировались с низкой приверженностью,

были: старший возраст, наличие ишемической болезни сердца, перенесенных инфаркта миокарда и инсульта, сердечной недостаточности, образ жизни (большой индекс массы тела, курение, злоупотребление алкоголем, низкая физическая активность, редкое употребление свежих овощей, злоупотребление солью), низкий уровень образования и отсутствие постоянной работы. Приверженность больных к лечению была тесно связана с уровнем АД как в начале исследования, так и на этапах лечения. Пациенты с высокой приверженностью имели более низкий уровень систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД на всех этапах лечения, чем больные с умеренной и низкой приверженностью. Среди больных с начальной высокой приверженностью к лечению целевого уровня АД не достигнуто лишь у 33,5 % лиц, что было статистически значимо меньше, чем в группах с начальной умеренной (39,9 %; $P < 0,001$) и начальной низкой приверженностью (47,6 %; $P < 0,001$). У 61,7 % больных под влиянием лечения наблюдали улучшение приверженности к лечению. Независимыми факторами, связанными с приверженностью в конце исследования, были возраст пациента ($\beta = -0,024$; $P = 0,018$), начальная приверженность ($\beta = 0,61$; $P < 0,001$), уровень САД ($\beta = 0,05$; $P < 0,001$) и ДАД ($\beta = -0,04$; $P < 0,001$) в конце исследования, наличие побочных реакций ($\beta = -0,04$; $P < 0,001$), злоупотребление алкоголем ($\beta = -0,03$; $P = 0,004$), регулярные физические нагрузки ($\beta = 0,034$; $P = 0,002$), употребление свежих овощей и фруктов ($\beta = 0,026$; $P = 0,02$).

Выводы. Назначение фиксированной комбинации эналаприла и гидрохлоротиазида и больших доз бисопролола и амлодипина, предоставление письменных рекомендаций по лечению АГ статистически значимо коррелировали с более высокой приверженностью к лечению в конце исследования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, приверженность к лечению.

Factors associated with patient's compliance to antihypertensive treatment

T.G. Slascheva, G.D. Radchenko, Yu.M. Sirenko, I.M. Martsovenko

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

The aim – to evaluate factors related to the compliance and its changes during antihypertensive treatment.

Material and methods. We included 10 158 hypertensive patients, treated by 531 general practice physicians. Physicians administered antihypertensive therapy based on domestic generic drugs (bisoprolol, enalapril, fixed combination enalapril and hydrochlorothiazide, amlodipine) during 3 months. Every patient had four visits to the physician's office with evaluation of the office blood pressure and heart rate, ECG patterns, compliance (by questionnaire).

Results. It was shown that 43.2 % hypertensive patients had low (< 50 % taking prescribed drugs) compliance baseline. Factors associated with poor compliance were older age, presence of coronary heart disease, myocardial infarction, stroke or heart failure, lifestyle (higher body mass index, smoking, alcohol abuse, low physical activity, low consumption of fresh fruits and vegetables, high salt consumption), low education and absence of work (or being retired). The level of blood pressure was higher in patients with baseline low compliance at all 4 visits. The target blood pressure was not achieved in 33.5 % patients with high compliance, in 39,9 % with baseline moderate compliance ($P < 0,001$ vs high) and in 47.6 % ($P < 0,001$ vs high and 0.005 with moderate) with low baseline compliance. In 61.7 % patients we noted improving of the compliance. Independent factors associated with final visit compliance were age ($\beta = -0,024$, $P = 0,018$), baseline compliance ($\beta = 0,61$, $P < 0,001$), level of systolic ($\beta = -0,05$, $P < 0,001$) and diastolic ($\beta = -0,04$, $P < 0,001$) blood pressure at the end of the study, presence of adverse reactions ($\beta = -0,04$, $P < 0,001$), alcohol abuse ($\beta = -0,03$, $P = 0,004$), physical activity ($\beta = 0,034$, $P = 0,002$), consumption of fresh vegetables and fruits ($\beta = 0,026$, $P = 0,02$).

Conclusion. Administration of fixed combination of enalapril and hydrochlorothiazide and higher doses of bisoprolol and amlodipine, as well as printed recommendations for lifestyle modification were related to better compliance at the end of the study.

Key words: arterial hypertension, compliance.

УДК 616.127-005.8-07:577.112.385+616.12-073.432.19

Зв'язок асиметричного диметиларгініну з клінічними, лабораторними та ультразвуковими показниками у хворих з інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, О.Е. Матузок

Харківська медична академія післядипломної освіти

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, асиметричний диметиларгінін, куріння, С-реактивний білок, ефективність фібринолізу

Тромболітична терапія (ТЛТ) залишається важливим способом лікування хворих з гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST. Час надзвичайно цінний в умовах перекриття вінцевої артерії, адже кожні 30 хв затримки відновлення кровопостачання міокарда можуть призвести до збільшення летальності протягом року на 7,5 % [2]. Це міркування виправдовує широке використання так званої фармакоінвазивної стратегії ревазуляризації: внутрішньовенний тромболізис з подальшим проведенням інвазивного втручання [19]. У клінічному дослідженні STREAM [3] показано ефективність фармакоінвазивної стратегії, подібну до первинного черезшкірного коронарного втручання, а в умовах реальної клінічної практики – навіть дещо нижчу летальність при спостереженні протягом 5 років [6]. Відповідно до чинних рекомендацій, внутрішньовенний фібриноліз повинен застосовуватися у випадках, коли первинне черезшкірне коронарне втручання не може бути виконане протягом оптимального проміжку часу [14].

Серед чинників, що впливають на коронарний резерв, об'єм ушкодження міокарда і відновлення перфузії, важливе значення має функція ендотелію. Ендотеліальна дисфункція, пов'язана зі зниженою біодоступністю оксиду азоту (NO), є одним із механізмів патогенезу гострих коронарних синдромів, а також може

обмежувати ефективність ТЛТ [1]. Дослідження останніх років свідчать, що існує конкурент L-аргініну за місце зв'язування з активним центром NO-синтази – асиметричний диметиларгінін (АДМА). Його вплив полягає у зниженні синтезу NO [4].

АДМА синтезується в організмі при посттрансляційній модифікації протеїнів за участю ферменту протеїн-аргінін-метилтрансферази. Після виконання білком своїх функцій та його гідролізу утворюється вільний АДМА. У здорових дорослих осіб концентрація цієї речовини становить 0,4–0,6 мкмоль/л. Концентрація АДМА в дітей вища, досягає рівня, характерного для дорослих осіб віком близько 25 років, а в подальшому знову збільшується у старших вікових групах [18]. У молодих здорових жінок рівень АДМА нижчий, ніж у чоловіків, але після настання менопаузи це співвідношення змінюється на зворотне, адже естроген сприяє зниженню його рівня. АДМА частково виводиться із сечею, здебільшого ж (близько 80 %) метаболізується ферментами, зокрема диметил-аргінін-диметиламіногідролазою (ДДАГ). Імовірно, що саме активність ДДАГ, яка розщеплює АДМА до L-цитруліну і диметиламіну, визначає концентрацію АДМА в плазмі та тканинах. Експресія й активність ДДАГ зменшуються в умовах підвищеної концентрації запальних медіаторів, зокрема фактора некрозу пухлини α , а

також гомоцистеїну та окиснених ліпопротеїнів низької щільності. Антиоксидантні медіатори, такі як естрадіол, інтерлейкін-1 β підвищують експресію ДДАГ [11]. Показано, що гіперхолестеринемія, артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, ниркова недостатність, інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД), інсульт, ожиріння та інші патологічні стани, а також куріння асоційовані зі зниженою експресією та/або функцією ДДАГ і накопиченням АДМА в клітинах та тканинах [10, 18]. Отже, цей фермент є однією із ланок зв'язку традиційних чинників ризику з ендотеліальною дисфункцією та атеросклерозом.

АДМА у хворих на ІМ є ефективним прогностичним маркером: підвищений рівень АДМА асоційований з порушенням реперфузії міокарда при первинному черезшкірному коронарному втручанні, а також з вищою летальністю у віддалений період [12]. З іншого боку, перспективним може бути вплив на рівень АДМА з метою поліпшення функції ендотелію. На теперішній час не існує специфічного препарату для зниження рівня АДМА. Його концентрацію здатні знижувати інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту і сартани, статини, фенофібрат, оральні контрацептиви, фолієва кислота, метформін та інші препарати; можливим шляхом є терапія з використанням L-аргініну [18].

Мета роботи – дослідити рівень асиметричного диметиларгініну та його можливий зв'язок з клініко-анамнестичними, лабораторними параметрами та показниками внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з гострим інфарктом міокарда, яким проведено тромболітичну терапію.

Матеріал і методи

Обстежено 40 хворих з ІМ з елевацією сегмента ST, послідовно госпіталізованих до Харківської міської клінічної лікарні № 8 або Харківської обласної лікарні з грудня 2014 р. до березня 2016 р. Усім хворим проведено ТЛТ з приводу ІМ. Діагноз ІМ встановлювали відповідно до чинних рекомендацій [14]. Критеріями вилучення з дослідження були наявність абсолютних або деяких відносних протипоказань до ТЛТ, а також тяжких супутніх захворювань (активні онкологічні процеси, хронічна ниркова недостатність IV ступеня), а також відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Середній вік обстежених хворих становив (58,10 \pm 10,05) року, чоловіків серед них було 28

Таблиця 1
Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих на ІМ (n=40)

Показник	Значення
Вік, років	58,10 \pm 10,05
Чоловіча стать	28 (70 %)
АГ	27 (67,5 %)
ЦД 2-го типу	7 (17,5 %)
Куріння	30 (75 %)
ІМТ, кг/м ²	27,48 \pm 4,72
Ожиріння	9 (22,5 %)
ІМ в анамнезі	1 (2,5 %)
Стенокардія до ІМ	2 (5 %)
ГПМК в анамнезі	4 (10 %)
Передня локалізація ІМ	18 (45 %)
Час до проведення ТЛТ, хв	163,65 \pm 67,93

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М \pm с.

(70 %). При аналізі чинників ризику встановлено, що 27 (67,5 %) хворих мали в анамнезі АГ, 7 (17,5 %) – ЦД 2-го типу. Ожиріння, тобто індекс маси тіла (ІМТ) понад 30 кг/м², виявлено у 9 (22,5 %) хворих, середнє значення ІМТ – (27,48 \pm 4,72) кг/м². Таку шкідливу звичку, як куріння, відзначено у 30 (75 %) хворих. У одного хворого поточний ІМ був повторним, у двох спостерігали ознаки стабільної стенокардії напруження до розвитку ІМ. У 4 (10 %) хворих в анамнезі було гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК). Передню локалізацію ІМ відзначено у 18 (45 %) хворих. Середній час від початку захворювання до початку введення тромболітичного препарату становив (163,65 \pm 67,93) хв. Забір крові у всіх пацієнтів здійснювали при госпіталізації. Клінічну характеристику обстежених хворих наведено в табл. 1.

У 19 (47,5 %) хворих фібриноліз був проведений на догоспітальному етапі лікарями бригад швидкої медичної допомоги з використанням тенектеплази. Іншим хворим фібриноліз проведено в стаціонарі з використанням стрептокінази у 16 (76 %) хворих, альтеплази – у 1 хворого, тенектеплази – у 4 (19 %) хворих. Введення тромболітичних препаратів і подальше медикаментозне лікування застосовували відповідно до стандартів терапії ІМ з елевацією сегмента ST [14]. Навантажувальні дози ацетилсаліцилової кислоти становили 150–500 мг, у подальшому 75–100 мг один раз на добу. Клопідогрель призначали в навантажувальній дозі 300 мг, далі 75 мг на добу. Еноксапарин вводили внутрішньо-

венно болюсно в дозі 30 мг, через 15 хв підшкірно в дозі 1 мг/кг і далі 1 мг/кг кожні 12 год. Фондапаринукс використовували в дозі 2,5 мг внутрішньовенно болюсно, далі 2,5 мг підшкірно 2 рази на добу (в разі використання для фібринолізу стрептокінази). У хворих віком понад 75 років ад'ювантна терапія мала такі особливості: не давали навантажувальну дозу клопідогрелю, не вводили внутрішньовенно болюс еноксапарину і його дозу зменшували до 0,75 мг/кг. За відсутності протипоказань 21 (52,5 %) хворому були призначені β -адреноблокатори з першої доби, з них 18 хворих призначали метопролол, також використовували небіволол і бісопролол. Іншим хворим β -адреноблокатори призначали в більш пізній термін. Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту були призначені 32 (80 %) хворим, з них 26 пацієнтам – раміприл, а також використовували зофеноприл. Навантажувальну дозу статину при госпіталізації отримали 22 (55 %) хворих, решта – протягом першої доби після госпіталізації. Використовували аторвастатин у дозі 40–80 мг/добу або розувастатин у дозі 40 мг/добу. У 12 (30 %) хворих застосовували антагоністи альдостерону, з однаковою частотою спіронолактон та еплеренон. Інгібітори протонної помпи (пантопразол) отримали 34 (85 %) пацієнти.

Для оцінки ефективності фібринолізу аналізували динаміку ЕКГ через 90 і 180 хв від початку введення фібринолітичного препарату. Брало уваги також клінічні фактори – зникнення болю та появу реперфузійних аритмій.

Рівень високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) визначали методом латекс-підвищеного імунотурбодиметричного аналізу (реактив АВХ Pentra CRPCP, нижня межа чутливості 0,1 мг/л). Показники ліпідного спектра крові – загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїнів високої щільності, холестерин ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності – визначали ферментативним методом, розраховували коефіцієнт атерогенності. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою MDRD. Кількісне визначення концентрації АДМА в плазмі крові проводили методом високоефективної рідинної хроматографії.

Ехокардіографію виконували на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) на 3-тю–14-ту добу від початку розвитку ІМ. Оцінювали розміри лівого та правого передсердь, правого шлуночка, кінцевосистолічний (КСО) та кінцеводіасто-

лічний (КДО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ), товщину задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки в діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда ЛШ та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ.

Відповідно до Гельсінської декларації, всі пацієнти були інформовані про ціль і методи цього клінічного дослідження, і всі вони дали згоду на участь.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки представлені у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t -критерієм Стьюдента для залежних та незалежних вибірок. Для оцінки розбіжностей між незалежними ознаками використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($P < 0,05$). Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Кореляційний аналіз проводили з розрахунком коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Розрахований коефіцієнт кореляції піддавали перевірці статистичної значущості (P). Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($P < 0,05$). Для виявлення зв'язку між досліджуваними показниками проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти (β) та звичайні регресійні коефіцієнти (B), які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У обстежених хворих рівень АДМА становив 0,1–4,94 мкмоль/л, у середньому ($1,24 \pm 1,24$) мкмоль/л. Враховуючи значну варіацію цього показника, хворих розподілили на чотири групи залежно від рівня АДМА. В I групу увійшли хворі з рівнем АДМА до 0,34 мкмоль/л, у II групу – 0,34–0,72 мкмоль/л, у III – 0,72–1,66 мкмоль/л, у IV групу – з рівнем АДМА $> 1,66$ мкмоль/л (табл. 2).

Усі хворі IV групи курили, і цей показник статистично значущо відрізнявся порівняно з хворими I та II групи ($P = 0,04$). АДМА може бути

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих за квантилями АДМА (n=40)

Показник	I група (n=10)	II група (n=10)	III група (n=10)	IV група (n=10)
АДМА, мкмоль/л	0,20±0,09	0,51±0,11	1,24±0,31	2,99±1,16
Вік, років	61,30±5,85	61,20±7,91	55,30±9,1	54,60±14,60
Чоловіча стать	6 (60 %)	7 (70 %)	7 (70 %)	8 (80 %)
АГ	7 (70 %)	9 (90 %)	6 (60 %)	5 (50 %)
ЦД 2-го типу	1 (10 %)	3 (30 %)	1 (10 %)	2 (20 %)
Куріння	6 (60 %)	6 (60 %)	8 (80 %)	10 (100 %)*°
ІМТ, кг/м ²	28,64±7,32	26,87±2,65	27,31±3,51	26,99±4,26
ІМ в анамнезі	0	0	0	1 (10 %)
Стенокардія до ІМ	1 (10 %)	1 (10 %)	0	0
ГПМК в анамнезі	1 (10 %)	1 (10 %)	1 (10 %)	1 (10 %)
Передня локалізація ІМ	3 (30 %)	3 (30 %)	5 (50 %)	7 (70 %)
Час до проведення ТЛТ, хв	160,00±75,66	141,00±45,08	143,00±49,90	221,88±78,37*#

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді М±с. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих: * – I групи (P=0,04); ° – II групи (P<0,05); # – III групи (P=0,04).

одним із механізмів реалізації впливу куріння як потужного чинника ризику виникнення серцево-судинних захворювань. В експерименті показано, що експресія ДДАГ була зниженою, а рівні циркулюючого АДМА підвищені в мишей після експозиції тютюновим димом [13]. У клінічному дослідженні у курців з доведеним за результатами ангіографії ураженням вінцевих артерій зареєстровано статистично значуще збільшення рівня АДМА [17].

Час до початку проведення фібринолізу був статистично значущо вищий у IV групі, ніж у II (P=0,02) та III (P=0,04) групах. На нашу думку, це може бути пов'язано зі зниженою елімінацією АДМА на тлі активації запального процесу за умови збільшення часу від початку ІМ і, відповідно, більш значного ушкодження міокарда.

За іншими клініко-анамнестичними показниками визначені групи хворих були порівнянними (див. табл. 2).

Обстежені жінки були статистично значущо старші за чоловіків, що загалом характерно для хворих з ІМ: середній вік становив для жінок (65,17±6,29) року, для чоловіків – (55,07±9,90) року (P=0,002). Імовірно, що ця особливість не дозволила виявити статистично значущих відмінностей рівня АДМА залежно від статі. Не отримано статистично значущого зв'язку між рівнем АДМА і віком, можливо, через недостатню статистичну потужність вибірки. Не виявлено статистично значущих відмінностей за квантилями щодо результатів ехокардіографії, показників ліпідного обміну, С-РБ, глікемії на момент госпіталізації та ШКФ.

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок рівня АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними та ехокардіографічними показниками

Показник	rs	P
Куріння	0,43	0,006
Час до початку ТЛТ	0,34	0,04
КДО ЛШ	0,35	0,03
КСО ЛШ	0,44	0,006
ФВ ЛШ	-0,40	0,01
Високочутливий С-РБ*	0,61	0,002
Глікемія*	0,34	0,04
ЧСС на другу добу	0,45	0,01

Примітка. * Показники при госпіталізації. ЧСС – частота скорочень серця.

Для виявлення можливого зв'язку клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників, що досліджувалися, з рівнем АДМА, проведено кореляційний аналіз (табл. 3).

Виявлено позитивні статистично значущі кореляційні зв'язки рівня АДМА з концентрацією високочутливого С-РБ (P=0,002; рисунок) та глікемією при госпіталізації (P=0,035). Спостерігали позитивну статистично значущу кореляцію рівня АДМА з наявністю такого чинника ризику, як куріння (P=0,006). Пригнічення активності ДДАГ під впливом запальних медіаторів може зумовлювати зв'язок між ендотеліальною дисфункцією і внутрішньосудинним запаленням, зокрема інші дослідники також виявляли статистично значущий незалежний зв'язок між рівнями АДМА та високочутливого С-РБ при вазоспастичній стенокардії [7], а також у хворих з гострим ІМ [5]. У роботах інших дослідників виявляли

статистично значущу кореляцію рівня АДМА з глікемією у хворих з гострим ІМ [8].

Встановлений статистично значущий позитивний зв'язок рівня АДМА з частотою скорочень серця на другу добу від початку захворювання ($P=0,01$) можна пояснити, спираючись на результати аналізу за квантилями: зі збільшенням рівня АДМА відзначено тенденцію до збільшення частки хворих з ІМ передньої локалізації. При порівнянні хворих за локалізацією ІМ виявлено, що середня концентрація АДМА у хворих із передньою локалізацією статистично значущо вища, ніж у хворих із задньою локалізацією ($(1,79 \pm 1,50)$ та $(0,80 \pm 0,75)$ мкмоль/л відповідно; $P=0,02$).

Виявлено статистично значущі позитивні кореляційні зв'язки рівня АДМА з часом до початку ТЛТ ($P=0,042$), ехокардіографічними показниками – КДО ($P=0,031$), КСО ($P=0,006$), та статистично значущу негативну кореляцію з ФВ ЛШ ($P=0,013$). Імовірно, що гірші ехокардіографічні показники у хворих з високою АДМА частково пов'язані зі збільшенням часу до початку фібринолізу, що теж спостерігалось в цій групі хворих. Більший час до проведення тромболізу визначає більший ступінь пошкодження міокарда, і

відповідно, післяінфарктного ремоделювання. Водночас імовірним є вплив рівня АДМА на ефективність реперфузії. У тваринній моделі ішемії та реперфузії показано, що АДМА значною мірою відповідає за реперфузійне ушкодження міокарда, адже воно значно зменшене в мишей з підвищеною експресією ДДАГ і тих, що отримували екзогенний L-аргінін [15]. Інші дослідники виявляли залежність між порушенням відновлення кровопостачання міокарда під час черезшкірного коронарного втручання з приводу ІМ та рівнем АДМА [12].

Не виявлено кореляційних зв'язків рівня АДМА з такими характеристиками, як вік, стать, наявність в анамнезі гіпертонічної хвороби, ЦД 2-го типу та серцево-судинних подій, обтяженою спадковістю щодо раннього розвитку серцево-судинних захворювань, балом за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction), показниками ліпідного обміну, рівнем креатиніну та ШКФ.

Для визначення відносного внеску різних чинників у рівень АДМА проведено покроковий регресійний аналіз щодо зв'язку АДМА з клініко-анамнестичними, лабораторними даними, а також ехокардіографічними показниками (табл. 4).

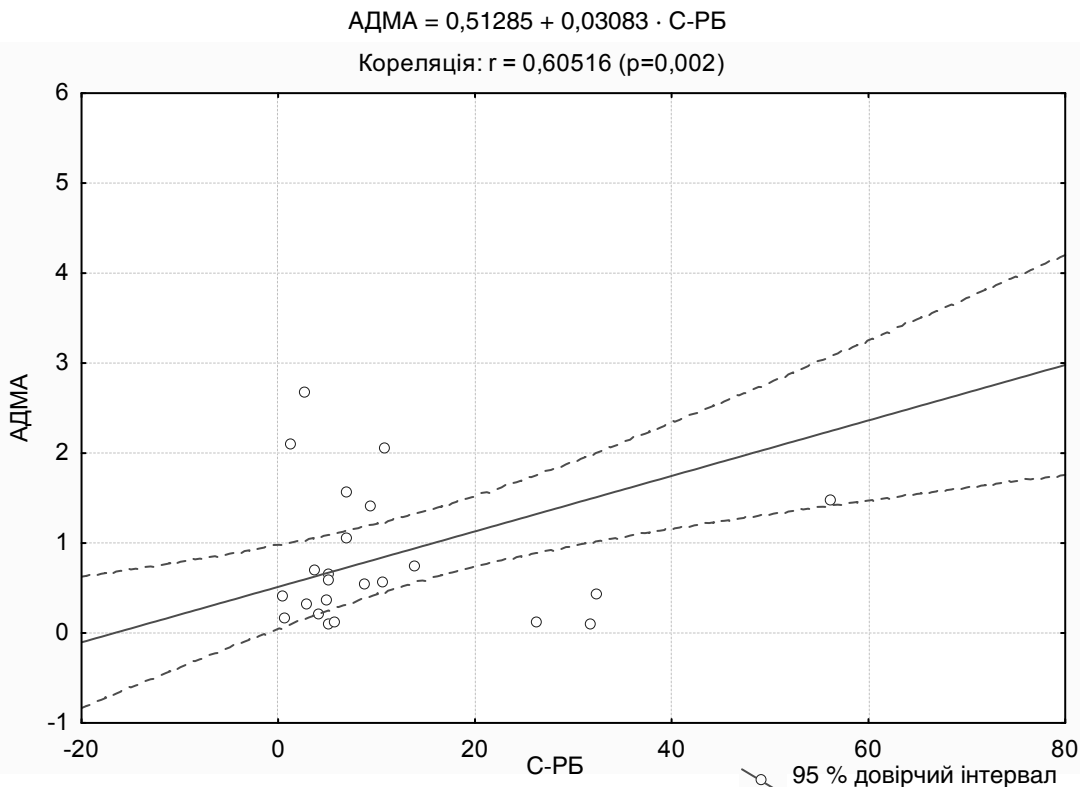


Рисунок. Зв'язок рівнів асиметричного диметиларгініну та високочутливого С-реактивного білка.

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних, лабораторних та ехокардіографічних показників з АДМА ($R^2=0,82$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Рівень високочутливого С-РБ	0,59±0,14	0,02±0,01	<0,001	16,2
Вік	-0,54±0,12	-0,07±0,01	<0,001	14,8
КДО ЛШ	0,43±0,19	0,01±0,01	0,03	11,8
Глікемія при надходженні	0,42±0,12	0,27±0,08	0,002	11,5
ШКФ	-0,42±0,13	-0,04±0,01	0,003	11,5
ІМТ	-0,33±0,11	-0,09±0,03	0,007	9,1
Час до проведення ТЛТ	0,26±0,10	0	0,02	7,1

Отримано статистично значущу регресійну модель ($P<0,001$), за якою збільшення рівня АДМА у хворих з гострим ІМ на 16,2 % пов'язане зі збільшенням рівня високочутливого С-РБ ($P<0,001$), на 14,8 % – зі зменшенням віку хворих ($P<0,001$), на 11,8 % – зі збільшенням КДО ЛШ ($P=0,03$), на 11,5 % – з рівнем глікемії при госпіталізації ($P=0,002$), на 11,5 % – зі зменшенням ШКФ ($P=0,003$), на 9,1 % – зі зменшенням ІМТ ($P=0,007$) і на 7,1 % – зі збільшенням часу до проведення фібринолізу ($P=0,02$).

Отримані дані щодо прямого зв'язку рівня АДМА з С-РБ та глікемією у хворих з ІМ узгоджуються з результатами інших досліджень [5, 8]. Добре відомий також зв'язок рівня АДМА з функцією нирок. Близько 20 % АДМА екскретується із сечею, і у хворих з нирковою недостатністю спостерігається схильність до накопичення цієї молекули [18]. Середній рівень АДМА не відрізнявся у хворих, яким тромболізіс було проведено на догоспітальному етапі, і тих, які отримали ТЛТ у стаціонарі. Прямий зв'язок рівня АДМА з часом до проведення фібринолізу, імовірно, пояснюється більшим обсягом ураження при збільшенні часу до втручання.

У обстежених хворих виявлено зворотний зв'язок рівня АДМА з ІМТ. У загальній популяції у осіб з ожирінням рівень АДМА підвищений [9]. У нашому дослідженні середній ІМТ у хворих з ІМ не досягав межі ожиріння ($(27,48 \pm 4,72)$ кг/м²), значення ІМТ ≥ 30 кг/м² спостерігали лише в 9 осіб, і рівень АДМА у них не відрізнявся від такого в обстежених хворих з нормальним ІМТ.

Виявлено також зворотний зв'язок рівня АДМА з віком хворих. У здорових осіб рівень АДМА підвищується, починаючи з віку близько 25 років, і у старших вікових групах спостерігається його позитивну кореляцію з віком [16]. Імовірно, в обстежених нами хворих на ІМ сукупність чинників, що призвела до розвитку ІМ у молодшому віці, а також більший обсяг ураження

міокарда, характерний для ІМ у молодих осіб, зумовили також і вищий рівень АДМА.

При оцінці ефективності фібринолізу він був визнаний ефективним у 25 (63 %) осіб, неефективним – у 15 (37 %) пацієнтів. Встановлено, що у хворих з ефективною ТЛТ середній рівень АДМА був статистично значущо нижчим ($(0,73 \pm 0,14)$ та $(2,05 \pm 0,47)$ мкмоль/л відповідно, $P=0,003$). За даними кореляційного аналізу виявлено статистично значущий зворотний зв'язок між рівнем АДМА при госпіталізації та ефективністю ТЛТ ($rs=-0,50$, $P=0,003$), тобто ефективність фармакологічної реперфузії збільшувалася за умови меншого вихідного рівня АДМА.

Висновки

1. У хворих з інфарктом міокарда встановлено значне коливання рівня асиметричного диметиларгініну. Статистично значуще підвищення рівня асиметричного диметиларгініну спостерігали в пацієнтів з такими чинниками, як куріння, збільшення часу до початку тромболітичної терапії, а також у хворих з передньою локалізацією інфаркту міокарда.

2. Методом кореляційного аналізу доведено асоціацію концентрації асиметричного диметиларгініну з курінням, збільшенням часу до проведення тромболітичної терапії, ультразвуковими показниками – кінцеводіастолічним та кінцево-сistolічним об'ємами і фракцією викиду лівого шлуночка, рівнем високочутливого С-реактивного білка і глікемією при госпіталізації, а також частотою скорочень серця на другу добу від розвитку інфаркту міокарда.

3. За даними регресійного аналізу, вищий рівень асиметричного диметиларгініну у хворих з гострим інфарктом міокарда пов'язаний зі збільшенням рівня високочутливого С-реактивного білка, меншим віком хворих, збільшенням кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуноч-

ка, підвищенням глікемії при госпіталізації, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індексу маси тіла та збільшенням часу до проведення фібринолітичної терапії.

4. У хворих з вищим рівнем асиметричного диметиларгініну спостерігається статистично значущо нижча ефективність фібринолітичної терапії.

Література

1. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И и др. Клинико-прогностическое значение полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтетазы у больных с острыми коронарными синдромами // Медицина неотложных состояний.– 2014.– № 3 (58).– С. 45–54.
2. Al Shammeri O., Garcia L.A. Thrombolysis in the age of primary percutaneous coronary intervention: mini-review and meta-analysis of early PCI // Intern. J. Health Sciences.– 2013.– Vol. 7, N 1.– P. 81–89.
3. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // New Engl. J. Medicine.– 2013.– Vol. 368, N 15.– P. 1379–1387. DOI: 10.1056/NEJMoa1301092
4. Badran M., Golbidi S., Ayas N. et al. Nitric oxide bioavailability in obstructive sleep apnea: interplay of asymmetric dimethylarginine and free radicals // Sleep disorders.– 2015.– article ID 387801. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/387801>
5. Bae S.W., Stühlinger M.C., Yoo H.S. et al. Plasma asymmetric dimethylarginine concentrations in newly diagnosed patients with acute myocardial infarction or unstable angina pectoris during two weeks of medical treatment // The Amer. J. Cardiology.– 2005.– Vol. 95, N 6.– P. 729–733. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.023>
6. Danchin N., Puymirat E., Steg P.G. et al. Five-year survival in patients with ST-segment-elevation myocardial infarction according to modalities of reperfusion therapy: the French Registry on Acute ST-elevation and Non-ST-elevation Myocardial Infarction (fast-mi) 2005 Cohort // Circulation.– 2014.– Vol. 129, N 16.– P. 1629–1636. DOI: 10.1161/IRCULATIONAHA.113.005874
7. Feng W., Sun L., Song Y. et al. Relationship between C-reactive protein and the asymmetric dimethylarginine-induced endothelial dysfunction pathway in vasospastic angina // Pharmazie-An Intern. J. Pharm. Sciences.– 2014.– Vol. 69, N 3.– P. 234–237. <https://doi.org/10.1691/ph.2014.3741>
8. Gudjoncik A., Zeller M., Lorin J. et al. Dimethylarginines, blood glucose, and C-reactive protein in patients with acute myocardial infarction // Clin. Trials Regulatory Science in Cardiology.–

2016.– Vol. 16.– P. 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.01.005>

9. Koc F., Tokac M., Erdem S. et al. Serum asymmetric dimethylarginine levels in normotensive obese individuals // Med. Science Monitor.– 2010.– Vol. 16, N 11.– P. CR536–CR539.

10. Lai L., Ghebremariam Y.T. Modulating DDAH/NOS pathway to discover vasoprotective insulin sensitizers // J. Diabetes Research.– 2015.– Vol. 2016.– article ID 1982096. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1982096>

11. Murphy R.B. et al. Inhibitors of the hydrolytic enzyme dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH): discovery, synthesis and development // Molecules.– 2016.– T. 21, N 5.– P. 615. doi:10.3390/molecules21050615

12. Sen N., Ozlu M.F., Akgul E.O. et al. Elevated plasma asymmetric dimethylarginine level in acute myocardial infarction patients as a predictor of poor prognosis and angiographic impaired reperfusion // Atherosclerosis.– 2011.– Vol. 219, N 1.– P. 304–310. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2011.06.021>

13. Staab E.B., Weigel J., Xiao F. et al. Asymmetric dimethylarginine metabolism in a murine model of cigarette smoke-mediated lung inflammation // J. Immunotoxicology.– 2015.– Vol. 12 (3).– P. 273–282.

14. Steg P.G., James S.K., 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, N 20.– P. 2569–2619. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs215>

15. Stühlinger M.C., Conci E., Haubner B.J. et al. Asymmetric dimethyl L-arginine (ADMA) is a critical regulator of myocardial reperfusion injury // Cardiovasc. research.– 2007.– Vol. 75.– N 2.– P. 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.cardiores.2007.04.030>

16. Sydow K., Fortmann S.P., Fair J.M. et al. Distribution of asymmetric dimethylarginine among 980 healthy, older adults of different ethnicities // Clin. Chemistry.– 2010.– Vol. 56, N 1.– P. 111–120. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.136200>

17. Szpak D., Grochowalski A., Chrzęszcz R. et al. Tobacco smoke exposure and endothelial dysfunction in patients with advanced coronary artery disease // Pol. Arch. Med. Wewn.– 2013.– Vol. 123, N 9.– P. 474–481.

18. Tain Y.L., Hsu C.N. Toxic dimethylarginines: Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and symmetric dimethylarginine (SDMA) // Toxins.– 2017.– Vol. 9, N 3.– 92. doi:10.3390/toxins9030092

19. Van de Werf F. The advantages of a pharmaco-invasive strategy // Rom. J. Cardiology.– 2016.– Vol. 26, N 1.– P. 6.

20. Zeller M., Korandji C., Guillard J.C. et al. Impact of asymmetric dimethylarginine on mortality after acute myocardial infarction // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biology.– 2008.– Vol. 28, N 5.– P. 954–960. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162768>

Надійшла 30.06.2017 р.

Связь асимметричного диметиларгинина с клиническими, лабораторными и ультразвуковыми параметрами у больных с инфарктом миокарда, которым проведена тромболитическая терапия

В.И. Целуйко, Л.Н. Яковлева, О.Э. Матузок

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – изучить уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) и его возможную связь с клинико-анамнестическими, лабораторными параметрами и показателями внутрисердечной гемодинамики у больных с острым инфарктом миокарда (ИМ), которым проведена тромболитическая терапия (ТЛТ).

Материал и методы. Обследовано 40 больных с ИМ с элевацией сегмента ST, которым был проведен тромболитический. Забор крови проводили при поступлении больных в стационар. Определяли уровень высокочувствительного С-реактивного белка. Количественное определение концентрации АДМА в плазме крови выполняли

методом високоєфективної жидкостної хроматографії. Всем больним проведена ехокардіографія. Ефективність фибринолізу оцінювали на основани електрокардіографічних критерієв.

Результати. Концентрація АДМА складала 0,1–4,94 мкмоль/л, середня концентрація – $(1,24 \pm 1,24)$ мкмоль/л. Больні були розділені на групи в відповідності з квінтилями рівня АДМА (з збільшенням концентрації від I групи до IV). Все больні IV групи курили ($P=0,04$ по порівнянню з больніми I і II груп). Час до початку проведення фибринолізу було статистично значимо більше в IV групі, ніж в II ($P=0,02$) і III ($P=0,04$) групах. Середня концентрація АДМА у больних з ІМ передньої локалізації була статистично значимо вище, ніж у больних з ІМ задньої локалізації ($(1,8 \pm 1,5)$ і $(0,8 \pm 0,8)$ мкмоль/л відповідно; $P=0,02$). Обстежені жінки були статистично значимо старші чоловіків – відповідно $(65,17 \pm 6,29)$ і $(55,07 \pm 9,90)$ років ($P=0,002$). Виявлено статистично значимий позитивний кореляційний зв'язок рівня АДМА з наявністю такого фактора ризику, як куріння, концентрацією високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) і глікемією при поступленні в стаціонар, часом до початку ТЛТ, частотою скорочень серця (ЧСС) на другі сутки від початку захворювання, з кінцеюдіастолічним (КДО) і кінцеюсистолическим (КСО) об'ємами лівого шлуночка (ЛЖ), і негативна статистично значима кореляція з фракцією виброса ЛЖ. По даним регресійного аналізу, більш високий рівень АДМА асоційований з збільшенням концентрації високочутливого С-РБ, меншим віком больних, збільшенням КДО ЛЖ, збільшенням глікемії при поступленні, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індекса маси тіла і збільшенням часу до початку ТЛТ.

Висновки. Статистично значиме підвищення рівня АДМА відзначено при наявності таких факторів, як куріння, збільшення часу до початку ТЛТ, а також у больних з ІМ передньої локалізації. Методом кореляційного аналізу показана асоціація концентрації АДМА з курінням, збільшенням часу до початку ТЛТ, КДО, КСО і фракцією виброса ЛЖ, рівнем високочутливого С-РБ і глікемією при госпіталізації а також ЧСС на другі сутки від розвитку ІМ. По даним регресійного аналізу, більш високий рівень АДМА асоційований з збільшенням концентрації високочутливого С-РБ, меншим віком больних, збільшенням КДО ЛЖ, збільшенням глікемії при поступленні, зниженням швидкості клубочкової фільтрації, зменшенням індекса маси тіла і збільшенням часу до початку ТЛТ. У больних з більш високим рівнем АДМА спостерігали статистично значимо більш низьку ефективність фибринолізу.

Ключові слова: інфаркт міокарда, асиметричний диметиларгінин, куріння, С-реактивний білок, ефективність фибринолізу.

Relationship between asymmetric dimethylarginine and clinical, laboratory, ultrasonic parameters in patients with myocardial infarction after intravenous fibrinolysis

V.I. Tseluyko, L.M. Yakovleva, O.E. Matuzok

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to evaluate asymmetric dimethylarginine (ADMA) concentration and its possible relationship with clinical features, anamnesis, laboratory parameters, cardiac ultrasound in patients with ST-elevation myocardial infarction after intravenous fibrinolysis.

Material and methods. We examined 40 patients with myocardial infarction after intravenous fibrinolysis. Blood sampling was performed at admission. C-reactive protein (CRP) concentration was accessed. Quantitative determination of ADMA concentration was performed with high-performance liquid chromatography. Cardiac ultrasound was done in all patients. Fibrinolysis efficacy was evaluated according to the ECG criteria.

Results. ADMA concentration in examined patients was 0.1–4.94 mkmol/l. Patients were divided into four groups according to ADMA quartiles (increase of ADMA concentration from group I to group IV). All patients in group IV were smokers, the difference was significant in groups I and II ($P=0.04$). Time to fibrinolysis was significantly higher in group IV than in groups II ($P=0.02$) and III ($P=0.04$). Mean ADMA concentration was significantly higher in patients with anterior compared to patients with inferior infarction (1.79 ± 1.5 and 0.8 ± 0.75 mkmol/l, respectively, $P=0.02$). In correlation analysis ADMA level was related to history of smoking, high-sensitive CRP and glycemia level at admission, time to fibrinolysis, heart rate on the second day of infarction, and ultrasonic parameters – end-diastolic volume (EDV), end-systolic volume and ejection fraction. Fibrinolysis was significantly less effective in patients with higher ADMA level.

Conclusion. Significant increase of ADMA level was found in presence of smoking, longer of time to fibrinolysis and in anterior localization of infarction. ADMA level increase was associated with increase of hsCRP level, younger age, EDV and admission glycemia increase, decrease of glomerular filtration rate and body mass index, increase of time to fibrinolysis (regression analysis). Fibrinolysis was significantly less effective in patients with higher ADMA level.

Key words: myocardial infarction, asymmetric dimethylarginine, smoking, C-reactive protein, fibrinolysis efficacy.

УДК 616.127.–005.8:616.124.2-008:575.113.2

Рецесивна модель наслідування гена альдостеронсинтетази та показники діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом

М.М. Долженко¹, В.Є. Досенко², Л.Є. Лобач¹¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: поліморфізм гена, CYP11B2–344C/T, ішемічна хвороба серця, післяінфарктний кардіосклероз, діастолічна функція лівого шлуночка

Альдостерон – незалежний чинник, який впливає на структурний та функціональний стан артеріальної стінки шляхом взаємодії з мінералокортикоїдними рецепторами [12]. Специфічні властивості альдостерону можуть сприяти розвитку серцевого фіброзу, серцево-судинної дисфункції та прогресивної дисфункції нирок [4, 8]. За останніми даними, альдостерон може відігравати важливу роль у посиленні деяких гіпертрофічних ефектів ангіотензину II на клітини гладкої мускулатури судин. У цих клітинах виявлено мРНК для CYP11B2 – гена, який відповідає за синтез альдостеронсинтетази [4, 8]. Альдостерон збільшує синтез колагену I на рівні мРНК та синтез протеїну [7]. Раніше було доведено вплив поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) на рівень альдостерону [9], артеріального тиску [5, 12], структуру та функцію лівого шлуночка (ЛШ) [6]. Авторами опубліковано дані, щодо впливу поліморфізму гена CYP11B2 на ризик розвитку інфаркту міокарда (ІМ) [2] та взаємозв'язку з основними чинниками серцево-судинного ризику [1].

Дилатація ЛШ після ІМ призводить до активації нейрогормональної системи. Стимуляція синтезу альдостерону в деяких пацієнтів після ІМ спричиняє ремоделювання ЛШ, що може впливати на довгостроковий прогноз [15]. Пато-

генетично ішемічна хвороба серця (ІХС), післяінфарктний кардіосклероз (ПІК) пов'язані з посиленням синтезу колагену в серцевому м'язі, що призводить до збільшення жорсткості міокарда ЛШ, яке виявляється розвитком діастолічної дисфункції ЛШ [3, 14]. Оцінювання діастолічної функції дуже важливе для визначення прогнозу в пацієнтів з ІХС та ПІК [10].

Мета роботи – дослідити зв'язок поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) за рецесивною моделлю успадкування з показниками діастолічної функції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом.

Матеріал і методи

На кафедрі кардіології НМАПО ім. П.Л. Шупика проведено загальноклінічне обстеження 100 пацієнтів з ПІК віком у середньому (57,3±8,9) року (80 % чоловіків, 20 % жінок). У дослідження залучали хворих, які перенесли ІМ у період більше ніж 6 місяців тому та менше ніж 2 роки тому.

Критеріями вилучення були гемодинамічно значущі ураження клапанів серця, хронічні обструктивні захворювання легенів, постійна або тимчасова кардіостимуляція, гостра серцева недостатність, імплантований кардіовертер-

дефібрилятор, постійна форма фібриляції передсердь, вік пацієнтів понад 80 років.

За даними медичної документації, 92 % хворих перенесли ІМ з підйомом сегмента ST, 8 % – без підйому сегмента ST. У 13 % діагностовано хронічну аневризму ЛШ. У 7 % пацієнтів було проведено операцію аортокоронарного шунтування (АКШ), у 59 % – черезшкірне трансклюмінальне коронарне втручання. У 76 % осіб діагностовано гіпертонічну хворобу, у 18 % були ознаки хронічної серцевої недостатності ІІА стадії за класифікацією Стражеска – Василенка, у 82 % – І стадії. На цукровий діабет хворіли 15 % пацієнтів. Детальний аналіз основних чинників серцево-судинного ризику проведено в нашій попередній роботі [1].

Генетичне тестування виконували методом полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу в Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Матеріалом дослідження була венозна кров хворих на ІХС з ПІК.

Забір крові проводили за стандартною методикою в моновети з використанням як антикоагулянта кальцієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти з подальшим заморожуванням зразків та їх зберіганням при температурі -20°C .

ДНК виділяли з цільної крові, використовуючи набори Diatom™ Prep 200 (Лабораторія Ізоген, РФ), відповідно до протоколу виробника. Концентрацію ДНК визначали за допомогою спектрофотометра NanoDrop ND1000 (NanoDrop Technologies Inc., США). Алельний поліморфізм гена альдостеронсинтетази CYP11B2-344C/T (rs1799998) визначали із застосуванням TaqMan SNP Assay C_8896484_10 та 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems, США). Для ампліфікації брали 0,5 мкл ДНК і додавали до суміші, що містила 10 мкл 2-кратного TaqMan PCR Master Mix, 0,5 мкл 40-кратного TaqMan SNP Assay C_8896484_10, об'єм доводили до 20 мкл деіонізованою водою. Програма ампліфікації складалася з 50 циклів (денатурація – 92°C , 15 с, гібридизація та елонгація – 60°C , 1 хв), після чого проводили аналіз з дискримінації алелей. За результатами полімеразної ланцюгової реакції визначали приналежність пацієнта до одного з варіантів поліморфізму гена CYP11B2: TT, TC та CC.

Усім хворим проведено доплерехокардіографічне дослідження. Діастолічну функцію оцінювали згідно з рекомендаціями Американського товариства фахівців з ехокардіографії та Європейської асоціації фахівців із серцево-судинної

візуалізації [11], з використанням ехокардіографічного апарата Kontron Medical Imagic Agile.

Для отримання трансмітрального діастолічного потоку та його швидкостей, щоб оцінити наповнення ЛШ, використовували імпульсно-хвильову доплерографію в апікальній 4-камерній позиції. Визначали швидкість раннього (хвиля E) та пізнього (хвиля A) діастолічного наповнення в систолу передсердь, відношення швидкостей E/A, час сповільнення раннього діастолічного наповнення (DT) та час ізвольомічного розслаблення (IVRT).

Кровоплин у легеневих венах оцінювали в апікальній 4-камерній позиції з використанням імпульсно-хвильової доплерографії. Вимірювання хвиль кровоплину в легеневих венах передбачали швидкість систолічного потоку (S), пікову швидкість антероградного діастолічного потоку (D), відношення S/D, пікову швидкість зворотного кровоплину в систолу передсердь (AR) та тривалість хвилі зворотного кровоплину в систолу передсердь в легеневі вени (ARdur).

Визначали швидкість поширення діастолічного кровоплину (V_p) у ЛШ. Дані отримували в апікальній 4-камерній позиції з використанням кольорового доплерівського картування. Для визначення тиску наповнення ЛШ розраховували показник E/ V_p .

Для визначення переднавантаження ЛШ розраховували відношення трансмітральної швидкості раннього діастолічного наповнення E до швидкості раннього діастолічного руху мітрального кільця E' за даними тканинної доплерографії (E/E').

Для перевірки рівноваги Харді – Вайнберга використовували SNPAnalyzer (веб-програмне забезпечення). Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Microsoft Excel, SPSS (версія 23, США). Описові дані представлено як середнє арифметичне та стандартне відхилення ($M \pm SD$) або у відсотках для категорійних значень. Характер розподілу даних визначали графічними методами: відповідність розподілу ознак кривій Гаусса при побудові гістограм, при аналізі ящикних діаграм, нормально-ймовірнісних графіків та розрахунковими методами: враховували характер розподілу ознак з визначенням критерію Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка (гіпотезу про нормальність розподілу відхиляли при значеннях $P < 0,2$ та $P < 0,05$ відповідно).

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази

Показник	ТТ (n=33)	ТС (n=55)	СС (n=12)
Вік	55,64±9,79	57,76±7,84	60,08±10,65
Чоловіки	27 (82 %)	44 (80%)	9 (75%)
Жінки	6 (18 %)	11 (20 %)	3 (25 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,6±4,1	28,8±12,4	27,5±11,4
АКШ	3 (9 %)	3 (5,45 %)	1 (8,3 %)
Стентування, %	22 (66,67 %)	32 (58,18 %)	7 (58,3 %)
Гіпертонічна хвороба, %	24 (72,7 %)	41 (74,5 %)	11 (91,67 %)
Цукровий діабет, %	3 (9,1 %)	11 (20 %)	1 (8,3 %)
Офісний САТ, мм рт. ст.	131,5±12,9	131,8±15,0	139,3±18,3
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	83,85±13,44	82,76±8,47	83,20±10,35
ЧСС за 1 хв	70,60±16,20	64,82±8,35	60,20±6,50

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

Розподіл на групи для аналізу даних проводили за рецесивною моделлю успадкування (пацієнти з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 та пацієнти з варіантом СС), оскільки така модель продемонструвала найбільшу статистичну значущість у нашому попередньому дослідженні [2]. З огляду на те, що розподіл ознак не був нормальним, використовували непараметричний аналіз даних з розрахунком критерію Манна – Уїтні та критерію екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок, побудовою інтервалу Мозеса, визначенням різниці медіан (РМ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ), при цьому варіант поліморфізму гена CYP11B2 був фактором групування, а ехокардіографічні показники пацієнтів – залежними змінними з 95 % ДІ. Категорійні змінні оцінювали за критерієм χ^2 Пірсона. Для аналізу ступеня асоціації генотипів CYP11B2–344C/T з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ використовували поліноміальну логістичну регресію з визначенням відношення шансів (ВШ) з 95 % ДІ.

Результати та їх обговорення

При проведенні генотипування поліморфізму CYP11B2–344C/T у пацієнтів з ПІК частота виявлення гомозигот ТТ, гетерозигот ТС та гомозигот СС становила відповідно 33 %, 55 % та

Таблиця 2

Особливості перебігу ішемічної хвороби серця в пацієнтів залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази

Показник	ТТ (n=33)	ТС (n=55)	СС (n=12)
Нестабільна стенокардія	14 (42,4 %)	28 (50,9 %)	5 (41,7 %)
Повторний ІМ	6 (18,2 %)	10 (18,2 %)	3 (25 %)
ІМ передньої стінки ЛШ	12 (38,7 %)	23 (47,9 %)	3 (25 %)
ІМ бічної стінки ЛШ	10 (32,3 %)	17 (35,4 %)	3 (25 %)
ІМ міжшлуночкової перегородки	13 (41,9 %)	20 (41,7 %)	5 (41,7 %)
ІМ задньої стінки ЛШ	12 (36,4 %)	16 (33,3 %)	6 (50 %)
Тромболізис	10 (32,3 %)	16 (33,3 %)	4 (33,3 %)
ІХС у сімейному анамнезі	13 (39,4 %)	23 (41,8 %)	4 (33,3 %)

12 %. У більшості хворих (88 %) спостерігали генотип ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2. Розподіл генотипів відповідав закону Харді – Вайнберга.

Групи з варіантами ТТ, ТС і СС статистично значуще не відрізнялися за співвідношенням статей, індексом маси тіла (табл. 1). Частка пацієнтів, яким проведено операцію АКШ та стентування вентрикулярних артерій, у досліджуваних групах статистично значуще не відрізнялася. Діагноз гіпертонічної хвороби частіше встановлювали в осіб варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з групами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1). Найвищий рівень офісного САТ виявився у групі з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1). Рівень ДАТ у групах статистично значуще не відрізнявся. У хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 була найменша ЧСС порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 1).

При аналізі перебігу ІХС частота випадків нестабільної стенокардії в анамнезі статистично не відрізнялася в групах (табл. 2). У групі з варіантом СС частіше реєстрували повторні ІМ порівняно з варіантами ТТ і ТС (різниця статистично не значуща; див. табл. 2). За локалізацією ІМ групи не мали статистично значущих розбіжностей. Частота проведення тромболізу, а також виявлення ІХС у сімейному анамнезі була зівставною в групах (див. табл. 2). Усі хворі отримували стандартну терапію, яка передбачала антитромбоцитарні препарати, бета-адренобло-

Таблиця 3
Показники діастолічної функції в загальній групі пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом (n=100)

Показник	Мінімум	Максимум	M	SD
E, см/с	35,00	241,00	66,02	28,25
A, см/с	19,00	97,00	63,66	17,7
E/A	0,36	6,34	1,21	0,93
E/E'	5,00	23,00	8,86	2,78
DT, мс	60,0	310,0	200,25	42,95
IVRT, мс	40,0	240,0	115,96	30,8
Vp, см/с	18,70	70,00	38,77	9,83
E/Vp	0,725	5,70	1,71	0,75
Діаметр НПВ, см	1,1	2,6	1,7	0,27
Колабування НПВ, %	10,0	80,0	64,95	15,35
D, см/с	10,10	94,52	33,61	13,48
S, см/с	11,19	64,73	39,53	12,12
S/D	0,46	2,00	1,33	0,51
AR, см/с	1,37	34,60	21,39	5,44
ARdur, мс	114,0	270,0	168,3	30,92

Примітка. НПВ – нижня порожниста вена.

катори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або блокатори рецепторів ангіотензину II, статини.

За результатами оцінювання показників діастолічної функції міокарда пацієнтів з ІХС та ПІК 100 % спостережень були валідними (табл. 3).

У процесі аналізу розподілу ознак виявилось, що для більшості спостережень при побудованні гістограм були значні відхилення від кривої Гауса. Побудовані ящичні діаграми в багатьох спостереженнях були асиметричними, медіана була зміщена від центра, вуса нерівні. Аналіз нормально-ймовірнісних графіків показав, що фактичні дані систематично відхилялися від теоретичної кривої. При розрахунку критеріїв нормальності Колмогорова – Смирнова та Шапіро – Вілка для більшості даних рівень значущості становив $P < 0,2$ та $P < 0,05$ відповідно (приклад аналізу розподілу наведено на рисунку і в табл. 4). Тобто гіпотезу про нормальність розподілу даних

Таблиця 4
Критерії нормальності для показника E/E' для варіантів поліморфізму гена альдостеронсинтетази

Поліморфізм	Критерій Колмогорова – Смирнова			Критерій Шапіро – Вілка		
	Значення	Ступінь свободи	P	Значення	Ступінь свободи	P
ТТ	0,182	33	0,007	0,739	33	0,000
ТС	0,168	55	0,001	0,859	55	0,000
СС	0,180	12	0,200	0,937	12	0,462

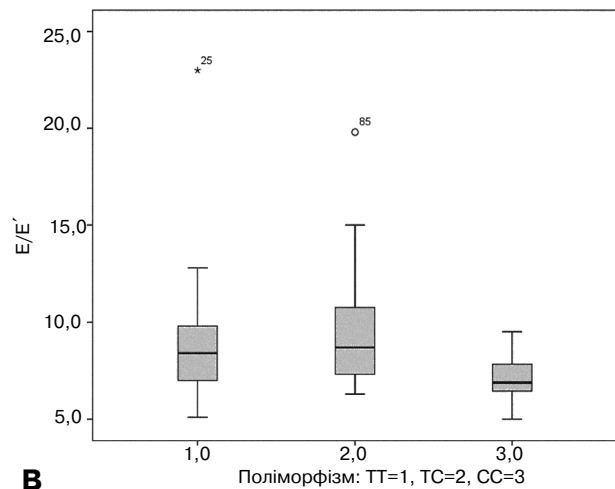
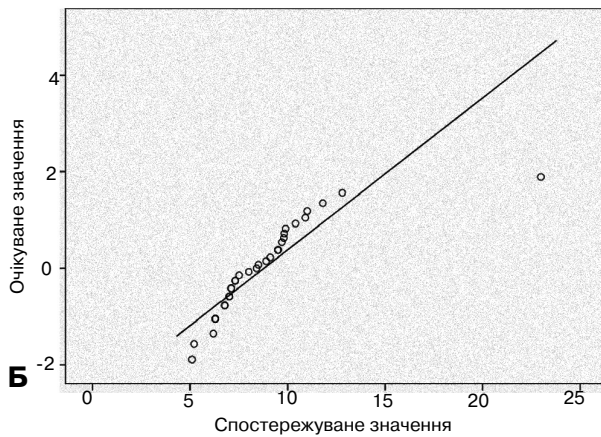
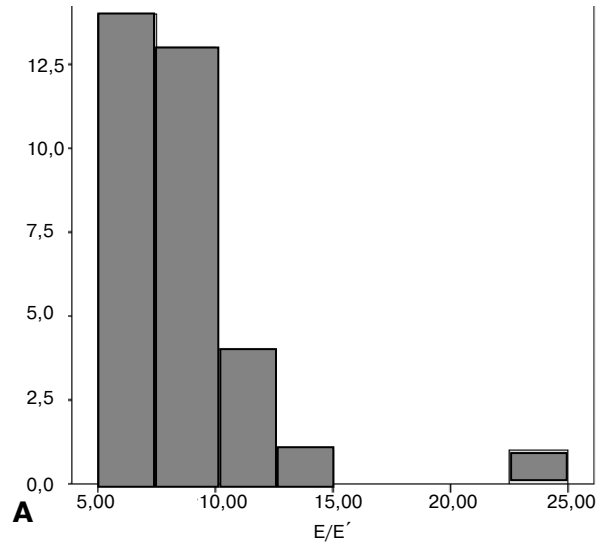


Рисунок. Розподіл показника E/E' залежно від варіанта поліморфізму гена альдостеронсинтетази: А – гістограма розподілу показника E/E' для варіанта ТТ; Б – нормальний графік Q-Q показника E/E' для варіанта ТТ; В – ящичні діаграми для розподілу показника E/E' у пацієнтів з варіантами ТТ, ТС і СС.

Таблиця 5

Показники діастолічної функції міокарда лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом залежно від рецесивної моделі успадкування гена альдостеронсинтетази

Дані	ТТ + ТС (n=88)		СС (n=12)		P*	P**	PM	95 % ДІ	
	M	SD	M	SD					
E, см/с	68,12	29,18	50,63	12,47	0,02	0,000	12,6	2,0	25,0
A, см/с	62,76	17,37	70,22	19,51	0,203	0,048	-8,0	-19,66	5,34
E/A	1,26	0,97	0,80	0,38	0,034	0,392	0,23	0,02	0,58
E/E'	9,1	2,85	7,14	1,25	0,004	0,155	1,41	0,5	2,7
DT, мс	198,36	42,66	214,08	44,4	0,291	0,002	-10,0	-40,0	10,0
IVRT, мс	116,43	31,1	112,5	29,58	0,777	0,012	0,00	-10,0	20,0
Vp, см/с	39,09	9,97	36,45	8,79	0,334	0,739	2,0	-3,0	8,0
E/Vp	1,74	0,81	1,53	0,44	0,611	0,739	0,075	-0,225	0,4
Діаметр НПВ, см	1,73	0,29	1,68	0,17	0,742	0,000	0,00	-0,10	0,20
Колабування НПВ, %	64,43	15,8	68,75	11,31	0,506	0,392	0,00	-5,0	0,00
D, см/с	34,56	13,80	26,68	8,33	0,048	0,048	2,4	0,00	15,34
S, см/с	39,98	11,64	36,28	15,45	0,613	0,155	0,6	-3,6	13,06
S/D	1,32	0,51	1,39	0,56	0,476	0,392	-0,4	0,36	0,21
AR, см/с	21,93	5,19	17,47	5,83	0,031	0,392	2,85	0,000	5,85
ARdur, мс	169,6	31,55	158,67	24,85	0,279	0,739	8,0	0,000	20,00

Примітка. P* – за критерієм Манна – Уїтні для незалежних вибірок; P** – за критерієм екстремальних реакцій Мозеса для незалежних вибірок; PM – різниця медіан Ходжеса – Лемана для незалежних вибірок з 95 % ДІ.

Таблиця 6

Комбінована таблиця оцінювання стану діастолічної функції лівого шлуночка за рецесивною моделлю успадкування гена альдостеронсинтетази в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом

Генотип	Діастолічна функція ЛШ			
	Норма, вікові зміни	Порушення розслаблення	Псевдонормалізація	Рестрикція
ТТ + ТС (n=88)	2 (2,3 %)	46 (52,3 %)	31 (35,2 %)	9 (10,2 %)
СС (n=12)	1 (8,3 %)	9 (75,0 %)	2 (16,7 %)	0
Разом (n=100)	3 (3,0 %)	55 (55,0 %)	33 (33,0 %)	9 (9,0 %)

було відхилено. З огляду на це в подальшому аналіз даних проводили за непараметричними критеріями.

Порівняння параметрів діастолічної функції ЛШ у пацієнтів з ІХС та ПІК для рецесивної моделі успадкування (ТТ + ТС та СС) гена CYP11B2 наведено в табл. 5.

За результатами аналізу показників трансмітрального потоку виявлено, що середня швидкість хвилі E була вищою в пацієнтів з генотипом ТТ + ТС порівняно з такою у хворих з генотипом СС (P=0,02 за критерієм Манна – Уїтні; P<0,0001 за критерієм Мозеса), що пов'язано з більшою кількістю випадків псевдонормалізаційного та рестриктивного порушення діастолічної функції ЛШ у цій групі. Середні показники швидкості хвилі A були вищими в пацієнтів з генотипом СС, ніж з варіантом ТТ + ТС (P=0,048 за критерієм Мозеса). Також DT був більш тривалим у хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 (P=0,002 за критерієм Мозеса). Ці результати

свідчать про більшу частоту порушення розслаблення ЛШ у хворих з варіантом СС, ніж з варіантом ТТ + ТС. Відношення E/A було більшим у хворих з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 порівняно з варіантом СС (P=0,034 за критерієм Манна – Уїтні; див. табл. 4).

Показник переднавантаження ЛШ E/E' мав більше середнє значення в пацієнтів з генотипом ТТ + ТС порівняно з таким у хворих з генотипом СС (P=0,004 за критерієм Манна – Уїтні). Також вищим був показник швидкості зворотного кровоплину в систолу передсердь AR у пацієнтів з варіантом ТТ + ТС поліморфізму порівняно з варіантом СС (P=0,03 за критерієм Манна – Уїтні). Такі результати можуть свідчити про вищий кінцеводіастолічний тиск у ЛШ, збільшення переднавантаження ЛШ у хворих з генотипом ТТ + ТС.

Після підсумування даних обстежених осіб (табл. 6) залежно від генотипу та стану діастолічної функції ЛШ виявлено, що в групі хворих з

варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2 частіше відзначали нормальний стан діастолічної функції ЛШ (8,3 %) та порушення розслаблення ЛШ (75 %), ніж у пацієнтів з варіантом ТТ + ТС (відповідно 2,3 та 52,3 %). Навпаки, у хворих з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена CYP11B2 статистично значуще ($P < 0,0001$) частіше реєстрували тяжчі типи порушення діастолічної функції: псевдонормалізацію (35,2 %) та рестрикцію (10,2 %). Фракція викиду ЛШ була статистично значуще вищою в групі хворих з варіантом СС поліморфізму гена CYP11B2, ніж з варіантом ТТ + ТС ($(58,89 \pm 5,35)$ проти $(50,58 \pm 9,79)$ %, $P = 0,02$).

Для аналізу ступеня асоціації генотипів CYP11B2–344C/T з розвитком діастолічної дисфункції ЛШ використовували поліноміальну логістичну регресію. Для збільшення статистичної значущості у зв'язку з малою кількістю випадків рестриктивного порушення діастолічної функції ЛШ ці дані об'єднали в одну групу з випадками псевдонормалізації. Таким чином, регресивну модель будували для випадків з нормальною діастолічною функцією ЛШ. При цьому було визначено, що генотип ТТ + ТС збільшував ймовірність розвитку порушення розслаблення в 2,6 разу (ВШ 2,56; 95 % ДІ 0,21–31,27), а розвитку більш тяжких типів діастолічної дисфункції ЛШ – псевдонормалізації та рестрикції – в 10 разів (ВШ 10,0; 95 % ДІ 0,615–162,65).

Результати аналізу діастолічної функції ЛШ залежно від варіанта гена альдостеронсинтетази продемонстрували високу значущість генетичного методу для прогнозу перебігу захворювання (у випадку нашого дослідження – ступеня тяжкості діастолічної дисфункції ЛШ) у пацієнтів з ІХС та ПІК. Отримані дані в подальшому допоможуть розробляти індивідуальний план ведення хворих на ІХС із ПІК з урахуванням їх генетичних ризиків.

Висновки

1. У хворих на ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом швидкість хвилі Е була статистично значуще вищою в осіб з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж у пацієнтів з варіантом СС, що пов'язано з більшою частотою псевдонормального та рестриктивного порушення діастолічної функції лівого шлуночка.

2. Швидкість хвилі А була статистично значуще вищою, а час сповільнення раннього діастолічного наповнення був статистично значуще більшим у пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом СС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж у хворих з варіантом ТТ + ТС, що свідчить про більшу частоту порушення розслаблення лівого шлуночка у пацієнтів з варіантом СС.

3. Показники переднавантаження лівого шлуночка (E/E', AR) були статистично значуще вищими в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази, ніж з варіантом СС.

4. У пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази статистично значуще частіше реєстрували тяжчі форми порушення діастолічної функції лівого шлуночка (псевдонормалізація, рестрикція), ніж у пацієнтів з варіантом СС ($P < 0,0001$), що свідчить про тяжчий перебіг захворювання в цих пацієнтів.

5. Ризик розвитку більш тяжких типів діастолічної дисфункції лівого шлуночка в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і післяінфарктним кардіосклерозом з варіантом ТТ + ТС поліморфізму гена альдостеронсинтетази вищий, ніж у хворих з варіантом СС.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування тексту – М.Д., В.Д.; збір матеріалу, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання тексту – Л.Л.

Література

1. Лобач Л.Є., Досенко В.Є., Долженко М.М. Варіанти поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) та основні фактори серцево-судинного ризику // Запороз. мед. журн. – 2016. – № 6 (99). – С. 4–11.
2. Лобач Л.Є., Досенко В.Є., Долженко М.М. Вплив поліморфізму гена альдостеронсинтетази (CYP11B2) на ризик розвитку інфаркту міокарда // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 2. – С. 26–30.
3. Aljaroudi W., Alraies M.C., Halley C. et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction // Circulation. – 2012. – Vol. 125. – P. 782–788.
4. Brown N.J. Eplerenone: Cardiovascular protection // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 2512–2518.
5. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C. et al. Rapid detection of rate and blood pressure in essential hypertension are related to the hypertension associated M235-Thr allele of the human angiotensinogen polymorphic differences in the aldosterone synthase

- gene CYP11B2 // Hum. Mol. Genet. – 1993. – Vol. 2. – P. 609–610.
6. De Faire U., Prince J. Genes and environment behind ethnical differences in variations in left ventricular mass // J. Hypertens. – 2004. – Vol. 22. – P. 241–243.
7. Delyani J.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: The evolution of utility and pharmacology. Kidney Int 2000. – Vol. 57. – P. 1408–1411.
8. Epstein M. Aldosterone and the hypertensive kidney: Its emerging role as a mediator of progressive renal dysfunction – a paradigm shift // J. Hypertens. – 2001. – Vol. 19. – P. 829–842.
9. Hautanena A., Lankinen L., Kupari M. et al. Associations between aldosterone synthase gene polymorphism and the adrenocortical function in males // Intern Med. 1998. – Vol. 244. – P. 11–18.
10. Hillis G.S., Moller J.E., Pellikka P.A. et al. Noninvasive estimation of left ventricular filling pressure by E/E₀ is a powerful predictor of survival after acute myocardial infarction // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 43. – P. 360–367.
11. Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2016. – Vol. 29. – P. 277–314.
12. Safar M.E., Cattani V., Lacolley P. et al. Aldosterone synthase gene polymorphism, stroke volume and age-related changes in aortic pulse wave velocity in subjects with hypertension // J. Hypertens. – 2005. – Vol. 23. – P. 1159–1166.
13. Safar M.E., Millasseau S., Mahmud A. et al. Relations between large artery structure and function and aldosterone // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29. – P. 1676–1683.
14. Somaratne J.B., Whalley G.A., Gamble G.D., Doughty R.N. Restrictive filling pattern is a powerful predictor of heart failure events post acute myocardial infarction and in established heart failure: a literature-based metaanalysis // J. Card. Fail. – 2007. – Vol. 13. – P. 346–352.
15. Weber K.T., Sun Y., Campbell S.E. et al. Chronic mineralocorticoid excess and cardiovascular remodeling // Steroids. – 1995. – Vol. 60. – P. 125–132.

Надійшла 01.09.2017 р.

Рецессивная модель наследования гена альдостеронсинтетазы и показатели диастолической функции левого желудочка у пациентов с ишемической болезнью сердца и постинфарктным кардиосклерозом

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

¹ *Національна медичинська академія післядипломного образования ім. П.Л. Шупика, Київ*

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

Цель работы – исследовать связь полиморфизма гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2) по рецессивной модели наследования с показателями диастолической функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и постинфарктным кардиосклерозом (ПИК).

Материал и методы. Проведено общеклиническое обследование 100 пациентов с ПИК (средний возраст – (57,3±8,9) года). В исследование включали больных, перенесших инфаркт миокарда в период больше чем 6 месяцев назад и не больше чем 2 года назад. Генетическое тестирование проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Материалом исследования была венозная кровь больных ИБС и ПИК. Всем пациентам проведено доплерэхокардиографическое исследование для изучения диастолической функции.

Результаты. Скорость волны E была выше у пациентов с вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2 по сравнению с данными пациентов с вариантом СС. Скорость волны A была выше, а время замедления раннего диастолического наполнения было большим у пациентов с вариантом СС полиморфизма гена CYP11B2 по сравнению с вариантом ТТ + ТС, что свидетельствует о большей частоте нарушения релаксации ЛЖ у пациентов с вариантом СС. Показатели более высокого конечного диастолического давления в ЛЖ, увеличения его преднагрузки (E/E', AR) были выше у пациентов вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2. У пациентов с вариантом ТТ + ТС полиморфизма чаще встречались более тяжелые формы нарушения диастолической функции ЛЖ (псевдонормализация, рестрикция) по сравнению с данными пациентов с вариантом СС (P<0,0001), что свидетельствует о более тяжелом течении заболевания в этих пациентов.

Выводы. Риск развития более тяжелых форм диастолической дисфункции ЛЖ у пациентов с ИБС и ПИК с вариантом ТТ + ТС полиморфизма гена CYP11B2 более высокий, чем у больных с вариантом СС.

Ключевые слова: полиморфизм гена, CYP11B2–344C/T, ишемическая болезнь сердца, постинфарктный кардиосклероз, диастолическая функция левого желудочка.

The recessive pattern of inheritance of aldosterone synthase gene and indicators of diastolic function of left ventricle in patient with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis

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

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

² *O.O. Bohomolets Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv*

The aim – was to investigate the possible association of the aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphism and the recessive pattern of inheritance with left ventricular diastolic function in patients with coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis (PIC).

Material and methods. One hundred patients (age 57.3±8.9 years) were examined by general clinical methods. The study included patients with a history of myocardial infarction for more than 6 months and up to 2 years from the date of the event. Genetic testing was performed by polymerase chain reaction in real mode. The study material was venous blood of patients with coronary heart disease, PIC. Echocardiography was done for the evaluation of diastolic function in all patients.

Results. The E wave velocity parameters were higher among patients with TT + TC genotype compared to the data of patients with CC genotype. The wave-velocity parameters A were higher, and DT was longer in patients with CC variant of the genotype compared to the TT + TC variant of the aldosterone synthase gene polymorphism, which indicates a greater frequency of LV relaxation disturbance in patients with CC variant of polymorphism compared to TT + TC variant of the genotype. The indices of higher diastolic LV diastolic pressure, an increase in its preload (E/E', AR) were higher in the group of patients with TT and TC, a variant of aldosterone synthase gene polymorphism. The patients with TT + TC variant of polymorphism more often encountered more severe forms of LV diastolic dysfunction (pseudonormalization, restriction) compared with the data of patients with a variant of polymorphism of the aldosterone synthase gene (P<0.0001), which indicates a more severe course of the disease in these patients.

Conclusion. The risk of developing more severe forms of diastolic LV dysfunction in patients with TT + TC genotype CYP11B2 is higher, compared to the CC genotype in patients with IHD, PIC.

Key words: gene polymorphism, CYP11B2–344C/T, ischemic heart disease, postinfarction cardiosclerosis, diastolic function of the left ventricle.

УДК 616.12-008.313-082

Предиктори раннього рецидиву аритмії в пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією і тріпотінням передсердь після кардіоверсії

У.П. Черняга-Ройко¹, О.Й. Жарінов², Н.С. Павлик³, С.С. Павлик³¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ³ Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр

КЛЮЧОВІ СЛОВА: фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, персистентна форма, предиктори рецидиву, безсимптомні епізоди, монітування подій

Одним із суперечливих аспектів сучасної аритмології є визначення доцільності та тривалості підтримувальної антиаритмічної й антитромботичної терапії в пацієнтів з персистентною фібриляцією і тріпотінням передсердь (ФП/ТП) після кардіоверсії. Проспективні спостереження свідчать про високу ймовірність виникнення рецидивів ФП/ТП після відновлення синусового ритму [19, 20, 23]. Зокрема, в дослідженні GISSI-AF [7] близько половини пацієнтів мали рецидиви ФП упродовж річного спостереження після кардіоверсії, а в дослідженні SOPAT [21] рецидиви були зафіксовані у 74 % хворих. Близько третини рецидивів аритмії є безсимптомними або малосимптомними [6], що суттєво ускладнює їх діагностику та нерідко призводить до безпідставної відмови від подальшої превентивної терапії. Чинні узгоджені рекомендації та стандарти не містять єдиного алгоритму визначення предикторів рецидиву аритмії [1, 15], що може вплинути на доцільність тривалої антиаритмічної й антитромботичної профілактики.

Мета роботи – порівняти клінічні та морфофункціональні характеристики пацієнтів з неклапанною персистентною фібриляцією / тріпотінням передсердь з ранніми рецидивами аритмії після кардіоверсії і без рецидивів.

Матеріал і методи

До проспективного одноцентрового дослідження залучили 150 пацієнтів з документованою персистентною ФП/ТП, послідовно госпіталізованих у період із січня 2013 р. до березня 2016 р., яким було здійснено успішну кардіоверсію під час госпіталізації. Серед залучених у дослідження було 99 (66,0 %) чоловіків і 51 (34,0 %) жінка віком від 26 до 81 року (медіана – 58 років).

Гіпертонічну хворобу відзначено у 124 (82,7 %) пацієнтів, стабільні форми ішемічної хвороби серця (ІХС) – у 65 (43,3 %), у тому числі 14 (9,3 %) осіб перенесли раніше інфаркт міокарда (ІМ), а 60 (40,0 %) пацієнтів мали стабільну стенокардію. Міокардіофіброз діагностували у 85 (56,7 %) хворих. Перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) зареєстрували у 12 (8,0 %) осіб. У 4 (2,7 %) пацієнтів серцевої недостатності не було, у 33 (22,0 %) хворих її вияви відповідали I функціональному класу (ФК), у 113 (75,3 %) – II ФК за класифікацією NYHA. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу відзначено у 23 (15,3 %) випадках, 37 (24,7 %) пацієнтів були курцями. У 25 (16,7 %) госпіталізованих пацієнтів з ФП/ТП імовірних причин виникнення аритмії не

виявили і зробили висновок про ідіопатичну форму аритмії. Ізольовану ФП діагностували в 105 (70,0 %) пацієнтів, у решти 45 (30,0 %) – ФП поєднувалася з різними формами ТП. У одного (0,7 %) хворого раніше була здійснена радіочастотна катетерна абляція з приводу ФП.

У всіх хворих оцінювали ризик тромбоемболічних подій за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Медіана за цією шкалою становила 2 (квартилі 1–3) бали, а у 94 (62,7 %) хворих ризик був високим (два і більше балів).

У дослідження не залучали пацієнтів з гострими формами ІХС, з першим у житті епізодом аритмії, пароксизмальною формою ФП, ізольованим ТП, постійним штучним водієм ритму серця, вираженою дилатацією лівого передсердя (передньозадній розмір більше 50 мм), клапанними вадами серця, післяопераційною ФП, вираженою систолічною дисфункцією лівого шлуночка (фракція викиду ≤ 40 %), захворюваннями щитоподібної залози, онкологічною патологією, обструктивними захворюваннями легень, а також тяжкою патологією нирок та печінки.

Усім пацієнтам здійснювали загальноклінічні, лабораторні та інструментальні дослідження. ЕКГ у 12 відведеннях реєстрували на 6-канальних електрокардіографах «ЮКАРД-100» («ЮТАС», Україна) та «ЕКЗТ-08» («РЕМА», Україна). Ехокардіографічне дослідження здійснювали за допомогою ультразвукової системи HD 11 XE (Philips, Нідерланди/США) секторним датчиком 3,5 МГц за стандартним протоколом у М- і В-режимах. Визначали показники морфофункціонального стану міокарда: розміри лівого передсердя, лівого шлуночка (ЛШ), правого шлуночка, аорти, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ, функцію клапанів серця. Оцінювали сумарну скоротливість ЛШ (за методом Сімпсона) та сегментарну скоротливість ЛШ (шляхом оцінки індексу локальної скоротливості). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою Devereux:

$$ММЛШ = 0,8 \cdot [1,04 \cdot (ТМШП + КДР ЛШ + ТЗСЛШ)^3 - КДР^3] + 0,6.$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вираховували за формулою:

$$ІММЛШ = ММЛШ / \text{площа поверхні тіла}.$$

Симптоми, зумовлені ФП/ТП, оцінювали за шкалою EHRA [15]. У 58 (38,7 %) пацієнтів на момент залучення в дослідження перебіг ФП був малосимптомним або безсимптомним.

У 116 (77,3 %) пацієнтів для відновлення синусового ритму та підтримувальної антиаритмічної терапії застосували аміодарон, у 5 (3,33 %) – пропafenон. Більшість (93 (62 %)) хворих отримували також фонову терапію β-адреноблокаторами, у 22 (14,7 %) пацієнтів додатково застосовували антагоністи кальцієвих каналів. При типовому ТП у 22 (14,7 %) хворих виконували черезстравохідну електрокардіостимуляцію, у тому числі в 7 (4,7 %) осіб – повторні процедури. У 5 (3,3 %) хворих ритм відновили методом електричної кардіоверсії з допомогою біфазного дефібрилятора Cardio-Aid 200B (Innomed Medical, Угорщина) у режимі синхронізації. При виконанні кардіоверсії всі пацієнти отримували антикоагулянтну терапію, що узгоджується з чинними рекомендаціями [1, 15].

Діагностику та оцінку наявності рецидивів ФП/ТП здійснювали при плановій реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях. Усім хворим також проводили безперервне холтеровське моніторування ЕКГ (ХМ ЕКГ) упродовж 24 год на другу–третю добу після відновлення синусового ритму на реєстраторах «03260» і «03250В» («Сольвейг», Україна) та подальше моніторування подій упродовж 7 діб за допомогою реєстраторів ЕКГ моделі ТС-01-02 телемоніторингової системи «Телекардіан» («Сольвейг», Україна). Запис ЕКГ здійснювали в модифікованому відведенні СМ1 двічі на добу (рано і ввечері), а також у моменти виникнення у хворих симптомів аритмії або погіршення самопочуття. Медіана кількості отриманих записів становила 4 (2–6) за добу. Тривалість запису ЕКГ становила 2 хв. Рецидивами ФП/ТП вважали задокументовані пароксизми аритмії з відповідними ЕКГ-ознаками тривалістю понад 30 с [15].

Про відсутність рецидивів ФП/ТП стверджували за умови збереження синусового ритму при плановій реєстрації ЕКГ, упродовж усього періоду ХМ ЕКГ та під час реєстрації фрагментів ЕКГ моніторами подій.

Залежно від наявності рецидивів ФП/ТП усіх пацієнтів розділили на дві групи. В одну групу увійшли 50 (33,3 %) осіб, у яких були зафіксовані ранні рецидиви ФП/ТП після успішного відновлення синусового ритму, в другу – 100 (66,7 %) хворих без рецидивів аритмії.

У порівнюваних групах оцінювали демографічні та антропометричні показники, чинники серцево-судинного ризику, фонову та супутню патологію, дані лабораторних показників, ехокардіографічні параметри, особливості фонові

Таблиця 1

Вік, стать, антропометричні параметри, куріння та вираження симптомів у пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
Вік, роки	59 (51,5–62)	57 (54–60)
Чоловіки	67 (67 %)	32 (64 %)
Зріст, см	172 (168–177)	170 (165–178)
Маса тіла, кг	87 (76–100)	85,5 (78–92)
ІМТ, кг/м ²	30 (25,7–33,1)	28,4 (26,4–32)
Куріння	24 (24 %)	13 (26 %)
EHRA I	26 (26 %)	32 (64 %)*
EHRA II	62 (62 %)	16 (32 %)*
EHRA III	11 (11 %)	2 (4 %)
EHRA IV	1 (1 %)	0 (0 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (квартилі). * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих без рецидивів ФП/ТП ($P < 0,05$).

медикаментозної терапії, а також дані ХМ ЕКГ та моніторування подій після кардіоверсії.

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

Результати та їх обговорення

Загалом, у 50 (33,3 %) пацієнтів після відновлення синусового ритму зафіксовані ранні рецидиви ФП/ТП. Планова реєстрація ЕКГ дозволила виявити рецидиви ФП/ТП у 10 (20 %) пацієнтів. Під час ХМ ЕКГ зареєстровано 893 пароксизми ФП/ТП у 35 (70 %) хворих, а моніторування подій дозволило виявити 352 епізоди ФП/ТП у 40 (80 %) пацієнтів. Тривалість пароксизмів під час ХМ ЕКГ становила від 2 хв до 9 год, а медіана «навантаження аритмією» – 60 (квартилі 15–120) хв за добу.

При порівнянні пацієнтів з рецидивами і без рецидивів ФП/ТП не виявлено статистично значущих відмінностей за віком, співвідношенням статей, антропометричними показниками та наявністю куріння (табл. 1). Привертає увагу

Таблиця 2

Клінічні форми ФП/ТП, тривалість хвороби та останнього епізоду в групах пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
ФП	79 (79,0 %)	26 (52,0 %)*
Поєднання ФП та ТП	21 (21,0 %)	24 (48,0 %)*
Тривалість анамнезу аритмії, роки	4 (2–8,5)	7 (5–10)*
Тривалість останнього епізоду аритмії, год	24 (10–72)	49,5 (12–100)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді медіана (квартилі). * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих без рецидивів ФП/ТП ($P = 0,001$).

переважання осіб з надлишковою масою тіла та велика частка курців в обох групах. Порівняно з групою пацієнтів без рецидивів ФП/ТП наявність рецидивів після успішної кардіоверсії асоціювалася з більшою часткою пацієнтів із безсимптомними і малосимптомними формами аритмії (див. табл. 1).

У хворих без рецидивів ФП/ТП частіше траплялася ізольована ФП, а в пацієнтів з рецидивами аритмії ФП частіше поєднувалася з різними типами ТП (табл. 2). Хворі з рецидивами ФП/ТП мали більшу тривалість аритмії в анамнезі ($P = 0,00048$), а також тенденцію до більшої тривалості останнього епізоду ФП/ТП ($P = 0,077$). У великих дослідженнях AFFIRM [11] та GISSI-AF [7] рецидиви ФП/ТП також асоціювалися з більшою тривалістю анамнезу ФП/ТП.

У більшості хворих, незалежно від наявності рецидивів аритмії, виявлено супутні захворювання. Порівняльну характеристику чинників серцево-судинного ризику та супутньої патології в групах з рецидивами ФП/ТП і без рецидивів наведено в табл. 3. Не встановлено суттєвих відмінностей між групами за частотою виявлення ІХС, гіпертонічної хвороби, стабільної стенокардії, перенесеного ІМ, ФК серцевої недостатності. Наголосимо, що серед залучених у дослідження пацієнтів не було осіб з вираженими ознаками серцевої недостатності, що, ймовірно, обумовлено особливістю відбору пацієнтів для проведення кардіоверсії в реальній клінічній практиці. У пацієнтів з ФП/ТП та ознаками вираженої серцевої недостатності рідше приймається рішення про доцільність відновлення синусового ритму. Втім не виключеним є розвиток «тахікардіоміопатії» на тлі аритмії, з реальною

Таблиця 3

Супутні хвороби в пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
Гіпертонічна хвороба	83 (83 %)	41 (82 %)
ІХС	45 (45 %)	20 (40 %)
Перенесений гострий ІМ	8 (8 %)	6 (12 %)
Цукровий діабет	19 (19 %)	4 (8 %)
Перенесене ГПМК	8 (8 %)	4 (8 %)
Серцева недостатність		
I ФК за NYHA	21 (21 %)	12 (24 %)
II ФК за NYHA	75 (75 %)	38 (76 %)
Стабільна стенокардія	42 (42 %)	18 (36 %)

можливістю відновлення показників структурно-функціонального стану міокарда після кардіоверсії [9, 16].

При аналізі ехокардіографічних параметрів також не виявлено значущих відмінностей між групами (табл. 4). В обох групах домінували пацієнти без виражених структурно-функціональних змін міокарда шлуночків і з дилатацією ЛП.

При аналізі параметрів ХМ ЕКГ у пацієнтів обох груп (табл. 5) привертає увагу нижча середньодобова ($P=0,024$) та мінімальна ($P=0,008$) частота скорочень серця (ЧСС) упродовж доби в пацієнтів з рецидивами ФП/ТП. Дані деяких досліджень також вказують на зв'язок рецидивів ФП з нижчою ЧСС при синусовому ритмі і, загалом, з дисфункцією синусового вузла [7, 11]. У цій групі також реєстрували більшу кількість суправентрикулярних екстрасистол упродовж доби ($P=0,0001$), парних ($P=0,00002$) та групових ($P=0,0001$) передсердних екстрасистол, а також пароксизмів передсердної тахікардії ($P=0,0019$). Поява значної кількості передсердних екстрасистол може бути предиктором рецидивів ФП [12, 13]. Так, при ХМ ЕКГ упродовж 7 діб після відновлення ритму методом радіочастотної абляції поява більше 248 передсердних екстрасистол упродовж доби чітко корелювала з ризиком виникнення рецидиву ФП при 4-річному спостереженні [13]. Рутинне виконання ХМ ЕКГ дозволяє не лише вчасно діагностувати ранні рецидиви ФП/ТП, а також, імовірно, прогнозувати їх виникнення. У нашому дослідженні в пацієнтів з рецидивами ФП частіше реєстрували також шлуночкові порушення ритму (див. табл. 5), що може відображати загалом більший ступінь вираження ураження міокарда.

Таблиця 4

Ехокардіографічні параметри у пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП, медіана (квартилі)

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
Правий шлуночок, см	2,4 (2,2–2,6)	2,4 (2,3–2,6)
Ліве передсердя, см	4 (3,6–4,3)	4 (3,7–4,3)
Розмір аорти, см	3,15 (3–3,4)	3,1 (3–3,4)
Кінцеводіастиольний розмір ЛШ, см	4,9 (4,55–5,2)	5,0 (4,7–5,5)
ФВ ЛШ, %	60 (55–60)	58,5 (53–60)
ІММЛШ	105,7 (92,5–126,2)	108,6 (83,7–127,6)

Таблиця 5

Параметри холтерівського моніторування ЕКГ у пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП, медіана (квартилі)

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
Мінімальна ЧСС за 1 хв	52 (48–56)	48 (43–54)*
Середня ЧСС за 1 хв	70 (62–74)	61 (58–75)*
Максимальна ЧСС за 1 хв	100 (94,5–109)	99 (90–107)
Всього передсердних екстрасистол за добу	38 (14,5–106)	600,5 (94–1653)*
Парні передсердні екстрасистолі	1 (0–5)	11 (1–123)*
Групові передсердні екстрасистолі	0 (0–0)	0 (0–13)*
Пароксизми передсердної тахікардії	0 (0–1)	0 (0–15)*
Всього шлуночкових екстрасистол за добу	2 (0–11)	10,5 (2–122)*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих без рецидивів ФП/ТП ($P<0,05$ – $0,001$).

Під час моніторування подій у більшості хворих обох груп реєстрували передсердні порушення ритму, втім значущих відмінностей у хворих з рецидивами ФП/ТП і без рецидивів щодо наявності суправентрикулярних екстрасистол та пробіжок передсердних тахікардій не виявлено (88 проти 80 %; $P>0,05$). Не виявлено також значущих відмінностей щодо шлуночкових порушень ритму (відповідно 12 проти 20 %; $P>0,05$).

При аналізі препаратів, які отримували пацієнти двох груп, суттєвих відмінностей не виявлено (табл. 6), за винятком тенденції до частішого застосування серцевих глікозидів у пацієнтів з рецидивами ФП. Пацієнти без рецидивів ФП/ТП статистично значуще частіше отримували анта-

Таблиця 6
Медикаментозна терапія в пацієнтів залежно від наявності рецидивів ФП/ТП

Показник	Без рецидивів ФП/ТП (n=100)	Рецидиви ФП/ТП (n=50)
Серцеві глікозиди	9 (9 %)	10 (20 %)
Нітрати	29 (29 %)	13 (26 %)
Статини	40 (40 %)	24 (48 %)
Препарати калію / магнію	87 (87 %)	41 (82 %)
Пропафенон	3 (4 %)	2 (4 %)
Бета-адреноблокатори	61 (61 %)	32 (64 %)
Аміодарон	79 (79 %)	37 (74 %)
Соталол	13 (13 %)	9 (18 %)
Ацетилсаліцилова кислота	69 (69 %)	33 (66 %)
Клопідогрель	15 (15 %)	12 (24 %)
Метаболічні засоби	89 (89 %)	41 (82 %)
Сартани	32 (32 %)	9 (18 %)
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	43 (43 %)	11 (22 %)*
Альфа-адреноблокатори	0 (0 %)	1 (2 %)
ІАПФ	34 (34 %)	18 (36 %)
Блокатори кальцієвих каналів	24 (24 %)	10 (20 %)

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих без рецидивів ФП/ТП ($P=0,0121$). ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту.

гоністи мінералокортикоїдних рецепторів, що узгоджується з даними про зменшення ймовірності виникнення нової ФП на тлі тривалого застосування цих препаратів [14, 17].

Досліджень щодо вивчення предикторів успішності кардіоверсії було немало [4, 11–13], утім у більшості з них не враховували виникнення безсимптомних рецидивів ФП/ТП, які можуть впливати на подальшу антиаритмічну й антитромботичну терапію. Часте виявлення пароксизмів ФП під час ХМ ЕКГ або моніторування подій після кардіоверсії може вказувати на недостатню ефективність антиаритмічної терапії або, навпаки, аритмогенну дію призначених препаратів. Водночас немає визначеності щодо зв'язку сумарної тривалості аритмії впродовж доби і ризику тромбоемболічних ускладнень. Зокрема, в реєстрі RATE [22] проаналізовано зв'язок між короткими епізодами ФП/ТП та клінічними подіями в 5379 пацієнтів з імплантованими електричними кардіостимуляторами та кардіовертерами-дефібриляторами при спостереженні тривалістю близько двох років. І хоча за час спостере-

ження зафіксовано понад 800 випадків смерті або госпіталізацій, підвищення ризику виникнення клінічних подій у пацієнтів з короткими епізодами ФП/ТП, порівняно з тривалими, не досягло рівня статистичної значущості.

На цей час немає чітких даних щодо порогової сумарної тривалості епізодів ФП/ТП за добу, за якої призначення антикоагулянтів є обов'язковим. Очевидно, кінцеве рішення щодо доцільності постійної антитромботичної терапії в пацієнтів з короткими епізодами ФП/ТП і помірним ризиком (чоловіків з одним балом та жінок з двома балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc) повинно ґрунтуватися на індивідуалізованому порівнянні ступеня ризику тромботичних ускладнень і кровотеч [1, 15].

Певними обмеженнями нашого дослідження було незалучення пацієнтів з ізольованим ТП, зниженою ФВ ЛШ, а також відсутність уніфікованого алгоритму антиаритмічної терапії, зокрема щодо застосування аміодарону. Втім послідовність залучення пацієнтів, а також великий обсяг когорти обстежених дозволяють думати про можливість урахування отриманих даних при оцінці ризику раннього рецидиву ФП/ТП після кардіоверсії та доцільності підтримувальної антиаритмічної терапії, в тому числі з урахуванням виникнення безсимптомних повторних епізодів. Крім того, результати дослідження свідчать на користь активного пошуку порушень ритму після кардіоверсії із застосуванням ХМ ЕКГ та моніторування подій.

Таким чином, у третини пацієнтів після успішної медикаментозної або електричної кардіоверсії виявляються рецидиви ФП/ТП у госпітальний період, які нерідко є безсимптомними або малосимптомними. Лише в незначній кількості хворих пароксизми ФП/ТП вдається зареєструвати стандартною ЕКГ, а використання ХМ ЕКГ упродовж 24 год та моніторування подій збільшують ймовірність виявлення порушень ритму в ранні терміни після кардіоверсії. Вихідна наявність супутнього ТП, виявлення після відновлення ритму частої, парної суправентрикулярної екстрасистолії та пробіжок передсердної тахіаритмії можуть бути предикторами виникнення ранніх рецидивів ФП/ТП.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, узагальнення та обговорення отриманих результатів, формулювання висновків, реда-

гування тексту – О.Ж.; збір матеріалу – У.Ч.–Р., Н.П., С.П.; огляд літератури, статистичне опрацювання даних, аналіз отриманих результатів, написання статті – У.Ч.–Р.

Література

1. Наказ МОЗ України від 15.06.2016 № 597 «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги (УКПМД) «Фібриляція передсердь».– 2016.– С. 82.
2. Arrigo M., Jaeger N., Seifert B. et al. Disappointing Success of Electrical Cardioversion for New-Onset Atrial Fibrillation in Cardiosurgical ICU Patients // *Crit. Care. Med.*– 2015.– Vol. 43 (11).– P. 2354–2359.
3. Benezet-Mazuecos J., Rubio J.M., Farré J. Atrial high rate episodes in patients with dual-chamber cardiac implantable electronic devices: unmasking silent atrial fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.*– 2014.– Vol. 37 (8).– P. 1080–1086.
4. Bhandari A.K., Anderson J.L., Gilbert E.M. et al. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. Correlation of symptoms with the occurrence of paroxysmal supraventricular tachycardia or atrial fibrillation: a transtelephonic monitoring study // *Am. Heart J.*– 1992.– Vol. 124 (2).– P. 381–386.
5. Boriani G., Diemberger I., Ziacchi M. et al. AF burden is important – fact or fiction? // *Int. J. Clin. Pract.*– 2014.– Vol. 68 (4).– P. 444–452.
6. Boriani G., Valzania C., Biffi M. et al. Asymptomatic Lone Atrial Fibrillation – How Can We Detect The Arrhythmia? // *Curr. Pharm. Des.*– 2015.– Vol. 21 (5).– P. 659–666.
7. Disertori M., Lombardi F., Barlera S. et al. Clinical characteristics of patients with asymptomatic recurrences of atrial fibrillation in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial // *Am. Heart J.*– 2010.– Vol. 159 (5).– P. 857–863.
8. Eitel C., Hindricks G., Piorkowski C. et al. Atrial fibrillation. New aspects for diagnosis and follow-up // *Herzschrittmacherther Elektrophysiol.*– 2009.– Vol. 20 (4).– P. 173–178.
9. Ferreira J.P., Santos M. Heart failure and atrial fibrillation: from basic science to clinical practice // *Int. J. Mol. Sci.*– 2015.– Vol. 16 (2).– P. 3133–3147.
10. Fetsch T., Bauer P., Engberding R. et al. Prevention of atrial fibrillation after cardioversion: results of the PAFAC trial // *Eur. Heart J.*– 2004.– Vol. 25.– P. 1385–1394.
11. Flaker G.C., Belew K., Beckman K. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Am. Heart J.*– 2005.– Vol. 149 (4).– P. 657–663.
12. Frost L., Mølgaard H., Christiansen E.H. et al. Low vagal tone and supraventricular ectopic activity predict atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting // *Eur. Heart J.*– 1995.– Vol. 16 (6).– P. 825–831.
13. Gang U.J., Nalliah C.J., Lim T.W. et al. Atrial Ectopy Predicts Late Recurrence of Atrial Fibrillation After Pulmonary Vein Isolation // *Circ Arrhythm Electrophysiol.*– 2015.– Vol. 8 (3).– P. 569–574.
14. Ito Y., Yamasaki H., Naruse Y. et al. Effect of eplerenone on maintenance of sinus rhythm after catheter ablation in patients with long-standing persistent atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 111 (7).– P. 1012–1018.
15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2893–2962.
16. Kotecha D., Piccini J.P. Atrial fibrillation in heart failure: what should we do? // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36 (46).– P. 3250–3257.
17. Kowalik I., Dąbrowski R., Borowiec A. et al. Combined hypotensive treatment with ≥ 3 hypotensive drugs in patients with recurrent atrial fibrillation and arterial hypertension ensures more effective arrhythmia control than using less drugs // *Kardiol. Pol.*– 2012.– Vol. 70 (7).– P. 659–666.
18. Kruse M.L., Kruse J.C., Leiria T.L. et al. Relationship between silent atrial fibrillation and the maximum heart rate in the 24-hour Holter: cross-sectional study // *Sao. Paulo. Med. J.*– 2014.– Vol. 132 (6).– P. 359–363.
19. Miyazaki S., Taniguchi H., Nakamura H. et al. Clinical significance of early recurrence after pulmonary vein antrum isolation in paroxysmal atrial fibrillation – insight into the mechanism // *Circ. J.*– 2015.– Vol. 79 (11).– P. 2353–2359.
20. Müller P., Schiedat F., Dietrich J.W. et al. Reverse atrial remodeling in patients who maintain sinus rhythm after electrical cardioversion: evidence derived from the measurement of total atrial conduction time assessed by PA-TDI interval // *J. Echocardiogr.*– 2014.– Vol. 12 (4).– P. 142–150.
21. Patten M., Maas R., Bauer P. et al. Suppression of paroxysmal atrial tachyarrhythmias: results of SOPAT trial // *Eur. Heart J.*– 2004.– Vol. 25.– P. 1395–1404.
22. Swiryn S., Orlov M., Benditt D. Clinical implications of brief device-detected atrial tachyarrhythmias in a cardiac rhythm management device population. Results from the registry of atrial tachycardia and atrial fibrillation episodes // *Circulation.*– 2016.– Vol. 134.– P. 1130–1140.
23. Yoon J.H., Moon J., Chung Hm. et al. Left atrial function assessed by Doppler echocardiography rather than left atrial volume predicts recurrence in patients with paroxysmal atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.*– 2013.– Vol. 36 (4).– P. 235–240.

Надійшла 5.06.2017 р.

Предикторы раннего рецидива аритмии у пациентов с неклапанной персистирующей фибрилляцией и трепетанием предсердий после кардиоверсии

У.П. Черняга-Ройко¹, О.И. Жаринов², Н.С. Павлик³, С.С. Павлик³

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

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

³ Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр

Цель работы – сравнить клинические и морфофункциональные характеристики пациентов с неклапанной персистирующей фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП/ТП) с ранними рецидивами аритмии после кардиоверсии и без рецидивов.

Материал и методы. В проспективное одноцентровое исследование включили 150 пациентов с документированной персистирующей ФП/ТП, которым во время госпитализации была осуществлена успешная кардиоверсия. Диагностику и оценку наличия рецидивов ФП/ТП проводили при плановой регистрации ЭКГ, непрерывном

суточном холтеровском мониторовании ЭКГ (ХМ ЭКГ) и мониторовании событий в течение 7 суток. Демографические и клинико-функциональные особенности, сопутствующие болезни, лечение сравнивали в группах пациентов с ранними рецидивами аритмии после кардиоверсии (n=50) и больных без рецидивов (n=100).

Результаты. У больных без рецидивов ФП/ТП чаще встречалась изолированная ФП (P=0,00116), а у пациентов с рецидивами аритмии ФП чаще сочеталась с различными типами ТП (P=0,001). Больные с рецидивами ФП/ТП имели большую продолжительность аритмии в анамнезе (P=0,00048), а также тенденцию к большей продолжительности последнего эпизода ФП/ТП (P=0,077). В группе с рецидивами ФП/ТП при ХМ ЭКГ регистрировали более низкую среднесуточную и минимальную частоту сокращений сердца, большее количество суправентрикулярных экстрасистол в течение суток (P=0,0001), парных (P=0,00002) и групповых (P=0,0001) предсердных экстрасистол, а также пароксизмов предсердной тахикардии (P=0,0019).

Выводы. У трети пациентов после успешной медикаментозной или электрической кардиоверсии возникают рецидивы ФП/ТП в госпитальный период. Проведение ХМ ЭКГ в течение 24 ч и мониторинг событий увеличивают вероятность обнаружения нарушений ритма в ранние сроки после кардиоверсии. Исходное наличие сопутствующего ТП, выявление после восстановления ритма частой, парной суправентрикулярной экстрасистолии и пробежек предсердной тахикардии могут быть предикторами возникновения ранних рецидивов ФП/ТП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, персистирующая форма, предикторы рецидива, бессимптомные эпизоды, мониторинг событий.

Predictors of early recurrence of arrhythmia among patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation and flutter after cardioversion

U.P. Chernyaha-Royko¹, O.J. Zharinov², N.S. Pavlyk³, S.S. Pavlyk³

¹ *Danylo Galyckyi Lviv National Medical University, Ukraine*

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

³ *Lviv Regional State Medical and Diagnostic Cardiology Center, Ukraine*

The aim – to compare clinical and morphofunctional characteristics of patients with nonvalvular persistent atrial fibrillation and flutter (AF and AFL) with and without early arrhythmia recurrence after cardioversion.

Material and methods. One hundred and fifty patients with documented persistent AF/AFL, who underwent successful cardioversion during hospitalization period, were involved in the prospective one-center study. Scheduled registration of ECG, continuous Holter ECG monitoring and event monitoring within 7 days were performed to identify AF/AFL recurrences. Demographic, clinical and functional characteristics, concomitant diseases, treatments were compared in groups of patients with (n=50) and without (n=100) early recurrence of atrial fibrillation after cardioversion.

Results. Isolated AF occurred more often in patients without AF/AFL recurrences (P=0.00116); AF was more often combined with different types of AFL in patients with arrhythmia recurrent episodes (P=0.001). Patients with AF/AFL recurrences had longer duration of arrhythmia history (P=0.00048) and also tendency towards longer duration of last AF/AFL episode (P=0.077). Patients with AF/AFL recurrences had lower daily average and minimum heart rate, larger amount of supraventricular extrasystoles (P=0.0001), couplets (P=0.00002) and groups (P=0.0001) during 24-hour Holter ECG monitoring. There were more paroxysms of atrial tachycardia (P=0.0019) in patients with AF/AFL recurrences as well.

Conclusions. Recurrent episodes of AF/AFL during hospitalization occur in one third of the patients after successful electrical or chemical cardioversion. The 24-hour Holter monitoring of ECG and event monitoring raises possibility to detect rhythm disorder at early stages after cardioversion. Presence of AFL, detection of frequent supraventricular extrasystoles, couplets and groups and short paroxysms of atrial tachyarrhythmia could be strong predictors of AF/AFL early recurrence.

Key words: atrial fibrillation, atrial flutter, persistent form, predictors of recurrence, asymptomatic episodes, event monitoring.

УДК 616.12-009.72-053.9:616.12-008.312:616.8-009.85

Диагностическое значение уровня фактора роста нервов при желудочковой экстрасистолии у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца

В.Ю. Жаринова, А.Ю. Галецкий, Л.А. Бодрецкая

ГУ «Институт геронтологии им. Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *желудочковая экстрасистолия, фактор роста нервов, норадреналин, гиперсимпатикотония, морфофункциональное состояние миокарда, вариабельность сердечного ритма*

Несовместимые с жизнью желудочковые нарушения ритма являются непосредственной причиной 80 % случаев внезапной кардиальной смерти [1–3, 10]. В связи с этим изучение предпосылок к их возникновению – актуальная задача современной кардиологии.

Доказано, что основным механизмом нарушений ритма при хронической ишемической болезни сердца (ИБС) является механизм ризентри, реализующийся при наличии в миокарде зоны негомогенного проведения импульса, анатомическим субстратом которой могут быть увеличение полости левого желудочка, гипертрофия миокарда, наличие участков гибернированного миокарда [14, 15]. Указанные факторы способствуют нарушению диастолической функции левого желудочка, повышению конечнодиастолического давления в его полости, снижению коронарного кровотока в диастолу и прогрессированию субэндокардиальной ишемии, что замыкает порочный круг. Одной из главных детерминант существования стойкой желудочковой тахикардии считают также наличие постинфарктного рубца, аневризмы левого желудочка и низкую фракцию выброса левого желудочка [2, 7, 9].

Дополнительными маркерами, подтверждающими возможность существования механизма ризентри, признаны наличие поздних потенциалов желудочков и увеличение показателя дисперсии интервала QT [2, 8, 10]. Вместе с тем

указанные детерминанты лишь косвенно отражают наличие потенциального анатомического субстрата для развития желудочковой экстрасистолии (ЖЭ), и их специфичность и прогностическая ценность ниже желательных диагностических возможностей [4, 10, 11].

В связи с этим в последние годы активно изучают новые биохимические маркеры, позволяющие увеличить точность и индивидуализировать диагностику риска опасных для жизни аритмий. Один из них – фактор роста нервов (ФРН) [5, 6, 12, 13, 16]. Согласно данным литературы, значительное повышение уровня ФРН в плазме крови коррелирует с патологическим избыточным ростом симпатических волокон в миокарде, что приводит к негомогенности иннервации миокарда и создает предпосылки для развития ЖЭ [9, 17, 18].

В экспериментальных исследованиях J.-M. Сао и соавторов, L.S. Chen и соавторов показана взаимосвязь уровня ФРН в плазме крови и плотности симпатических окончаний в миокарде которые, в свою очередь, являлись причиной желудочковой тахикардии [6–9]. Подтверждением данного механизма аритмогенеза стали исследования на экспериментальных моделях и на сердцах пациентов, умерших от внезапной сердечной смерти, в которых изучали степень прорастания симпатических нейронов в сердце и нейронное ремоделирование, которое

Таблиця 1
Уровни норадреналина и фактора роста нервов в группах сравнения

Показатель	Здоровые молодого возраста (n=15)	Здоровые пожилого возраста (n=15)	Пациенты с ИБС пожилого возраста (n=60)
Норадреналин, пг/мл	240,4±17,3	350,4±25,6	570,4±42,6
ФРН, пг/мл	55,2±4,3	43,7±3,5	50,2±3,8

происходит после инфаркта миокарда [18]. Проведено иммуноцитохимическое топическое исследование сердечных нервов в нативных сердцах реципиентов трансплантата, показавшее существование положительной корреляции между плотностью нервных окончаний и наличием желудочковых аритмий [16]. Несмотря на важность данного механизма в патогенезе ЖЭ, клинических исследований на эту тему мало, что и послужило основанием для выполнения данной работы.

Цель работы – исследовать уровни фактора роста нервов в сыворотке и норадреналина в плазме крови у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в зависимости от наличия желудочковой экстрасистолии.

Материал и методы

Обследовано 60 пациентов с ИБС в возрасте 60–74 лет (в среднем (68,4±4,2) года), из них из них 30 пациентов с ЖЭ III–IVb класса по Lowp и 30 пациентов без нарушений ритма. У больных с ЖЭ наблюдали стабильную стенокардию напряжения I–II функционального класса и хроническую сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией. У больных без нарушений ритма диагностировали стабильную стенокардию напряжения I функционального класса и хроническую сердечную недостаточность с сохраненной систолической функцией.

Также сформированы две контрольных группы: 15 относительно здоровых лиц пожилого возраста (средний возраст – (68,2±2,7) года); 15 здоровых молодых лиц – (средний возраст (23,5±2,5) года).

Исследование является частью научной работы «Визначення можливостей оптимізації підходів до профілактики і лікування ХСН у хворих похилого віку з урахуванням рівня аутоантитіл до бета1-адренорецепторів та фактора росту нервів».

Уровень ФРН определяли иммуноферментным методом в образцах сыворотки крови с использованием наборов Human β -NGF на твердо-

дофазном иммуноферментном анализаторе ELISA Kit, который предназначен для количественного определения человеческого β -ФРН в сыворотке, плазме крови, супернатантных клеточных культурах и моче. В основу определения положено использование специфичных антител к человеческому β -ФРН. Уровень норадреналина определяли методом иммуноферментного анализа в плазме крови, что представляет собой твердофазный конкурентный метод иммуноферментного анализа на стрипах микропланшетов.

Вариабельность ритма сердца исследовали методом суточного холтеровского мониторирования ЭКГ на аппарате DC-03250B («Сольвейг», Украина), оценивали интервалы ЭКГ длительностью 5 мин в активный и пассивный период времени суток в состоянии покоя с исключением из анализа артефактов, нарушений ритма сердца. Параметры систолической функции миокарда ЛЖ оценивали с использованием двухмерной эхокардиографии на аппарате Xario SSA-660A (Toshiba). Дисперсию интервала QT, поздние потенциалы желудочков определяли с помощью длительной записи ЭКГ на аппарате Megacart (Siemens). Статистическую обработку провели с использованием программы Statistic 8.0.

Результаты и их обсуждение

Результаты исследования показали, что у больных ИБС пожилого возраста наблюдается статистически значимое, по сравнению с группой здоровых, повышение уровня НА и ФРН в плазме крови, что свидетельствует о наличии гиперсимпатикотонии и соответствует имеющимся представлениям о роли гиперактивации симптоадреналовой системы в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, в частности ИБС (табл. 1).

Выявлено, что у всех пациентов с ЖЭ по сравнению с группой без нарушений ритма был значительно повышен уровень норадреналина, в то время как по содержанию ФРН пациенты с ЖЭ разделились на две подгруппы: в первой (n=10) уровень ФРН практически соответство-

Таблиця 2

Уровни норадреналина и фактора роста нервов у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушений ритма сердца

Показатель	Синусовый ритм (n=30)	ЖЭ	
		Подгруппа 1 (n=10)	Подгруппа 2 (n=20)
ФРН, пг/мл	50,2±3,8	55,2±4,3	118,7±9,8
Норадреналин, пг/мл	646,4±42,5	1055,3±9,8	1156,5±9,8

Таблиця 3

Результаты морфофункционального состояния миокарда у пациентов с ИБС в зависимости от наличия нарушений ритма сердца и от уровня фактора роста нервов в сыворотке крови

Показатель	Синусовый ритм (n=30)	ЖЭ	
		Подгруппа 1 (n=10)	Подгруппа 2 (n=20)
Конечносистолический индекс ЛЖ, мл/м ²	26,18±2,81	54,74±5,71	27,28±3,23*
Конечнодиастолический индекс ЛЖ, мл/м ²	76,53±7,81	90,98±4,31	78,11±9,63*
Ударный индекс ЛЖ, мл/м ²	49,01±4,52	41,02±2,26	49,36±5,51*
Сердечный индекс, л·м ⁻² ·мин ⁻¹	3,67±0,35	2,57±0,22	3,73±0,75*
Фракция выброса ЛЖ, %	57,2±2,1	39,1±3,2	60,3±4,3*
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	95,63±9,11	123,75±7,41	97,22±5,17*
Толщина межжелудочковой перегородки, см	1,18±0,03	1,63±0,05	1,31±0,07*
Толщина задней стенки ЛЖ, см	1,03±0,02	1,29±0,01	1,23±0,01*
Правый желудочек, см	3,16±0,12	3,76±0,17	3,17±1,2*
E, м/с	0,67±0,09	1,29±0,33	0,58±0,11*
A, м/с	0,98±0,11	0,83±0,17	0,86±0,08
E/A	0,64±0,07	1,55±0,28	0,67±0,06*
DTE, мс	183,5±37,1	97,4±7,2	218,3±26,8*

Примечание. * – различия показателей статистически значимы ($P<0,05$) по сравнению с таковыми у пациентов с ЖЭ подгруппы 1 (с более низким уровнем ФРН). ЛЖ – левый желудочек; E – скорость раннего диастолического наполнения ЛЖ; A – скорость позднего диастолического наполнения ЛЖ; DTE – время замедления скорости кровотока.

вал таковому у больных ИБС без нарушений ритма, во второй (n=20) регистрировали значительное (почти в два раза) повышение уровня ФРН (табл. 2).

Учитывая, что уровень ФРН является маркером состояния локальной иннервации миокарда, безусловный интерес представляет сравнение данных групп пациентов с разным содержанием ФРН по состоянию системной симпатической регуляции, показателям морфофункционального состояния миокарда, наличию поздних потенциалов желудочков и клиническому течению заболевания.

Согласно полученным данным у больных, имеющих ЖЭ с более низким уровнем ФРН, в отличие от больных с повышенным уровнем данного показателя отмечены выраженные изменения морфофункционального состояния миокарда: размеры полостей сердца, степень гипертрофии ЛЖ были статистически значимо выше, чем в сравниваемой подгруппе, а сократительная способность ЛЖ оказалась статистически значимо ниже. В группе пациентов с более низким уровнем ФРН отмечены также более выра-

женные нарушения расслабления ЛЖ: преобладание псевдонормального и рестриктивного наполнения, сокращение времени ранней диастолы, а в группе с повышенным ФРН преимущественно наблюдали нарушение расслабления ЛЖ. Таким образом, в группе с более низким уровнем ФРН преобладали структурные предикторы ЖЭ (табл. 3).

При этом в группе с высоким уровнем ФРН наблюдали значительное повышение симпатической активности по данным исследования вариабельности ритма сердца при незначительной структурно-функциональной перестройке миокарда (рисунок).

Также у пациентов подгруппы 1 с уровнем ФРН, не превышающим значения группы без нарушений ритма, частота поздних потенциалов желудочков составила 57 %, в то время как у пациентов с высоким уровнем ФРН – 37 %. По величине дисперсии QT пациенты сравниваемых подгрупп не различались.

Таким образом, можно предположить, что больные с высоким уровнем ФРН и с более низким уровнем данного показателя имеют различ-

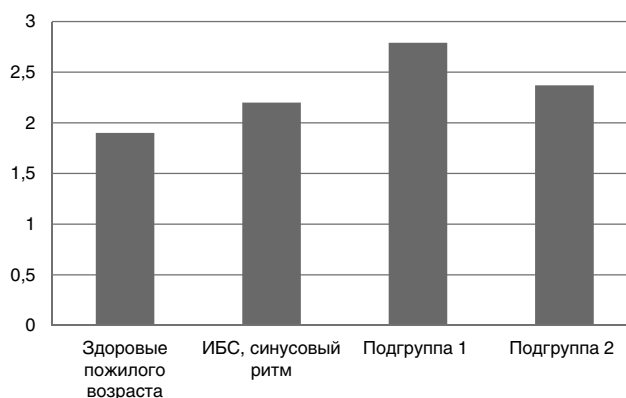


Рисунок. Результаты оценки variability ритма сердца в группах сравнения: показатель LF/NF. LF – низкочастотные колебания; HF – высокочастотные колебания.

ные механизмы развития желудочковых аритмий, что обуславливает необходимость применения различных подходов к их лечению.

Выводы

1. У пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца по сравнению с группой практически здоровых лиц пожилого возраста наблюдается повышение уровня норадреналина в плазме крови и фактора роста нервов в сыворотке крови.

2. У больных ишемической болезнью сердца с желудочковой экстрасистолией и уровнем фактора роста нервов, не превышающим значения группы без нарушений ритма ((55,2±4,3) пг/мл), наблюдали статистически значимое увеличение полостей сердца, более выраженную гипертрофию миокарда и сниженную фракцию выброса левого желудочка по сравнению с группой, в которой уровень фактора роста нервов был значительно повышен ((118,7±9,8) пг/мл). У пациентов с более низким уровнем фактора роста нервов преобладали псевдонормальный и рестриктивный типы наполнения левого желудочка.

4. По результатам оценки variability ритма сердца, у больных с желудочковой экстрасистолией и высоким уровнем фактора роста нервов отмечены статистически значимое повышение симпатической активности, соотношение LF/HF – 2,79 (с нормальным уровнем фактора роста нервов – 2,37), концентрическая гипертрофия левого желудочка без нарушения его сократительной способности.

5. У больных с желудочковой экстрасистолией и высоким уровнем фактора роста нервов частота поздних потенциалов желудочков составила 37 %, у пациентов с уровнем фактора роста нервов, не превышающим значения группы без нарушений ритма, – 52 %, что свидетельствует о более частой встречаемости зон негомогенного проведения импульса в миокарде.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект исследования, анализ материала, статистическая обработка данных, редактирование текста – В.Ж.; обзор литературы, написание статьи – В.Ж., Л.Б.; сбор материала – Л.Б., А.Г.

Литература

- Бойцов С.А., Никулина Н.Н., Якушин С.С. и др. Внезапная сердечная смерть у больных ИБС: распространенность, выявляемость и проблемы статистического учета // Рос. кардиол. журн.– 2011.– № 2.– С. 59–64.
- Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глушко Л.А. Механизмы нарушений ритма сердца // Анналы аритмологии.– 2010.– № 3 (7).– С. 69–79.
- Лишневецкая В.Ю. Желудочковые аритмии при ишемической болезни сердца – алгоритм ведения пациентов // Практическая ангиология.– 2012.– № 1/2 (51).– С. 21–25.
- Оганов Р.Г., Мамедов М.Н. Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов.– М.: Силиция-Полиграф, 2010.– 592 с.
- Bang C., Antoniadou C., Antonopoulos A. S. et al. Intercellular communication lessons in heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2015.– N 17 (11).– P. 1091–1103.
- Cao J.M., Chen L.S., Ken Knight B.H. et al. Nerve sprouting and sudden cardiac death // Circ. Res.– 2000.– N 86.– P. 816–821.
- Cao J.M., Fishbein M.C., Han J.B. et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia // Circulation.– 2000.– N 101.– P. 1960–1969.
- Chang C.-M., Wu T.-J., Zhou S. Nerve sprouting and sympathetic hyperinnervation in a canine model of atrial fibrillation produced by prolonged right atrial pacing // Circulation.– 2001.– N 103.– P. 22–25.
- Chen P.S., Chen L.S., Cao J.M. et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death // Cardiovasc. Res.– 2001.– N 50.– P. 409–416.
- Chen P.-S., Chenb Lan S., Caoc J.-M. et al. Sympathetic nerve sprouting, electrical remodeling and the mechanisms of sudden cardiac death // Cardiovasc. Research.– 2001.– N 50.– P. 409–416.
- Feng N., Hoover Donald B., Paolucci N. Forever young? Nerve growth factor, sympathetic fibers, and right ventricle pressure overload // Circulation Research.– 2007.– N 100.– P. 1670–1672.
- Govoni S., Pascale T., Amadio M. et al. NGF and heart: is there a role in heart disease? // Pharmacol. Res.– 2011.– N 63 (4).– P. 266–277.
- Hohn A., Leibrock J., Bailey K. Identification and characterization of a novel member of the nerve growth factor brain-derived neurotrophic factor family // Nature.– 1990.– N 344.– P. 339–341.
- Ieda M., Keiichi F. Cardiac innervation and sudden cardiac death // Curr. Cardiol. Rev.– 2009.– N 5 (4).– P. 289–295.

15. Kimura K. M., Ieda M., Kanazawa H. et al. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy // *Circ. Res.* – 2007. – N 100. – P. 1755–1764.
 16. Mahmoud A.I., Lee R.T. Adrenergic function restoration in the transplanted heart: a role for neural crest-derived cells // *Cardiovasc. Res.* – 2016. – N 109 (3). – P. 348–349.

17. Xu X., Li Z., Gao W. Growth differentiation factor 15 in cardiovascular diseases: from bench to bedside // *Biomarkers.* – 2011. – N 16 (6). – P. 466–475.
 18. Zhou S., Chen L.S., Miyauchi Y. et al. Mechanisms of cardiac nerve sprouting after myocardial infarction in dogs // *Circ. Res.* – 2004. – N 95. – P. 76–83.

Надійшла 11.04.2017 р.

Діагностичне значення рівня фактора росту нервів при шлуночкової екстрасистоїї в пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця

В.Ю. Жарінова, О.Ю. Галецький, Л.А. Бодрецька

ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

Мета роботи – дослідити рівні фактора росту нервів (ФРН) у сироватці крові та норадреналіну в плазмі крові у пацієнтів похилого віку з ішемічною хворобою серця (ІХС) залежно від наявності шлуночкової екстрасистоїї (ШЕ).

Матеріал і методи. Обстежено 60 хворих на ІХС віком 60–74 роки (у середньому (68,4±4,2) року): 30 осіб із ШЕ III–IVb класу за Lown та 30 осіб без порушень ритму. Також сформували дві контрольних групи: 15 відносно здорових осіб похилого віку (середній вік – (68,2±2,7) року) та 15 здорових молодих людей (середній вік – (23,5±2,5) року). Усім хворим проведено ехокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, дослідження варіабельності ритму серця, ЕКГ високого підсилення з вивченням пізніх потенціалів шлуночків, визначення рівнів ФРН у сироватці крові та норадреналіну в плазмі крові.

Результати. У хворих на ІХС похилого віку порівняно з групою практично здорових осіб похилого віку виявлено підвищення рівнів норадреналіну і ФРН. За рівнем ФРН пацієнтів із ШЕ розділили на дві підгрупи: в першій (n=10) рівень ФРН практично відповідав такому у хворих на ІХС без порушень ритму, в другій (n=20) реєстрували значне (майже вдвічі) підвищення рівня ФРН. За результатами аналізу морфофункціонального стану міокарда у хворих із ШЕ, в пацієнтів підгрупи з нижчим рівнем ФРН виявлено статистично значуще збільшення порожнини серця, більш виражену гіпертрофію лівого шлуночка і знижену фракцію викиду лівого шлуночка порівняно з хворими, в яких рівень ФРН був значно підвищений. У пацієнтів із ШЕ і високим рівнем ФРН за результатами оцінювання варіабельності ритму серця виявлено значне підвищення симпатичної активності при незначних змінах морфофункціонального стану міокарда.

Висновки. За результатами дослідження хворі з підвищеним рівнем ФРН і з більш низьким рівнем ФРН мають різні механізми розвитку шлуночкових аритмій, що обумовлює необхідність застосування різних підходів до їх лікування.

Ключові слова: шлуночкова екстрасистоїя, фактор росту нервів, норадреналін, гіперсимпатикотонія, морфофункціональний стан міокарда, варіабельність ритму серця.

Diagnostic value of the level of nerve growth factor in elderly patients with ischemic heart disease and ventricular extrasystoles

V.Yu. Zharinova, O.Yu. Galetskiy, L.A. Bodretska

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the level of the nerve growth factor (NGF) and serum norepinephrine level in elderly patients with ischemic heart disease (IHD) and ventricular extrasystoles.

Material and methods. 90 people were examined, including: 60 patients with IHD at the age of 60–74 years, including: 30 people with IHD: stable angina, I–III, CHF, ventricular extrasystoles III–IVb class by Lown; 30 people with IHD diagnosis: stable angina, I, CHF, without ventricular extrasystoles, control – 15 relatively healthy elderly subjects (mean age 68.2±2.7 years) and 15 healthy young subjects (mean age 23.5±2.5 years). All patients underwent echocardiography (EchoCG), Holter ECG monitoring, heart rate variability, high resolution ECG (ECG BP) with study of the late ventricular potentials; the levels of NGF and norepinephrine in serum were studied as well.

Results. In elderly patients with IHD, increase of the serum levels of norepinephrine and NGF were revealed in comparison to the group of practically healthy elderly. In IHD patients with ventricular extrasystoles, multidirectional indices of the level of NGF are noted: in 20 patients there was a significant increase in the level of NGF, in 10 – slightly increased in comparison with the IHD group without rhythm disturbances.

Conclusion. The patients with normal level of NGF showed significant increase of heart cavities, more pronounced myocardial hypertrophy and reduced left ventricular contractility compared to the group in which the level of NGF was significantly elevated. Results of heart rate variability assessment in comparison groups showed that in patients with ventricular extrasystoles and high level of NGF there was a significant increase in sympathetic activity with minor changes in the morphofunctional state of the myocardium.

Key words: ventricular extrasystole, nerve growth factor, norepinephrine, hypersympathicotonia, morphofunctional state of myocardium, heart rate variability.

УДК 616.127-002+616.12-008

Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** міокардит, діагностика, прогностичні маркери, систолічна дисфункція

Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при тяжкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті [2, 3, 4, 6]. Клінічні вияви міокардиту характеризуються значною гетерогенністю, захворювання має непередбачуваний перебіг, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високо-вартісних методів діагностики [3, 7, 8, 10]. Тим не менше, в сучасних умовах жодна з діагностичних методик не має абсолютної точності, й навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення діагнозу [2, 9, 12, 16]. Тому одним з актуальних завдань сучасної кардіології є розроблення наукових основ для прогнозування перебігу дифузного міокардиту, що в клінічній практиці може забезпечити поліпшення діагностики захворювання, визначення оптимальної тактики ведення цих хворих та своєчасне призначення адекватного лікування.

На сьогодні недостатньо вивченими при міокардиті залишаються зміни показників варіабельності ритму серця (ВРС), розвиток порушень ритму залежно від особливостей перебігу запального процесу в міокарді й еволюції фібротичних змін серцевого м'яза в динаміці захворювання [5, 13, 15]. Особливо актуальним є виявлення прогностичних маркерів тяжких порушень ритму і провідності, а також систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) на ранніх стадіях

захворювання, що можливо тільки при динамічному спостереженні [11–13].

Мета роботи – дослідити імунний статус, оцінити показники варіабельності ритму серця, стан систолічної функції лівого шлуночка і дані магнітно-резонансної томографії серця в пацієнтів з міокардитом у динаміці для виявлення прогностичних маркерів несприятливого перебігу міокардиту.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 52 пацієнтів з клінічно підозрюваним гострим дифузним міокардитом: 35 (67,3 %) чоловіків і 17 (32,7 %) жінок віком у середньому ($37,3 \pm 2,6$) року. Обстеження проводили тричі: в 1-й місяць від виникнення міокардиту, через 6 і 12 місяців спостереження. Усі пацієнти перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Пацієнти на момент залучення мали синусовий ритм та знижену фракцію викиду (ФВ) ЛШ (≤ 40 %) згідно зі стандартами з діагностики й лікування серцево-судинних захворювань [2]. Чотири пацієнти померли в строки між 6-м і 12-м місяцем від початку захворювання. Контрольну групу становили 20 практично здорових осіб – 13 (65 %) чоловіків і 7 (35 %) жінок віком у середньому ($40,1 \pm 2,7$) року.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень, розроблених робочою групою із

захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013), і відповідного проекту рекомендацій з діагностики та лікування міокардиту Асоціації кардіологів України [1, 3].

Дослідження було добровільним, усі пацієнти були проінформовані про характер обстежень, що проводяться. Хворі отримували стандартну терапію серцевої недостатності, яка передбачала застосування інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, β -адреноблокаторів, сечогінних, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [14]. За наявності відповідних показань призначали антикоагулянти й антиаритмічні препарати.

Імунологічні дослідження проводили у відділі імунології ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У периферичній крові, взятій натще, визначали: 1) інтенсивність проліферативної відповіді лімфоцитів на специфічний антиген міокарда за допомогою реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм); 2) частоту виявлення і середній титр антитіл до міокарда за допомогою реакції зв'язування комплементу, вміст імуноглобулінів (Ig) класів М та G методом Manchini; 3) кількість і відсотковий вміст лімфоцитів із антигенними детермінантами CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺ на проточному цитофлуориметрі (Beckman Dickens, США).

Холтеровське моніторування електрокардіограми (ЕКГ) проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали відсоткову кількість шлуночкових (ШЕ) і надшлуночкових (НШЕ) екстрасистол, наявність пароксизмів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ), показники ВРС: середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами (SDNN), корінь квадратний із середньої суми квадратів різниці інтервалів між шлуночковими комплексами (RMSSD), відношення потужності спектра височастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами (HF/LF).

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH-880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, за таблицями обчислювали площу поверхні тіла (S).

У 2D-режимі в період систоли та діастолі обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном. Отримані показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла й отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ. За допомогою спекл-трекінг ехокардіографії вимірювали величини повздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД).

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили на апараті Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тл (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: Т1-зваженому через 1–2 хвилини після введення контрастної речовини, Т2-зваженому і режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрасту. Як контрастну речовину використовували томовіст.

Для статистичної обробки даних було створено комп'ютерну базу даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m). Статистичну значущість різниці показників у різних клінічних групах визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. При $P < 0,05$ відмінності вважали статистично значущими. Взаємозв'язок між змінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Для побудови математичної моделі використовували дискримінантний аналіз.

Результати та їх обговорення

У результаті динамічного спостереження встановлено, що частота виявлення антитіл до міокарда у пацієнтів з дифузним міокардитом у 1-й місяць від початку захворювання становила 39,3 %, через 6 міс – 60,7 %, а через 12 міс спостереження – 28,5 %. У контрольній групі антитіл до міокарда не виявлено. При цьому середній титр антитіл до міокарда був максимальним через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту, а через 12 міс реєстрували його зниження на 36,0 % ($P < 0,01$), що свідчить про зменшення активності автоімунних реакцій гуморального типу (табл. 1).

Таблиця 1

Динамічні зміни показників імунного статусу в пацієнтів з дифузним міокардитом ($M \pm m$)

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс	Норма
Антитіла до міокарда, ум. од.	15,5±1,6	17,8±1,5	11,4±1,4* ^{oo}	0–10
IgG, г/л	12,3±0,8	18,8±0,8*	12,5±0,7 ^{oo}	7,0–14,0
IgM, г/л	2,03±0,16	1,60±0,14**	1,19±0,09** ^{oo}	0,7–1,5
ЦІК, од. опт. густ.	70,7±5,9	86,7±6,6*	39,7±3,5** ^{oo}	20–40
Активність РБТЛМ, %	8,07±0,61	5,02±0,55**	3,71±0,30**	1,0–4,0
CD8 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,68±0,05	0,44±0,03*	0,40±0,03**	0,4–0,6
CD16 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,46±0,04	0,35±0,03*	0,31±0,03**	0,2–0,4
CD19 ⁺ , · 10 ⁹ /л	0,41±0,04	0,47±0,04	0,28±0,02* ^o	0,2–0,4

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ^o $P < 0,05$, ^{oo} $P < 0,01$. ЦІК – циркулюючі імунні комплекси.

Таблиця 2

Порівняльний аналіз динамічних змін даних холтеровського моніторингу ЕКГ у пацієнтів з дифузним міокардитом

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс
НШЕ, %	2,04±0,20	0,66±0,08**	0,52±0,07**
ШЕ, %	3,54±0,27	1,03±0,12**	0,86±0,11**
Наявність НШТ, %	35,3	17,6	12,5
SDNN, мс	78,7±7,2	96,3±7,5*	106,9±8,1**
RMSSD, мс	28,3±3,2	34,8±4,1	38,0±3,5*
HF, мс ²	1610,0±122,5	1660,0±130,5	1505,9±116,4
LF, мс ²	1805,0±152,0	1785,0±153,4	1250,5±131,8** ^{oo}
HF/LF	0,89±0,08	0,93±0,08	1,20±0,09* ^o

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ^o $P < 0,05$, ^{oo} $P < 0,01$.

Через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту вміст імуноглобулінів класу G та ЦІК був вищим відповідно на 34,6 та 18,5 % порівняно з вихідним ($P < 0,01–0,05$), в той час як концентрація гострофазового імуноглобуліну M була найвищою на початку захворювання, а через 6 і 12 міс зафіксовано її статистично значуще зниження ($P < 0,01$). Ці дані можна пояснити високим вмістом CD19⁺ протягом перших 6 міс від початку захворювання (як відомо CD19⁺ належать до В-лімфоцитів, які при трансформації в плазматичну клітину відповідають за синтез антитіл, зокрема антиміокардальних).

За допомогою порівняльного аналізу показників клітинної ланки імунітету виявлено статистично значущу різницю щодо рівнів CD8⁺, CD16⁺ та активності РБТЛМ, які були більшими відповідно на 35,3, 23,9 і 38,8 % в 1-й місяць порівняно з такими через 6 міс ($P < 0,01–0,05$). Встановлені відмінності свідчать про більш активну автосенсибілізацію Т-лімфоцитів до тканин міокарда та їх більшу цитотоксичну активність у 1-й місяць від початку захворювання і є доказом високої активності клітинної ланки імунітету. Через 12 міс від

початку захворювання реєстрували значне зниження активності імунопатологічних реакцій як клітинного, так і гуморального типу, про що свідчило статистично значуще зменшення досліджуваних імунологічних показників (див. табл. 1).

Порівняно з контрольною групою здорових осіб усі імунологічні показники, визначені в 1-й місяць від початку захворювання і через 6 міс, були статистично значуще вищими ($P < 0,01$). Через 12 міс від початку захворювання більшість імунологічних показників статистично значуще не відрізнялася від таких у контрольній групі, за винятком рівнів IgG та ЦІК, які були вищими відповідно на 24,5 і 29,8 % ($P < 0,05$), що свідчить про вищу активність гуморальної ланки імунітету.

Аналіз даних ХМ ЕКГ показав, що найбільшу кількість ШЕ і НШЕ виявляли при гострому запальному процесі в міокарді в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту, однак вже через 6 міс спостерігали зменшення їх кількості втричі (табл. 2). При спостереженні протягом 12 міс встановлено, що в 1-й місяць від початку міокардиту пароксизми НШТ виявлялися у 35,3 % хворих, а при повторному обстеженні

Таблиця 3
Ехокардіографічні показники в пацієнтів з дифузним міокардитом

Показник	1-й місяць	Через 6 міс	Через 12 міс
ІКДО ЛШ, мл/м ²	109,3±6,8	98,4±7,1	92,2±6,1*
ІКСО ЛШ, мл/м ²	73,8±5,3	59,0±5,2*	47,2±4,0**
ФВ ЛШ, %	32,5±2,7	41,1±2,8*	48,7±2,8***°
ПГСД, %	7,3±1,1	10,7±1,2*	12,0±1,3**
ЦГСД, %	8,1±1,2	9,4±1,4	11,4±1,3*
РГСД, %	16,9±2,3	17,5±2,6	21,2±2,6

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й місяць від початку захворювання: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$; через 6 міс від початку захворювання: ° $P < 0,05$.

через 6 і 12 міс відзначено вдвічі меншу частоту НШТ, що, ймовірно, пов'язано як зі зменшенням активності імунозапальних реакцій, так і з прийомом антиаритмічної терапії (див. табл. 2).

При вивченні показників ВРС були виявлені більш виражені її порушення в 1-й місяць захворювання, зокрема встановлено меншу величину SDNN на 18,3 % ($P < 0,05$) порівняно з такою через 6 міс спостереження, а також меншу на 25,3 % величину RMSSD порівняно з такою через 12 міс. Окрім цього, в 1-й місяць від початку захворювання відношення HF/LF порівняно з аналогічним через 12 міс було на 25,8 % меншим (див. табл. 2). Підтвердженням більш виражених порушень регуляції серцевого ритму у хворих з дифузним міокардитом на початку захворювання є представлені вище дані про більшу кількість у них ШЕ і НШЕ, а також частіші пароксизми НШТ.

Порівняльний аналіз даних ехокардіографії, що проводилася в різні строки від виникнення дифузного міокардиту, встановив що в 1-й місяць від початку захворювання величини ІКДО та ІКСО були статистично значуще більшими, ніж через 12 міс спостереження (табл. 3). ФВ ЛШ статистично значуще зросла вже через 6 міс, причому ця тенденція утрималася і через 12 міс від початку захворювання.

За результатами спекл-трекінг ехокардіографії в 1-й місяць від початку захворювання показники повздовжньої і циркулярної деформації міокарда ЛШ були найнижчими. Збільшення ПГСД на 31,8 % від вихідного значення спостерігали через 6 міс від початку захворювання ($P < 0,05$), а через 12 міс збільшився і показник ЦГСД на 28,9 % ($P < 0,05$). Показник радіальної деформації міокарда ЛШ протягом 12 міс спостереження статистично значуще не змінився (див. табл. 3).

Таким чином, більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ зі збільшенням його об'єму і зни-

Таблиця 4
Дані МРТ серця у хворих з дифузним міокардитом при динамічному спостереженні

Показник	1-й місяць	Через 12 міс
Гіперемія	47,0 %	12,5 %
Набряк	70,1 %	18,7 %
Некроз/фіброз	17,6 %	87,5 %

женням скоротливої здатності виявлялися в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту, що, очевидно, можна пов'язати з високою активністю імунопатологічних реакцій клітинного і гуморального імунітету. На тлі зниження активності автоімунних реакцій клітинного типу через 6 міс від виникнення дифузного міокардиту відбувалося часткове відновлення систолічної функції ЛШ, а через 12 міс, коли спостерігалось значне зменшення активності обох ланок імунітету, виявлялося статистично значуще зменшення розміру ЛШ.

При проведенні МРТ серця з контрастуванням у пацієнтів з дифузним міокардитом в 1-й місяць від початку захворювання гіперемію виявляли в 47,0 % випадках, набряк стінок серцевого м'яза – в 70,1 %, відстрочене накопичення контрасту, яке свідчить про некротичні та/або фібротичні зміни міокарда, – в 17,6 % випадків (табл. 4). Через 12 міс гіперемію і набряк реєстрували значно рідше – відповідно у 12,5 і 18,7 % пацієнтів, водночас фібротичні зміни міокарда відзначено у 87,5 % хворих.

Набряк і гіперемія, відзначені в пацієнтів з дифузним міокардитом у 1-й місяць від початку захворювання, є діагностичним критерієм активного запального процесу в серцевому м'язі й пояснюють виражену активацію імунопатологічних реакцій зі значним підвищенням титру антитіл до міокарда, активності РБТЛм, збільшенням вмісту CD8⁺, CD16⁺, IgM, що було описано вище.

Таблиця 5

Роль лабораторних та інструментальних показників, визначених в 1-й місяць після виникнення дифузного міокардиту, в прогнозуванні збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 місяців спостереження

Показник	ВШ (95 % ДІ)	P
IgM	1,46 (0,71–1,65)	<0,05
IgG	0,76 (0,70–1,34)	>0,05
CD8 ⁺	1,72 (0,93–2,50)	<0,05
CD16 ⁺	1,89 (1,38–2,41)	<0,05
CD19 ⁺	0,77 (0,63–1,51)	>0,05
Антитіла до міокарда	3,53 (1,82–4,54)	<0,01
Активність РБТЛм	3,91 (2,41–5,89)	<0,01
SDNN	2,03 (1,50–2,71)	<0,05
ФВ ЛШ	4,75 (3,30–6,84)	<0,02
ІКДО ЛШ	5,22 (3,19–7,34)	<0,01
ПГСД	3,71 (2,09–4,53)	<0,01
ЦГСД	1,20 (0,82–2,02)	>0,05
РГСД	0,66 (0,44–1,02)	>0,05

Примітка. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал.

З іншого боку, через 12 міс при проведенні МРТ серця ознаки активного запалення серцевого м'яза виявлялися значно рідше, що пояснюється значним зниженням активності імунопатологічних реакцій. Таким чином, результати дослідження імунного статусу в пацієнтів з дифузним міокардитом у динаміці захворювання підтверджуються даними, отриманими при МРТ серця.

Найбільш значущу роль у прогнозуванні збереження зниженої ФВ ЛШ через 12 міс після початку дифузного міокардиту встановлено для підвищеного вмісту IgM, CD8⁺, CD16⁺, високого титру антитіл до міокарда і високої активності РБТЛм, низьких величин SDNN, ФВ ЛШ і ПГСД та високого показника ІКДО ЛШ (табл. 5).

Таким чином, відібрано найбільш інформативні показники для створення прогностичної моделі персистентного зниження ФВ ЛШ протягом 12 міс.

Проведення повторних обстежень пацієнтів із дифузним міокардитом через 12 міс спостереження дозволило побудувати прогностичну модель, використання якої з певною вірогідністю вже в 1-й місяць від початку захворювання дає можливість спрогнозувати збереження систолічної дисфункції ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 40 %) через 12 міс.

Прогностичну модель побудовано за допомогою дискримінантного аналізу, до складу моделі увійшли показники з найбільшими значеннями ВШ для збереження зниженої ФВ ЛШ та лямбди Вілкса і найменшими значеннями P,

отриманими в 1-й місяць від початку захворювання. Статистична значущість моделі: F=3,88; P=0,0367.

Основу моделі становлять два рівняння, за допомогою яких вже в 1-й місяць від початку дифузного міокардиту можна оцінити вірогідність того чи іншого варіанту перебігу захворювання: Y₁ – для наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 міс спостереження, Y₀ – для наявності зниженої ФВ ЛШ.

$$Y_1 = -51,2 + 5,3 \cdot \text{IgM} + 12,4 \cdot \text{CD8}^+ + 14,1 \cdot \text{CD16}^+ + 1,06 \cdot \text{титр антитіл до міокарда} + 2,61 \cdot \text{активність РБТЛм} - 0,36 \cdot \text{SDNN} - 0,44 \cdot \text{ФВ ЛШ} - 0,36 \cdot \text{ПГСД} + 0,15 \cdot \text{ІКДО ЛШ}.$$

$$Y_0 = -77,1 + 5,3 \cdot \text{IgM} + 14,4 \cdot \text{CD8}^+ + 16,3 \cdot \text{CD16}^+ + 1,18 \cdot \text{титр антитіл до міокарда} + 2,89 \cdot \text{активність РБТЛм} - 0,27 \cdot \text{SDNN} - 0,49 \cdot \text{ФВ ЛШ} - 0,51 \cdot \text{ПГСД} + 0,16 \cdot \text{ІКДО ЛШ}.$$

Ймовірність наявності збереженої ФВ ЛШ через 12 міс оцінювали за формулою:

$$Y_1 / (Y_1 + Y_0) \cdot 100 \%$$

Ймовірність наявності зниженої ФВ ЛШ через 12 міс оцінювали за формулою:

$$Y_0 / (Y_1 + Y_0) \cdot 100 \%$$

Чутливість запропонованої моделі становить 82,1 %, специфічність – 80,1 %. Позитивна прогностична цінність – 81,6 %, негативна прогностична цінність – 76,0 %. Практична значущість цієї моделі очевидна, оскільки з її допомогою в 1-й місяць від початку дифузного міокардиту з високою статистично значущістю можна прогнозувати подальший перебіг захворювання.

Висновки

1. Прогностичними маркерами, за допомогою яких в 1-й місяць від виникнення дифузного міокардиту можна оцінити ймовірність збереження систолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з міокардитом через 12 місяців, є вміст імуноглобуліну М; рівень лімфоцитів CD8⁺ і CD16⁺; активність реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом; середній титр антитіл до міокарда; середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами; індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; фракція викиду лівого шлуночка; повздовжня глобальна систолічна деформація лівого шлуночка.

2. Розроблено математичну модель, що характеризується високою чутливістю і специфічністю та вже в 1-й місяць від виникнення дифуз-

ного міокардиту дозволяє судити про майбутнє довготривале порушення структурно-функціонального стану серця.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.К., О.Н. С.Ч.; збір матеріалу, опрацювання літературних джерел, статистична обробка даних, написання тексту – С.Ч., Р.К.; редактування тексту – О.Н.

Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г., Книшов Г.В., Ілляш М.Г., Рябенко Д.В., Целуйко В.Й., Чернюк С.В. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. Класифікація міокардиту, перикардиту, інфекційного ендокардиту // Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – 192 с.
3. Caforio A.L.P., Pankweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2422–2436.
4. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // Eur. Heart J. – 2007. – Vol. 28. – P. 1279–1280.
5. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // Curr. Pharm. Des. – 2016. – Vol. 22. – P. 408–426.
6. Imazio M., Cooper L.T. Management of myopericarditis // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. – 2013. – Vol. 11. – P. 193–201.
7. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2016. – Vol. 9 (5). – P. 603–617.
8. Kuhl U. Schultheiss H.P. Viral myocarditis // Swiss Med. Wkly. – 2014. – Vol. 144. – P. 971–984.
9. Magnani J.W., Danic H.J., Di Salvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors // Am. Heart J. – 2006. – P. 463–470.
10. Maisch B., Ruppert V., Pankweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // Cur. Heart Fail. Rep. – 2014. – Vol. 11. – P. 166–167.
11. Sachedeva S., Song X., Dham N. et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis // Am. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 115. – P. 499–504.
12. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K. et al. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis // Circ. J. – 2012. – P. 1222–1228.
13. Shauer F., Gotsman I., Keren A. et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment // Isr. Med. Assoc. – 2013. – Vol. 15. – P. 180–185.
14. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2016. – Vol. 37. – P. 2129–2200.
15. Ukena C., Mahford F., Kinderman I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis // Eur. Heart Fail. – 2011. – Vol. 13. – P. 398–405.
16. Yajima T., Knowlton K.U. Viral myocarditis: from the perspective of the virus // Circulation. – 2009. – Vol. 119. – P. 2615–2624.

Надійшла 25.09.2017 р.

Прогнозирование течения миокардита на основе комплексного анализа иммунного статуса и структурно-функционального состояния сердца

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко

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

Цель работы – исследовать иммунный статус, показатели вариабельности ритма сердца, состояние систолической функции левого желудочка (ЛЖ) и данные магнитно-резонансной томографии сердца у пациентов с миокардитом в динамике для выявления прогностических маркеров неблагоприятного течения миокардита.

Материал и методы. Обследовано 52 пациента с клинически подозреваемым острым диффузным миокардитом: 35 (67,3 %) мужчин и 17 (32,7 %) женщин. Исследования проводили трижды: в первый месяц после возникновения миокардита, через 6 и 12 месяцев наблюдения. Все пациенты на момент включения имели синусовый ритм и сниженную фракцию выброса ЛЖ (≤ 40 %). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. Всем пациентам в динамике проводили исследование иммунного статуса, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию и спекл-трекинг эхокардиографию, магнитно-резонансную томографию сердца.

Результаты. Выявлены предикторы сохранения систолической дисфункции сердца через 12 месяцев наблюдения: содержание иммуноглобулинов класса М (отношение шансов (ОШ) 1,46; 95 % ДИ 0,71–1,65; $P < 0,05$), лимфоцитов CD8⁺ (ОШ 1,72; ДИ 0,93–2,50; $P < 0,05$) и CD16⁺ (ОШ 1,89; ДИ 1,38–2,41; $P < 0,05$), активность реакции бласттрансформации лимфоцитов, индуцированных миокардом (ОШ 3,91; ДИ 2,41–5,89; $P < 0,01$), средний титр антител к миокарду (ОШ 3,53; ДИ 1,82–4,54; $P < 0,01$), среднеквадратическое отклонение интервалов между желудочковыми комплексами (ОШ 2,03; ДИ 1,50–2,71; $P < 0,05$), индекс конечнодиастолического объема ЛЖ (ОШ 5,22; ДИ 3,19–7,34; $P < 0,01$), фракция выброса ЛЖ (ОШ 4,75; ДИ 3,30–6,84; $P < 0,02$), продольная глобальная деформация ЛЖ (ОШ 3,71; ДИ 2,09–4,53; $P < 0,01$), определенные в первый месяц после возникновения миокардита. Построена прогностическая модель с использованием вышеизложенных показателей, чувствительность которой составила 82,1 %, специфичность – 80,1 %, положительная прогностическая ценность – 81,6 %, отрицательная прогностическая ценность – 76,0 %.

Выводы. Выявлены прогностические маркеры, при помощи которых в первый месяц после возникновения миокардита можно оценить вероятность сохранения систолической дисфункции ЛЖ через 12 месяцев, и построена математическая модель для раннего прогнозирования последующего длительного нарушения структурно-функционального состояния сердца.

Ключевые слова: миокардит, диагностика, прогностические маркеры, систолическая дисфункция.

Myocarditis course predicting based on complex studies of immune status and morphofunctional heart condition

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko

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

The aim – complex assessment of immune status, heart rate variability, left ventricular (LV) systolic function and cardiac magnetic resonance in patients with myocarditis for the detection of prognostic markers associated with unfavourable course of the disease.

Material and methods. We examined 52 patients with clinically suspected acute diffuse myocarditis – 35 men (67.3 %) and 17 women (32.7 %). The patients underwent examination three times: within the 1st month after disease onset, after 6 and 12 months of observation. All patients at inclusion had sinus rhythm and LV ejection fraction ≤ 40 %. Control group consisted of 25 healthy individuals. Patients underwent dynamic assessment of immune state indicators, Holter ECG monitoring, echocardiography and speckle-tracking, as also cardiac magnetic resonance.

Results. Early predictors of the impaired systolic function after 12 months were: serum concentration of immunoglobulin M (OR 1.46, CI 0.71–1.65, $P < 0.05$), CD8⁺ (OR 1.72, CI 0.93–2.50, $P < 0.05$) and CD16⁺ (OR 1.89, CI 1.38–2.41, $P < 0.05$) lymphocytes, myocardium induced blasttransformation lymphocyte activity (OR 3.91, CI 2.41–5.89, $P < 0.01$), mean myocardial autoantibody titer (OR 3.53, CI 1.82–4.54, $P < 0.01$), SDNN (OR 2.03, CI 1.50–2.71, $P < 0.05$), LV end-diastolic volume index (OR 5.22, CI 3.19–7.34, $P < 0.01$), LV ejection fraction (OR 4.75, CI 3.30–6.84, $P < 0.02$), LV longitudinal global systolic strain (OR 3.71, CI 2.09–4.53, $P < 0.01$) obtained within the 1st month after disease onset. As a result we built prognostic model that is characterized by specificity 82.1 %, sensitivity 80.1 %, positive predictive value 81.6 %, negative predictive value 76.0 % and comprises mentioned above markers.

Conclusion. Early prognostic markers that might be used during the 1st month after myocarditis onset for the assessment of persistent LV systolic dysfunction were detected that enabled creation of the mathematic model for the early predicting prolonged impairment of heart function in patients with myocarditis.

Key words: myocarditis, diagnosis, prognostic markers, systolic dysfunction.

УДК 616.131-005.6/.7-002-073.432.19

Чинники, що асоціюються з несприятливим віддаленим прогнозом у хворих з гострою тромбоемболією легеневих артерій

В.Й. Целуйко, С.М. Сухова, Л.М. Яковлева, К.Ю. Кіношенко

*Харківська медична академія післядипломної освіти***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** тромбоемболія легеневих артерій, лікування, віддалений прогноз

Венозний тромбоемболізм (ВТЕ) – третє за поширеністю захворювання серцево-судинної системи із загальною щорічною захворюваністю 100–200 випадків на 100 тисяч населення [1, 19]. Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА), як вияв ВТЕ, характеризується несприятливим прогнозом та високою загальною летальністю, яка становить близько 30 % та при ТЕЛА високого ризику може сягати 70 % [10, 28]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2014 р., прогноз у пацієнтів з ТЕЛА поділяється на короткостроковий, який охоплює догоспітальну та лікарняну летальність, та довгостроковий – 90 діб та більше від початку антикоагулянтної терапії (АКТ) [1].

За даними реєстру RIETE, до якого увійшло понад 15 тисяч пацієнтів з ВТЕ, ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом найближчих трьох місяців у 17,5 разу вищий у хворих з ТЕЛА з високим ризиком та у 5 разів – помірним, порівняно з пацієнтами з ізольованим тромбозом глибоких вен (ТГВ) [19]. За даними реєстру, іншими незалежними предикторами несприятливого прогнозу, зокрема рецидиву ТЕЛА, були наявність онкологічних захворювань, вік понад 75 років та пролонгована іммобілізація з приводу неврологічного захворювання [19]. В іншому дослідженні як незалежний маркер несприятливого 90-денного прогнозу розглядали наявність ТГВ після верифікації діагнозу ТЕЛА [3].

А. Ribeiro та співавтори вивчали довгостроковий прогноз у хворих з ТЕЛА з використанням

таких ехокардіографічних показників, як середній тиск у легеневій артерії (СТЛА) та дисфункція правого шлуночка (ПШ). Проаналізовано п'ятирічне виживання хворих та встановлено, що рівень СТЛА понад 35 мм рт. ст. на шостий тиждень після діагностики ТЕЛА асоціюється з високим ризиком розвитку хронічної післятромботичної легеневої гіпертензії. Авторами отримані дані про те, що рівень п'ятирічного виживання, який у цьому дослідженні становив 83,6 %, асоціюється з наявністю злоякісних новоутворень, старечим віком та рівнем СТЛА вище 35 мм рт. ст. [25].

Окрім цього, прогноз при ТЕЛА визначається також розвитком кровотеч. Так, згідно з даними ZATPOL Registry, масивна кровотеча, нарівні з гіпотензією, шоком та активним онкологічним захворюванням, була окремим незалежним потужним предиктором негативного прогнозу з підвищенням як внутрішньогоспітальної, так і тримісячної летальності [4].

Мета роботи – дослідити можливий зв'язок клініко-анамнестичних, інструментальних та лабораторних показників з розвитком рецидивів венозного тромбоемболізму та кровотеч у хворих з тромбоемболією легеневих артерій протягом 4 місяців після виписування зі стаціонару.

Матеріал і методи

Обстежено 104 хворих віком у середньому (62,9±13,5) року, які послідовно були госпіталізовані до Харківської міської клінічної лікарні № 8

з 1 вересня 2014 р. до 1 квітня 2016 р. з діагнозом гострої ТЕЛА, верифікованим за допомогою мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легеневих артерій [11]. Внутрішньогоспітальна летальність у вибірці обстежених хворих становила 13,5 % (14 пацієнтів), ці хворі були вилучені з подальшого аналізу.

Усім пацієнтам, окрім загальноклінічного обстеження, проводили стратифікацію раннього ризику смерті від ТЕЛА [1], оцінку прогнозу за шкалою індексу тяжкості ТЕЛА PESI (оригінальна версія) [7] та визначали ризик розвитку кровотеч за шкалою HAS-BLED [21].

У першу добу перебування в стаціонарі визначали маркер пошкодження міокарда – рівень тропоніну I – імунохемілюмінесцентним методом та рівень креатиніну з подальшим розрахуванням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою MDRD [26].

Ехокардіографічне дослідження проводили на апараті Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,0 МГц, за стандартним протоколом. Вимірювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердя, кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), розміри ПШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном. Також визначали СТЛА за формулою A. Kitabatake за відношенням часу прискорення кровоплину у вихідному тракті ПШ до часу вигнання крові з ПШ [8, 16, 18].

2D-спекл-трекінг ехокардіографію (2D-СТЕ) виконували за допомогою апарата Acuson X2000 (Siemens, Німеччина). Враховуючи, що в раніше проведених нами дослідженнях найбільш інформативними щодо діагностики дисфункції ПШ у хворих з гострою ТЕЛА були глобальна повздовжня деформація вільної стінки ПШ та сегментарна фракція викиду (СФВ) апікального правошлуночкового сегмента (АПШС), оцінювали ці два показники [2].

Дуплексну ультразвукову сонографію вен (ДУЗС) у режимі сканування виконували на апараті S20Pro в положенні хворого лежачи на спині, на животі, а також стоячи, із застосуванням проб Вальсальви на стегні та компресійних проб Сігела на гомілці. Для дослідження вен стегна, підколінної вени, вен гомілки, а також великої та малої підшкірних вен використовували лінійний датчик з частотою 5–15 МГц, для візуалізації клубових вен і нижньої порожнистої вени використовували конвексний датчик з частотою 3,5 МГц.

Основним ультразвуковим критерієм виявлення венозного тромбозу була нездатність стиснення просвіту вени при легкому натискуванні датчика та/або втрата фазової структури кровоплину з появою безперервної позитивної відповіді при компресійних пробах [29, 31].

Показники ехокардіографії, 2D-СТЕ та ДУЗС оцінювали в першу добу після госпіталізації та після проведеної АКТ.

У 45 (42,3 %) хворих з ТЕЛА з високим ризиком ранньої смерті згідно з рекомендаціями ЄТК 2014 р. провели тромболітичну терапію (ТЛТ), з них 9 (20 %) пацієнтам ТЛТ проводили двічі [1]. У 34 (75,6 %) з них тромболітичним агентом була стрептокіназа, у 11 (24,4 %) застосували актилізе. АКТ при госпіталізації хворих з ТЕЛА призначали методом конвертів: ривароксабан отримали 57 (54,8 %) пацієнтів, варфарин – 47 (45,2 %) хворих. Ривароксабан призначали в дозі 15 мг двічі на добу протягом 21 доби, далі 20 мг на добу. Титрування дози варфарину проводили на тлі призначення еноксапарину в дозі 1 мг/кг двічі на добу до досягнення цільового значення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) протягом двох діб поспіль. За необхідності (ШКФ менше ніж 40 мл/(хв · 1,73 м²) та вік понад 75 років) доза еноксапарину була скоригована. До початку терапії ривароксабаном за означеною вище схемою, після проведеної ТЛТ, хворі отримували еноксапарин протягом 5 діб. Варфарин на тлі введення еноксапарину було призначено на другу добу після ТЛТ. Пацієнтам, яким не проводилася ТЛТ, одразу призначали або ривароксабан, або варфарин на тлі введення еноксапарину.

Тривалість АКТ становила щонайменше 3 міс (у середньому (4,2±0,9) міс). Пацієнтам, що приймали варфарин, рівень МНВ визначали не рідше одного разу на 2 тижні; у 81,9 % осіб цей показник утримувався в межах терапевтичного діапазону. У всіх пацієнтів розраховували комплаєнс – як відсоток кількості фактично прийнятого препарату до розрахованої належної кількості: у I групі цей показник становив 94,8 %, у II – 96,4 %.

Рецидив ВТЕ визначали як вияв нових ознак венозного тромбозу за даними ДУЗС та/або мультиспіральної комп'ютерної томографічної ангиографії легеневих артерій. У нашому дослідженні спостерігали 2 рецидиви ТЕЛА та 4 рецидиви симптомного ТГВ.

Оцінку тяжкості кровотеч проводили за шкалою TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction).

Критеріями тяжкої або великої кровотечі були внутрішньочерепні кровотечі, тампонада серця або будь-які видимі кровотечі (зокрема виявлені за допомогою різних методів візуалізації) зі зниженням рівня гемоглобіну більш ніж на 50 г/л або гематокриту на 15 % та більше, а також випадки, коли кровотечу було визнано причиною смерті. Кровотечі вважали помірними, якщо відбувалося зниження рівня гемоглобіну на 30–50 г/л, або гематокриту на 10 % та більше (або на 40 г/л та 12 % відповідно за відсутності видимої крововтрати). Мінімальну кровотечу встановлювали за відсутності вищезгаданих критеріїв [22]. У проведеному дослідженні великих та помірних кровотеч не зареєстровано.

Статистичну обробку отриманих даних виконували з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Excel 2013. Оскільки при попередньому аналізі кількісних ознак відхилень від нормального розподілу не виявлено, вони представлені у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували U-тест Манна – Уїтні. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням точного критерію Фішера. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Для виявлення зв'язку між показниками, що вивчали, проводили багатофакторний регресійний аналіз та розраховували стандартизовані регресійні коефіцієнти – β і звичайні регресійні коефіцієнти – B , які дозволяють порівняти відносний внесок кожної незалежної змінної в передбачення залежної змінної. Коефіцієнти регресії вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Для визначення тенденції до кровотеч у хворих з ТЕЛА залежно від вибраного методу лікування (варфарин або ривароксабан) проводили аналіз виживання цих груп за Капланом – Мейером з побудовою кумулятивних кривих. Оцінку статистичної значущості моделей проводили за тестами Гехана, Вілкоксона – Пето, Кокса – Манта, F-критерієм Кокса та логранговим критерієм. Розбіжності між кумулятивними кривими груп, що порівнювали, вважали статистично значущими при $P < 0,05$ за вказаними вище критеріями.

Результати та їх обговорення

На першому етапі дослідження обстежених хворих з ТЕЛА розділили на дві групи: I група – 6 (6,7 %) хворих з рецидивом ВТЕ протягом

($4,2 \pm 0,9$) міс після виписування зі стаціонару, II група – 84 (93,3 %) пацієнти без рецидиву. Середній вік хворих I групи становив ($50,8 \pm 9,0$) року та був статистично значуще меншим, ніж у II групі: ($62,3 \pm 13,3$) року ($P = 0,03$; табл. 1). У II групі статистично значуще більшою, ніж у I, була частка хворих похилого віку: 51 (60,7 %) проти 1 (16,7 %) пацієнта ($P = 0,04$). Отримані нами результати відрізняються від даних реєстрів, що може бути пов'язаним з особливостями вибірки [14, 25].

У I групі статистично значуще більшою, ніж у II, була частка хворих, які до залучення в дослідження вже мали в анамнезі епізоди ТЕЛА: 3 (50 %) проти 15 (17,9 %) пацієнтів відповідно ($P = 0,05$).

Середній рівень систолічного артеріального тиску (САТ) у хворих I групи був статистично значуще нижчим, ніж у пацієнтів II групи: ($96,7 \pm 17,5$) проти ($118,5 \pm 27,0$) мм рт. ст. ($P = 0,03$). Також у групі з рецидивами ВТЕ було статистично значуще більше, ніж у II групі, пацієнтів з високим ризиком ранньої смерті від ТЕЛА за PESI: 5 (83,3 %) проти 24 (28,6 %) хворих ($P = 0,01$). Отримані нами дані збігаються з даними реєстру RIETE, в якому найвищий ризик рецидиву фатальної ТЕЛА протягом 90 днів був у групі хворих з високим ризиком ранньої смерті, порівняно з пацієнтами тільки з ТГВ [19].

У I групі обстежених хворих, порівняно з II, було більше пацієнтів з фібриляцією передсердь: 4 (66,7 %) проти 15 (17,9 %) осіб ($P = 0,01$).

У I групі статистично значуще частіше, ніж у II, реєстрували такий чинник ризику виникнення ВТЕ, як варикозне розширення вен: 6 (100 %) проти 43 (51,2 %) випадків ($P = 0,02$). За даними ДУЗС у групі пацієнтів з рецидивом ВТЕ, статистично значуще частіше спостерігалася також локалізація тромбу в загальних стегнових венах: 4 (66,7 %) проти 16 (19,0 %) випадків відповідно ($P = 0,03$; табл. 2). Ці показники збігаються з результатами інших досліджень, у яких доведено, що рецидиви ВТЕ частіше виникають за наявності проксимального ТГВ [9, 23].

Неспровокований ВТЕ та наявність активного онкологічного процесу є основними чинниками ризику рецидиву захворювання [13, 24]. У нашому дослідженні не встановлено статистично значущих відмінностей між групами, що може бути пояснено особливостями вибірки.

За результатами ехокардіографії та 2D-СТЕ при госпіталізації обстежені групи хворих були

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих з рецидивом та без рецидивів венозного тромбоемболізму

Показник	I група	II група
Вік	50,8±9,0	62,3±13,3*
Чоловіки	5 (83,3 %)	45 (53,6 %)
Жінки	1 (16,7 %)	39 (46,4 %)
Уперше виявлена ТЕЛА	3 (50 %)	69 (82,1 %)
Епізоди ТЕЛА в анамнезі	3 (50 %)	15 (17,9 %)*
<i>Стратифікація раннього ризику смерті від ТЕЛА у обстежених групах</i>		
Високий	5 (83,3 %)	24 (28,6 %)**
Помірно високий	1 (16,7 %)	34 (40,5 %)
Помірно низький	0	18 (21,4 %)
Низький	0	8 (9,5 %)
<i>Супутня патологія</i>		
Ішемічна хвороба серця	1 (16,7 %)	34 (40,5 %)
Артеріальна гіпертензія	3 (50 %)	55 (65,5 %)
Цукровий діабет	0	10 (11,9 %)
<i>Фактори ризику ТЕЛА</i>		
Хронічна серцева/дихальна недостатність	1 (16,7 %)	24 (28,6 %)
Злоякісна пухлина	0	10 (11,9 %)
Епізоди ВТЕ в анамнезі	5 (83,3 %)	46 (54,8 %)
Ліжковий режим більше 3 днів	0	19 (22,6 %)
Похилий вік	1 (16,7 %)	51 (60,7 %)*
Ожиріння	1 (16,7 %)	9 (10,7 %)
Варикозне розширення вен	6 (100 %)	43 (51,2 %)*
Неспровокований ВТЕ	2 (33,3 %)	13 (15,5 %)
<i>Клінічні дані</i>		
Частота скорочень серця за 1 хв	106,7±12,0	98,5±22,0
САТ, мм рт. ст.	96,7±17,5	118,5±27,0*
ДАТ, мм рт. ст.	64,2±12,0	72,8±19,3
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,7±8,2	28,4±4,3
<i>Дані ЕКГ</i>		
Синусовий ритм	2 (33,3 %)	61 (72,6 %)
Фібриляція передсердь	4 (66,7 %)	15 (17,9 %)**
Тріпотіння передсердь	0	1 (1,2 %)
<i>Лабораторні показники</i>		
Тропонін, нг/мл	0,03±0,02	0,05±0,06
Креатинін, мкмоль/л	113,7±18,5	114,5±32,2
ШКФ (за формулою MDRD), мл/(хв · 1,73 м ²)	57,8±13,9	53,8±18,7
Фібриноген, г/л	3,2±0,8	3,3±1,8
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	216,0±100,4	256,5±85,6
<i>Антикоагулянтна терапія</i>		
Варфарин	4 (66,7 %)	29 (34,5 %)
Ривароксабан	2 (33,3 %)	55 (65,5 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

порівнянними, за винятком рівня СТЛА ((72,3±18,9) мм рт. ст. у I групі проти (53,8±16,7) мм рт. ст. у II групі ($P=0,03$)), що може бути пояснено більшою часткою хворих з наявністю епізодів ТЕЛА в анамнезі.

За даними ехокардіографії після проведеної АКТ у I групі обстежених хворих середнє значення поперечного розміру ПШ було статистично значуще більшим, ніж у II (табл. 3; $P=0,05$), за результатами 2D-СТЕ – середнє значення СФВ

Таблиця 2

Локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен у групах обстежених хворих

Локалізація	I група	II група
Загальна стегнова вена	4 (66,7 %)	16 (19,0 %)*
Підколінна вена	2 (33,3 %)	36 (42,9 %)
Вени гомілок	0	11 (13,1 %)
Одна нижня кінцівка	5 (83,3 %)	53 (63,1 %)
Обидві нижні кінцівки	1 (16,7 %)	10 (11,9 %)

Примітка. * – різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих I групи ($P=0,03$).

АПШС статистично значуще меншим (див. табл. 3; $P=0,01$). За іншими показниками внутрішньосерцевої динаміки, що оцінювали, групи обстежених хворих були порівнянними.

З метою виявлення незалежних чинників, які можуть бути пов'язані з виникненням рецидивів ВТЕ у хворих з ТЕЛА, проведено покроковий регресійний аналіз (табл. 4). Отримано статистично значущу регресійну модель ($P<0,05$), згідно з якою відносний внесок щодо

виникнення рецидивів ВТЕ протягом ($4,2\pm 0,9$) міс на тлі АКТ таких показників, як стегнова локалізація тромбу за даними ДУЗС, становить 12,1 % ($P=0,006$), наявність фібриляції передсердь – 11,1 % ($P=0,003$), варикозного розширення вен – 6,3 % ($P=0,01$), рецидивів ТЕЛА в анамнезі – 5,9 % ($P=0,01$) та значення СФВ АПШС менше 65 % – 4,2 % ($P=0,01$).

У дослідженні не виявлено статистично значущих відмінностей між хворими, яким були призначені ривароксабан або варфарин, за ризиком розвитку кровотеч, який оцінювали за шкалою VTE-BLED; також порівнянню була частка хворих, яким проведено ТЛТ.

На другому етапі дослідження обстежених розділили на дві групи залежно від виникнення кровотечі: 1-ша група – 10 (11,1 %) пацієнтів, у яких за означений період спостереження на тлі АКТ були зареєстровані кровотечі, 2-га група – 80 (88,9 %) пацієнтів без цього ускладнення.

При проведенні порівняльного аналізу (табл. 5, 6) встановлено, що пацієнти 1-ї групи

Таблиця 3

Показники внутрішньосерцевої гемодинаміки у групах обстежених хворих за даними ехокардіографії та 2D-спекл-трекінг ехокардіографії ($M\pm\sigma$)

Показник	При госпіталізації		Після АКТ	
	I група	II група	I група	II група
ЛП, см	3,9±0,9	4,2±0,6	4,1±0,3	4,1±0,5
ПП, см	5,2±0,9	4,7±0,8	4,3±0,5	4,1±0,7
КДР ЛШ, см	4,5±0,8	4,7±0,7	4,7±0,4	4,9±0,7
КСР ЛШ, см	3,0±0,6	3,4±0,8	3,0±0,4	3,4±0,8
ПШ, см	4,0±0,8	3,4±0,8	2,9±0,4	2,6±0,9*
ТМШПд, см	1,1±0,2	1,1±0,2	1,1±0,2	1,0±0,2
ТЗСЛШд, см	1,1±0,2	1,0±0,2	1,1±0,3	1,0±0,1
ФВ ЛШ, %	61,0±9,5	55,5±11,2	67,4±3,5	59,1±8,7
СТЛА, мм рт. ст.	72,3±18,9	53,8±16,7*	40,8±26,3	27,5±14,8
СФВ АПШС, %	46,7±19,9	55,9±15,5	53,0±3,4	71,4±15,6**
ГПДПШ, %	-12,7±6,1	-14,8±7,6	-18,7±8,0	-18,5±6,6

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи на відповідному етапі: * $P<0,05$; ** $P<0,01$. ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу; ТЗСЛШд – товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу; ГПДПШ – глобальна поздовжня деформація правого шлуночка.

Таблиця 4

Зв'язок клініко-анамнестичних чинників з рецидивом тромбоемболії легеневих артерій в обстежених хворих (регресійний аналіз) ($R^2=0,49$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Стегнова локалізація тромбозу	0,58±0,14	0,02±0,01	0,006	12,1
Фібриляція передсердь	0,53±0,14	0,21±0,06	0,003	11,1
Наявність варикозного розширення вен	0,30±0,11	0,16±0,06	0,01	6,3
Наявність рецидивів ТЕЛА в анамнезі	0,28±0,11	0,04±0,01	0,01	5,9
СФВ АПШС менше 65 %	0,22±0,09	0,01±0,004	0,02	4,2

Таблиця 5

Порівняльна характеристика груп хворих залежно від наявності кровотеч

Показник	I група	II група
Середній вік	65,6±11,7	61,0±13,5
Чоловіки	5 (50 %)	45 (56,3 %)
Жінки	5 (50 %)	35 (43,7 %)
Уперше виявлена ТЕЛА	8 (80 %)	64 (80 %)
Епізоди ТЕЛА в анамнезі	2 (20 %)	16 (20 %)
Супутня патологія		
Ішемічна хвороба серця	4 (40 %)	31 (38,8 %)
Артеріальна гіпертензія	9 (90 %)	49 (61,3 %)*
Цукровий діабет	2 (20 %)	8 (10 %)
Чинники ризику ТЕЛА		
Хронічна серцева/дихальна недостатність	3 (30 %)	22 (27,5 %)
Злоякісна пухлина	1 (10 %)	9 (11,3 %)
Епізоди ВТЕ в анамнезі	5 (50 %)	46 (57,5 %)
Ліжковий режим більше 3 днів	1 (10 %)	18 (22,5 %)
Похилий вік	7 (70 %)	45 (56,3 %)
Ожиріння	2 (20 %)	8 (10 %)
Варикозне розширення вен	6 (60 %)	43 (53,8 %)
Середній бал за шкалою VTE-BLED	1,7±0,8	1,3±0,8
Частота скорочень серця за 1 хв	98,7±16,7	99,0±22,1
САТ, мм рт. ст.	108,8±25,8	118,1±27,0
ДАТ, мм рт. ст.	66,6±16,6	72,9±19,2
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,2±4,6	28,1±4,6
Лікування		
Час до початку АКТ, доба	11,4±11,4	13,3±10,1
Тромболізис	6 (60 %)	36 (45,0 %)
Стрептокіназа	6 (60 %)	24 (30 %)*
Альтеплаза	1 (10 %)	11 (13,8 %)
Варфарин	7 (70 %)	26 (32,5 %)*
Ривароксабан	3 (30 %)	54 (67,5 %)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи ($P < 0,05$).

статистично значуще частіше, ніж 2-ї групи, страждали на артеріальну гіпертензію: 9 (90 %) проти 49 (61,3 %) осіб ($P=0,03$). Також у 1-й групі статистично значуще більшою, ніж у 2-й, була частка хворих, яким проведено тромболізис стрептокіназою: 6 (60 %) проти 24 (30 %) осіб відповідно ($P=0,03$), та частка осіб, які як АКТ приймали варфарин: 7 (70 %) проти 26 (32,5 %), відповідно ($P=0,03$). Частка пацієнтів, що отримували ривароксабан, у 2-й групі була статистично значуще більшою, ніж у 1-й: 54 (67,5 %) проти 3 (30 %) осіб ($P=0,03$). Ризик розвитку кровотеч за шкалою VTE-BLED був порівнянний у

Таблиця 6

Порівняння даних інструментальних і лабораторних досліджень у групах хворих залежно від наявності кровотеч

Показник	I група	II група
ЕКГ		
Синусовий ритм	8 (80 %)	58 (72,5 %)
Фібриляція передсердь	2 (20 %)	13 (16,4 %)
Тріпотіння передсердь	0 (0 %)	5 (6,3 %)
Ехокардіографія		
ЛП, см	4,2±0,4	4,2±0,6
ПП, см	4,8±0,9	4,8±0,8
КДР ЛШ, см	4,5±0,5	4,7±0,8
КСР ЛШ, см	3,0±0,3	3,4±0,8
ПШ, см	3,4±1,0	3,5±0,8
ТМШПд, см	1,0±0,2	1,1±0,2
ТЗСЛШд, см	1,0±0,2	1,0±0,2
ФВ ЛШ, %	61,2±4,7	55,3±11,6
СТЛА, мм рт. ст.	61,8±21,4	54,4±16,9
2D-СТЕ		
СФВ АПШС	56,3±12,3	64,8±16,7
ГПДПШ, %	-14,1±3,9	-14,6±5,6
Лабораторні показники		
Тропонін, нг/мл	0,04±0,03	0,05±0,06
Креатинін, мкмоль/л	123,8±26,4	113,2±31,9
ШКФ (MDRD), мл/(хв · 1,73 м ²)	47,0±16,2	55,0±18,5
Фібриноген, г/л	3,4±1,6	3,3±1,8
Тромбоцити, · 10 ⁹ /л	240,0±61,9	257,1±88,5

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$.

пацієнтів двох груп та становив (1,7±0,7) бала в 1-й групі та (1,3±0,8) бала в 2-й групі [17].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами кількох метааналізів, у яких доведено, що призначення будь-якого препарату з групи нових антикоагулянтів є безпечнішим порівняно з варфарином з точки зору ризику розвитку кровотеч, що пояснюється особливостями фармакокінетики молекул [5, 12, 20, 30].

У результаті регресійного аналізу отримано статистично значущу модель (табл. 7), за якою відносний внесок щодо розвитку кровотеч у хворих з ТЕЛА при терміні спостереження (4,2±0,9) міс таких чинників, як АКТ з використанням варфарину, становить 8,5 % ($P=0,007$), ТЛТ стрептокіназою – 7,9 % ($P=0,01$), наявність артеріальної гіпертензії – 8,2 % ($P=0,007$).

З метою виявлення впливу типу АКТ на розвиток кровотеч у хворих з ТЕЛА побудовано криві виживання Каплана – Мейера протягом (4,2±0,9) міс, залежно від призначення варфарину чи

Таблиця 7

Зв'язок клініко-анамнестичних показників з виникненням кровотеч у обстежених хворих з тромбоемболією легеневих артерій (регресійний аналіз; $R^2=0,33$)

Показник	$\beta \pm SD$	$B \pm SD$	P	% внеску
Прийом варфарину	0,3±0,11	0,10±0,03	0,007	8,5
Артеріальна гіпертензія	0,29±0,10	0,008±0,003	0,007	8,2
ТЛТ стрептокіназою	0,3±0,12	0,02±0,01	0,01	7,9

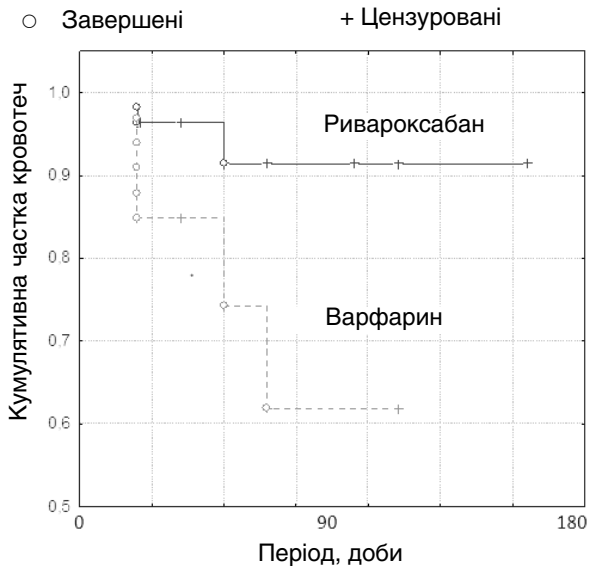


Рисунок. Криві виживання Каплана – Мейєра протягом (4,2±0,9) міс у хворих з тромбоемболією легеневих артерій залежно від антикоагулянтної терапії.

ривароксабану (рисунок). Статистично значущі розбіжності між порівнюваними групами були досягнуті за розрахованими критеріями: F-тест Коха – 4,39 ($P=0,01$); Вілкоксона – Пето – 2,38 ($P=0,01$); Гехана – Вілкоксона – 2,17 ($P=0,03$); Кокса – Мантела – 2,44 ($P=0,01$); логранговим критерієм – 2,41 ($P=0,01$).

Таким чином, віддалений прогноз у хворих з ТЕЛА визначається розвитком як епізодів ВТЕ, так і кровотеч. Згідно з отриманими нами даними ризик розвитку ВТЕ найвищий за наявності в пацієнтів таких чинників, як проксимальна локалізація тромбозу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен, варикозне розширення вен, фібриляція передсердь та епізоди ТЕЛА в анамнезі. Крім того, розвиток рецидивів асоціюється також з наявністю резидуальної дисфункції ПШ, яка може бути оцінена за допомогою 2D-СТЕ.

Ризик розвитку кровотеч асоціюється із застосуванням у хворих з ТЕЛА таких препаратів, як стрептокіназа та варфарин, і є найбільшим за наявності артеріальної гіпертензії.

Висновки

1. У 6,7 % хворих з тромбоемболією легеневої артерії протягом (4,2±0,9) міс після виписування зі стаціонару на тлі антикоагулянтної терапії виникають рецидиви венозного тромбоемболізму та в 11,1 % – кровотечі.

2. За результатами регресійного аналізу у хворих з тромбоемболією легеневої артерії розвиток рецидиву венозного тромбоемболізму у віддалений період на 39,6 % ($P<0,05$) обумовлений наявністю таких чинників, як стегова локалізація тромбу за даними дуплексної ультразвукової сонографії вен, фібриляція передсердь, наявність варикозного розширення вен нижніх кінцівок та епізодів тромбоемболії легеневої артерії в анамнезі, а також значення сегментарної фракції викиду апікального правошлуночкового сегмента менше 65 % за результатами 2D-спекл-трекінг ехокардіографії.

3. За даними регресійного аналізу при довгостроковому спостереженні розвиток кровотеч у хворих з тромбоемболією легеневої артерії на 8,5 % ($P=0,007$) пов'язаний з проведенням антикоагулянтної терапії з використанням варфарину, на 7,9 % – з проведенням тромболітичної терапії стрептокіназою ($P=0,01$) та на 8,2 % – з наявністю артеріальної гіпертензії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження – В.Ц.; збір матеріалу – К.К., С.С.; опрацювання матеріалу, написання тексту – С.С.; статистичне опрацювання даних – С.С., Л.Я.; редагування тексту – В.Ц., Л.Я.

Література

1. Целуйко В.Й., Кіношенко К.Ю., Яковлева Л.М., Сухова С.М. Спосіб діагностики дисфункції правого шлуночка при гострій тромбоемболії легеневих артерій. – Патент України на корисну модель № 116337U. МПК (2017.01) А61В 8/00 № 2 2016 13385; заявлено 26.12.2016 р, опубл. 10.05.2017. – Бюл. № 9.
2. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Кіношенко К.Ю. та ін. Діагностичні можливості 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо оцінки функції правого шлуночка у хворих з гострою

- тромбоемболією легеневої артерії // Серце і судини.– 2017.– № 1.– С. 5–11.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35, N 43.– P. 3033–3073. doi:10.1093/eurheartj/ehu283
4. Budaj-Fidecka A., Kurzyna M., Fijałkowska A. et al. In-hospital major bleeding predicts mortality in patients with pulmonary embolism: an analysis of ZATPOL Registry data // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 168, N 4.– P. 3543–3549. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.05.003.
5. Carrier M., Le Gal G., Wells P.S., Rodger M.A. Systematic review: case-fatality rates of recurrent venous thromboembolism and major bleeding events among patients treated for venous thromboembolism // Ann. Intern. Medicine.– 2010.– Vol. 152, N 9.– P. 578–589. doi: 10.7326/0003-4819-152-9-201005040-00008.
6. Cho J.H., Kutti S.G., Kim S.H. et al. Right ventricular dysfunction as an echocardiographic prognostic factor in hemodynamically stable patients with acute pulmonary embolism: a meta-analysis // BMC Cardiovascular Disorders.– 2014.– Vol. 6, N 14.– P. 64–73. doi: 10.1186/1471-2261-14-64.
7. Donzé J., Le Gal G., Fine M.J. et al. Prospective validation of the Pulmonary Embolism Severity Index. A clinical prognostic model for pulmonary embolism // J. Thromb. Haemostasis.– 2008.– Vol. 100, N 5.– P. 943–948. doi:10.1160/TH08-05-0285
8. Feigenbaum H. Echocardiography.– Lippincott Williams & Wilkins, 2012.– 785 p.
9. Goldhaber S.Z., Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis // Lancet.– 2012.– Vol. 379.– P. 1835 – 1846. doi: 10.1016/S0140-6736 (11)61904-1.
10. Heit J.A. Epidemiology of venous thromboembolism // Nature Reviews Cardiology.– 2015.– Vol. 12, N 8.– P. 464–474. doi: 10.1038/nrcardio.2015.83
11. Hofer M. CT Teaching Manual: a systematic approach to CT Reading.– 4th ed.– MEDIDAK Publishing GmbH, 2013.– P. 367.
12. Hutten B.A., Prins M.H. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism // Cochrane Database Systematic Reviews.– 2014.– Vol. 8.– CD001367. doi: 10.1002/14651858.CD001367.pub3.
13. Iorio A., Kearon C., Filippucci E. et al. Risk of recurrence after a first episode of symptomatic venous thromboembolism provoked by a transient risk factor: a systematic review // Arch. Intern. Medicine.– 2010.– Vol. 170, N 19.– P. 1710–1716. doi: 10.1001/archinternmed.2010.367.
14. Jime'nez D., Aujesky D., Di'az G. et al. Prognostic significance of deep vein thrombosis in patients presenting with acute symptomatic pulmonary embolism // Amer. J. Respiratory Critical Care.– 2010.– Vol. 181, N 9.– P. 983–991. doi: 10.1164/rccm.200908-1204OC.
15. Kasper W., Konstantinides S., Geibel A. et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry // J. Amer. Coll. Cardiology – 1997.– Vol. 30, N 5.– P. 1165 – 171. doi:10.1016/s0735-1097 (97)00319-7.
16. Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al. Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation.– 1983.– Vol. 68, N 2.– P. 302 – 309. PMID: 6861308.
17. Klok F.A., Hösel V., Clemens A. et al. Prediction of bleeding events in patients with venous thromboembolism on stable anticoagulation treatment // Eur. Respiratory J.– 2016.– Vol. 48, N 5.– P. 1369–1376. doi: 10.1183/13993003.00280-2016.
18. Kossaify A. Echocardiographic assessment of the right ventricle, from the conventional approach to speckle tracking and three-dimensional imaging, and insights into the «Right Way» to Explore the Forgotten Chamber // J. Clin. Med. Insig. Cardiology.– 2015.– Vol. 9.– P. 65–75. doi: 10.4137/cmcs.s27462.
19. Laporte S., Mismetti P., Décousus H. et al., RIETE Investigators. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry // Circulation.– 2008.– Vol. 117, N 13.– P. 1711–1716. doi: 10.1161/circulationaha.107.726232.
20. Linkins L.A., Choi P.T., Douketis J.D. Clinical impact of bleeding in patients taking oral anticoagulant therapy for venous thromboembolism: a meta-analysis // Ann. Intern. Medicine.– 2003.– Vol. 139.– P. 893–900. DOI: 10.7326/0003-4819-139-11-200312020-00007.
21. Lip G.Y. Frison L., Halperin J.L., Lane D.A. Comparative validation of a novel risk score for predicting bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: the HAS-BLED (Hypertension, Abnormal Renal/Liver Function, Stroke, Bleeding History or Predisposition, Labile INR, Elderly, Drugs/Alcohol Concomitantly) score // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2011.– Vol. 57, N 2.– P. 173–180. doi: 10.1016/j.jacc.2010.09.024.
22. Mehran R., Rao S.V., Bhatt D.L. et al. Standardized bleeding definitions for cardiovascular clinical trials a consensus report from the bleeding academic research consortium // Circulation.– 2011.– Vol. 123.– P. 2736–2747. doi: 10.1161/circulationaha.110.009449.
23. Morris T. Natural history of venous thromboembolism // Critical Care Clinics.– 2011.– Vol. 27.– P. 869–884. doi: 10.1016/j.ccc.2011.09.001.
24. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. et al. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis // Blood.– 2002.– Vol. 100, N 10.– P. 3484–3488. doi: 10.1182/blood-2002-01-0108.
25. Ribeiro A., Lindmarker P., Johnsson H. et al. Pulmonary embolism: one-year follow-up with echocardiography doppler and five-year survival analysis // Circulation.– 1999.– Vol. 99, N 10.– P. 1325–1330.
26. Schüick O., Smrcková J., Teplan V. et al. A new method to estimate glomerular filtration rate based on serum concentration of creatinine, urea and albumin (MDRD, Modification of Diet in Renal Disease) // Vnitřní lékařství.– 2004.– Vol. 50, N 7.– P. 507–509. PMID: 15323257.
27. Sekhri V., Mehta N., Rawat N. et al. Management of massive and nonmassive pulmonary embolism // Arch. Med. Science.– 2012.– Vol. 8, N 6.– P. 957–969. doi:10.5114/aoms.2012.32402.
28. Tagalakis V., Patenaude V., Kahn S.R., Suissa S. Incidence of and mortality from venous thromboembolism in a real-world population: the Q-VTE Study Cohort // Amer. J. Medicine.– 2013.– Vol. 126, N 9.– P. 832–833. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.02.024.
29. Tovey C., Wyatt S. Diagnosis, investigation, and management of deep vein thrombosis Clinical review // Brit. Med. J.– 2003.– Vol. 26.– P. 1180–1184. doi:10.1136/bmj.326.7400.1180.
30. Van der Hulle T., Kooiman J., den Exter P.L. et al. Effectiveness and safety of novel oral anticoagulants as compared with vitamin K antagonists in the treatment of acute symptomatic venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis // J. Thromb. Haemostasis.– 2014.– Vol. 12, N 3.– P. 320–328. doi: 10.1111/jth.12485.
31. Zierler B.K. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. // Circulation.– 2004.– Vol. 109, N 12 (Suppl. 1).– P. 9–14. doi:10.1161/01.cir.0000122870.22669.4a.

Факторы, которые ассоциируются с неблагоприятным отдаленным прогнозом у больных с острой тромбоэмболией легочных артерий

В.И. Целуйко, С.М. Сухова, Л.Н. Яковлева, К.Ю. Киношенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Цель работы – исследовать возможную связь клинико-анамнестических, инструментальных и лабораторных показателей с развитием рецидивов венозного тромбоэмболизма (ВТЭ) и кровотечений у больных с тромбоэмболией легочных артерий (ТЭЛА) в течение 4 месяцев после выписки из стационара.

Материал и методы. Обследовано 104 больных с острой ТЭЛА. Госпитальная летальность составила 13,5 % (14 пациентов), эти больные были исключены из дальнейшего анализа. Всем пациентам проводили эхокардиографию, 2D-спекл-трекинг эхокардиографию и дуплексную ультразвуковую сонографию вен (ДУЗС); показатели оценивали при госпитализации и после проведенной антикоагулянтной терапии. Антикоагулянтную терапию назначали методом конвертов: ривароксабан или варфарин. Рецидив ВТЭ устанавливали при появлении новых признаков венозного тромбоза по данным ДУЗС и/или мультиспиральной компьютерной томографической ангиографии легочных артерий. Тяжесть кровотечений оценивали по шкале TIMI.

Результаты. Установлено, что в группе больных с рецидивами ВТЭ статистически значимо чаще наблюдаются варикозное расширение вен ($P=0,02$) с локализацией тромбоза в проксимальных отделах вен ($P=0,03$), фибрилляция предсердий ($P=0,01$) и рецидивы ВТЭ в анамнезе ($P=0,05$). У пациентов этой группы статистически значимо чаще отмечали нарушения гемодинамики: низкое систолическое артериальное давление ($P=0,03$), высокое среднее давление в легочной артерии ($P=0,03$) и значение сегментарной фракции выброса апикального правожелудочкового сегмента меньше 65 % как проявление дисфункции правого желудочка ($P=0,01$). Установлено, что у 11,1 % больных при проведении антикоагулянтной терапии возникают кровотечения. Среди таких пациентов статистически значимо выше удельный вес больных с артериальной гипертензией ($P=0,03$). Кроме того, риск кровотечений ассоциируется с применением таких препаратов, как стрептокиназа ($P=0,03$) и варфарин ($P=0,03$).

Выводы. У 6,7 % больных с ТЭЛА в течение ($4,2 \pm 0,9$) мес после выписки из стационара на фоне антикоагулянтной терапии возникают рецидивы ВТЭ и у 11,1 % – кровотечения. У больных с ТЭЛА развитие рецидива ВТЭ (по данным регрессионного анализа) на 39,6 % ($P<0,05$) обусловлено наличием таких факторов, как бедренная локализация тромба по данным ДУЗС, фибрилляция предсердий, наличие варикозного расширения вен, эпизоды ТЭЛА в анамнезе и значение сегментарной фракции выброса апикального правожелудочкового сегмента меньше 65 % по результатам 2D-спекл-трекинг эхокардиографии. По данным регрессионного анализа риск возникновения кровотечений связан с наличием артериальной гипертензии (8,2 %; $P=0,007$), применением варфарина (8,5 %; $P=0,007$) и стрептокиназы (7,9 %; $P=0,01$).

Ключевые слова: тромбоэмболия легочных артерий, лечение, отдаленный прогноз.

Factors associated with unfavorable long-term prognosis in patients with acute pulmonary embolism

V.I. Tseluyko, S.M. Sukhova, L.M. Yakovleva, K.Yu. Kinoshenko

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to investigate the possible relation between anamnestic, instrumental, laboratory indicators and venous thromboembolism (VTE) recurrence and bleeding in patients with pulmonary embolism (PE) within 4 months after discharge from the hospital.

Material and methods. The study involved 104 patients with acute PE. Intra-hospital mortality was 13.5 % (14 patients that died were excluded from further analysis). All patients were examined by TTE, 2D STE and venous duplex ultrasound (VDU); indicators were assessed at the first day and after anticoagulant therapy. Anticoagulant therapy was prescribed by envelope method: rivaroxaban or warfarin. VTE recurrence was defined as the appearance of new signs of venous thrombosis according to the data of the VDU and/or computed tomography pulmonary angiography. The assessment of the severity of the bleeding was performed by the TIMI scale.

Results. In the group of patients with recurrent VTE, there were significantly more cases of the observe varicose veins ($P=0,02$) with thrombosis localized in the proximal veins ($P=0,03$), atrial fibrillation ($P=0,01$) and earlier VTE ($P=0,05$). Patients in this group were more likely to report hemodynamic disorders: low systolic pressure ($P=0,03$), high systolic pulmonary artery pressure ($P=0,03$), and segmental fraction of the apical RV segment release less than 65 %, as a sign

of right ventricular dysfunction ($P=0.01$). The bleedings occurred in 11.1 % of patients during anticoagulant therapy. Among them, there were significantly more patients with arterial hypertension ($P=0.03$). In addition, the risk of bleeding is associated with use of drugs, such as streptokinase ($P=0.03$) and warfarin ($P=0.03$).

Conclusions. VTE reoccurred in 6.7 % (bleeding – 11.1 %) of patients with pulmonary embolism during anticoagulant therapy during 4.2 ± 1.9 months after discharge from hospital. In patients with PE, VTE reoccurrence (regression analysis) is due to the presence of factors (39.6 % ($P<0.05$)), such as femoral vein thrombosis (according to VDU), atrial fibrillation, varicose veins, earlier PE episodes; the value of segmental fraction of the apical RV segment release is less than 65 % based on 2D STE. According to regression analysis, the risk of bleeding occurrence is related to the presence of arterial hypertension (8.2 %, $P=0.007$), the use of warfarin (8.5 %, $P=0.007$) and streptokinase (7.9 %, $P=0.01$).

Key words: pulmonary embolism, treatment, long-term prognosis.

УДК 616.12-008.331.1+616.124.2+616.124.3+616.12-007.61]-073.48

Вивчення функції правого шлуночка в пацієнтів з гіпертонічною хворобою методом спекл-трекінг ехокардіографії

О.Г. Несукай, Й.Й. Гіреш

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

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) серед хвороб системи кровообігу в дорослих (віком 18 років і старших) в Україні становить 10,5 млн хворих (32,2 %) [7]. Відомо, що найбільш раннім маркером доклінічних порушень скоротливої функції та релаксації лівого шлуночка (ЛШ) є зміни повздожньої деформації міокарда, які виявляються першими порівняно зі змінами циркулярної та радіальної деформації і корелюють зі ступенем вираження гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) [3, 4, 10, 15]. Згідно з нашими даними, у хворих на ГХ при збереженій фракції викиду ЛШ вже в групі з легкою ГЛШ виявлялося порушення скоротливої функції в повздожньому напрямку, яке поглиблювалося зі збільшенням ступеня ГЛШ та циркулярної складової деформації у групах з вираженою ГЛШ та помірною ГЛШ [6]. Однак залишається недостатньо вивченим стан правого шлуночка (ПШ) при ГХ.

За допомогою ехокардіографічного обстеження можна оцінити не лише структуру правих відділів серця, а й дослідити функціональні показники роботи ПШ, зокрема спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ) може допомогти в діагностиці ранньої систолічної і діастолічної дисфункції лівих та правих відділів серця при ГХ зі збереженою фракцією викиду ЛШ.

Мета роботи – дослідити особливості структурно-функціонального стану правого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня за допомогою

оцінювання змін повздожньої деформації міокарда правого шлуночка.

Матеріал і методи

Обстежено 64 хворих (54 % жінок) на ГХ II стадії віком у середньому ($55,7 \pm 1,1$) року, що перебували на лікуванні та обстеженні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з 2015 до 2017 р. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій з лікування артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів [7, 8].

Пацієнти підписували інформовану згоду і проходили клінічно-лабораторне обстеження. Усім хворим на ультразвуковому сканері Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Японія) проведено ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, а також СТЕ.

Визначали поперечний та повздожній розміри ПШ. Систолічну функцію ПШ оцінювали за допомогою швидкості руху кільця тристулкового клапана (ТК) у режимі тканинної доплерографії [5, 11]. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії з подальшим розрахунком індексу маси міокарда ЛШ [14].

Для аналізу показників деформації та швидкості деформації використовували пакет про-

грамного забезпечення Wall Motion Tracking. Після отримання якісного зображення в проводили запис трьох послідовних серцевих циклів. Після установки відеокліпу в кінцеводіастиольну фазу проводили трасування ендокарда справа наліво, починаючи з кільця ТК. У результаті відстежування зміщення спеклів від діастоли до систоли міокарда отримували криві деформації та швидкості деформації. Сегменти з неякісною візуалізацією вилучали з подальшої обробки.

Для визначення повздовжньої глобальної систолическої деформації (ПГСД) ПШ та її швидкості (ШПГСД) проводили запис відеопетель з чотирикамерної позиції з верхівкового доступу (рисунк, див. кольорову вкладку на с. 91). Для оцінювання діастолічної функції ЛШ визначали ранню діастолічну швидкість деформації лівого шлуночка (РДШДЛШ) [9, 16]. Розраховували відношення Е/РДШДЛШ, щоб оцінити тиск наповнення ЛШ.

Залежно від ступеня ГЛШ було сформовано чотири групи: в 1-шу увійшло 17 хворих (59 % жінок) без ГЛШ віком у середньому ($53,1 \pm 2,5$) року; в 2-гу – 17 хворих (53 % жінок) з легкою ГЛШ (індекс маси міокарда ЛШ $96-108$ г/м² у жінок та $116-131$ г/м² у чоловіків) віком у середньому ($54,5 \pm 1,9$) року; в 3-тю – 15 хворих (61 % жінок) з помірною ГЛШ ($109-121$ г/м² у жінок та $132-148$ г/м² у чоловіків) віком у середньому ($57,4 \pm 2,4$) року; в 4-ту – 15 хворих (61 % чоловіків) з вираженою ГЛШ (≥ 122 г/м² у жінок та ≥ 149 г/м² у чоловіків) віком у середньому ($59,0 \pm 1,6$) року.

Додатково пацієнти з ГЛШ були розділені залежно від дилатації лівого передсердя (ЛП) на групу А – 21 хворий без дилатації ЛП (індекс об'єму ЛП – ($27,8 \pm 1,6$) мл/м²), та групу Б – 26 хворих з дилатацією ЛП (індекс об'єму ЛП – ($38,4 \pm 1,1$) мл/м²). Групою порівняння була 1-ша група без ГЛШ та без дилатації ЛП (індекс об'єму ЛП становив ($26,3 \pm 0,7$) мл/м²).

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

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану ПШ виявив статистично

значущі більші величини поперечного та повздовжнього розміру ПШ у хворих з вираженою ГЛШ порівняно з групою без ГЛШ (табл. 1). При оцінці швидкості руху кільця ТК величина показника була статистично значущо меншою в 4-й групі порівняно з такою в 1-й, 2-й, 3-й групі в середньому відповідно на 14, 13 та 14 %, що вказує на порушення геометрії скорочення ПШ у пацієнтів з вираженою ГЛШ. Між 1-ю, 2-ю та 3-ю групами статистично значущої різниці не виявлено. Однак тканинна доплерографія має низку обмежень, серед яких – велика залежність від кута між променем та напрямком руху кільця ТК.

Проблему обмеження можливостей тканинної міокардіальної доплерографії було розв'язано з появою нового методу оцінювання деформації та швидкості деформації міокарда – СТЕ. При аналізі деформаційних процесів міокарда ПШ виявлено зміни повздовжньої деформації вже в групі з легкою ГЛШ. Так, середня величина ПГСД ПШ у хворих 2-ї групи була статистично значущо (на 15 %) меншою порівняно з такою в пацієнтів 1-ї групи. Наявність вираженої ГЛШ асоціювалася із ще більш вираженим порушенням повздовжньої складової деформації міокарда ПШ, про що свідчила статистично значущо менша величина ПГСД ПШ у хворих 4-ї групи порівняно з такою в пацієнтів 3-ї, 2-ї та 1-ї груп у середньому відповідно на 16, 23, та 34 %.

Подібні зміни зареєстровано і при аналізі показника ШПГСД ПШ. Так, середня величина ШПГСД ПШ у хворих 2-ї та 3-ї груп була статистично значущо меншою порівняно з такою в пацієнтів 1-ї групи відповідно на 20 та 19 %, а в 4-й групі цей показник був меншим порівняно з таким у 3-й, 2-й та 1-й групах у середньому відповідно на 17, 16, та 32 %.

Таким чином, оцінюючи скоротливу функцію ПШ за допомогою СТЕ, зафіксували статистично значущі менші величини ПГСД ПШ та ШПГСД ПШ вже в групі з легкою ГЛШ порівняно з визначенням швидкості руху кільця ТК, що дозволяє виявити зміни на пізніших етапах структурно-функціональної перебудови ПШ. У літературних джерелах автори для оцінювання скоротливої функції ПШ у пацієнтів з ГХ використовували методику СТЕ та оцінювали деформацію і швидкість деформації ПШ у чотирикамерній апікальній позиції у 30 хворих з ГЛШ [17]. За результатами їх дослідження, при ГЛШ відзначено погіршення як систолическої, так і діастолічної функції ПШ. О.С. Барабаш та Ю.А. Іванів виявили зни-

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану правого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу з різним ступенем гіпертрофії лівого шлуночка

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Поперечний розмір ПШ, см	3,68±0,07	3,80±0,05	3,81±0,08	3,95±0,05*
Повздовжній розмір ПШ, см	6,29±0,09	6,40±0,12	6,34±0,07	6,53±0,11*
ШРКТК, см/с	14,1±0,4	13,9±0,5	14,0±0,3	12,1±0,6**Δ [○]
ПГСД ПШ, %	19,7±0,9	16,8±0,4*	15,3±0,8**	12,9±0,5**Δ [○]
ШПГСД ПШ, с ⁻¹	1,02±0,06	0,82±0,03*	0,83±0,03*	0,69±0,05**Δ [○]

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 2-ї групи: Δ P<0,05; ΔΔ P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 3-ї групи: ○ P<0,05; ○○ P<0,01. ШРКТК – швидкість руху кільця тристулкового клапана.

Таблиця 2

Показники деформації правого шлуночка залежно від наявності дилатації лівого передсердя

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	А	Б
ШРКТК, см/с	13,7±0,4	12,7±0,4**Δ
ПГСД ПШ, %	16,1±0,6**	14,5±0,5**Δ
ШПГСД ПШ, с ⁻¹	0,81±0,03**	0,74±0,03**Δ

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих 1-ї групи (див. табл. 1): * P<0,05; ** P<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих групи А: Δ P<0,05.

ження повздовжньої кінетики міокарда в пацієнтів з ГХ та ГЛШ, використовуючи тканинну доплерографію [2].

Також нами проаналізовано показники скоротливої функції ПШ у хворих з ГЛШ за наявності дилатації ЛП (табл. 2). При визначенні швидкості руху кільця ТК за допомогою тканинної доплерографії виявлено найменші величини цього показника в групі з дилатацією ЛП: у групі Б цей показник був меншим порівняно з групою А на 7 %, а порівняно з 1-ю групою – на 10 %. Однак у групах без дилатації ЛП статистично значущої різниці не зареєстровано.

За допомогою STE виявлено найменші показники деформації ПШ у групі з дилатацією ЛП. Також статистично значуще меншими були показники деформації ПШ у групах пацієнтів з ГЛШ порівняно з групою без ГЛШ. Так, у групі Б статистично значуще меншими були показники ПГСД ПШ та її швидкості порівняно з групою А – відповідно на 10 та 9 %. У 1-й групі порівняно з групами Б та А показник ПГСД ПШ був статистично значуще більшим – відповідно на 26 та 18 %, а показник ШПГСД ПШ – відповідно на 27 та 21 %.

Таким чином, оцінюючи геометрію скорочення ПШ залежно від наявності дилатації ЛП,

виявили більш глибоке порушення скоротливої функції ПШ у хворих з ГЛШ та дилатацією ЛП за допомогою як тканинної доплерографії, так і STE. Однак за допомогою STE додатково встановлено зниження показників деформації в групі пацієнтів з ГЛШ без дилатації ЛП порівняно з групою без ГЛШ.

Порушення скоротливої функції ПШ можна пояснити тим, що дилатація ЛП при ГХ та наявності ГЛШ виникає внаслідок прогресування діастолічної дисфункції та асоційованого з нею підвищеного тиску наповнення ЛШ, що своєю чергою впливає на скоротливу функцію ПШ.

Також проаналізували наявність гендерних відмінностей функції ПШ у хворих на ГХ. Так, у чоловіків з ГЛШ показник ПГСД ПШ становив (15,1±0,5) %, а ШПГСД ПШ – (0,77±0,03) с⁻¹, що було зіставним з показниками у жінок – відповідно (15,3±0,6) % та (0,80±0,04) с⁻¹. Подібні зміни відзначено і при порівнянні показників у чоловіків і жінок окремо в кожній групі. Таким чином, гендерних особливостей скоротливої функції ПШ у хворих на ГХ не виявлено.

При оцінюванні діастолічної функції ЛШ за допомогою STE зареєстровано статистично значуще меншу величину показника РДШДЛШ у 2-й, 3-й та 4-й групах (відповідно (0,83±0,05), (0,69±0,05) та (0,56±0,05) с⁻¹) порівняно з таким у 1-й групі ((1,07±0,06) с⁻¹) – у середньому на 22, 35 та 48 % відповідно [6]. А при порівнянні цього показника у пацієнтів 3-ї та 4-ї груп виявлено статистично значуще меншу величину при вираженій ГЛШ на 19 %. Отримані результати свідчать, що STE є чутливим методом для виявлення та оцінювання тяжкості діастолічної дисфункції.

При дослідженні тиску наповнення ЛШ за допомогою визначення відношення Е/РДШДЛШ статистично значущу різницю показника відзна-

Таблиця 3

Кореляційний взаємозв'язок деформації та швидкості деформації правого шлуночка з показниками діастолічної функції лівого шлуночка

Показник	1-ша група		2-га група		3-тя група		4-та група	
	ПГСД ПШ	ШПГСД ПШ	ПГСД ПШ	ШПГСД ПШ	ПГСД ПШ	ШПГСД ПШ	ПГСД ПШ	ШПГСД ПШ
РДШДЛШ, с ⁻¹	r=0,18 P=0,51	r=0,06 P=0,83	r=0,06 P=0,81	r=0,42 P=0,09	r=0,21 P=0,22	r=0,38 P=0,47	r=0,70 P=0,02	r=0,39 P=0,05
Е/РДШДЛШ	r=-0,13 P=0,65	r=-0,05 P=0,87	r=-0,18 P=0,48	r=-0,12 P=0,67	r=-0,31 P=0,35	r=-0,33 P=0,36	r=-0,62 P=0,04	r=-0,37 P=0,06

чено вже у хворих 2-ї групи, у яких він був у середньому на 16 % більший, ніж у пацієнтів 1-ї групи (відповідно $86,3 \pm 5,6$ та $72,8 \pm 4,1$), а найбільш високим показник Е/РДШДЛШ був у хворих 3-ї та 4-ї груп (відповідно $92,5 \pm 8,5$ та $109,9 \pm 5,4$). Таким чином, СТЕ є чутливим методом виявлення та оцінювання тиску наповнення ЛШ, за допомогою якого нами зареєстровано вищий тиск наповнення ЛШ вже при легкій ГЛШ.

Проведено кореляційний аналіз між показниками діастолічної функції ЛШ та деформації ПШ. При аналізі взаємозв'язку ПГСД ПШ та її швидкості з РДШДЛШ виявлено статистично значущий прямий кореляційний зв'язок у пацієнтів 4-ї групи (відповідно $r=0,70$; $P=0,02$ та $r=0,39$; $P=0,05$; табл. 3). Також зареєстровано статистично значущий зворотний кореляційний зв'язок між ПГСД ПШ та Е/РДШДЛШ, за допомогою якого оцінювали тиск наповнення ЛШ (ПГСД ПШ $r=-0,62$, $P=0,04$).

Прямий кореляційний зв'язок деформації ПШ з РДШДЛШ та зворотний кореляційний зв'язок з Е/РДШДЛШ у групі з вираженою гіпертрофією ЛШ можна пояснити тим, що ГЛШ призводить до діастолічної дисфункції ЛШ та відповідно до підвищеного тиску наповнення ЛШ, що впливає на скоротливу функцію ПШ. S. Kothari та S. Ramakrishnan розглядали зміни показників деформації ПШ як адаптацію ПШ до навантаження [13]. Взаємодію між ЛШ та ПШ при ГХ К. Hristova та співавтори розцінювали як ранні субклінічні вияви дисфункції ПШ [12].

Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою і легкою гіпертрофією лівого шлуночка виявлено порушення геометрії скорочення ПШ, про що свідчили менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації правого шлуночка та її швидкості відповідно на 15 та 20 % порівняно з такими у хворих без гіпертрофії лівого шлуночка.

2. У хворих з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка відзначено більш виражене порушення скоротливої функції правого шлуночка, про що свідчили менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації правого шлуночка та її швидкості відповідно на 16 та 17 % порівняно з такими при помірній гіпертрофії лівого шлуночка.

3. У хворих з гіпертрофією лівого шлуночка та дилатацією лівого передсердя виявлено більш глибоке порушення геометрії скорочення правого шлуночка, ніж у пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка без дилатації лівого передсердя, про що свідчили статистично значуще менші величини повздовжньої глобальної систолічної деформації правого шлуночка та її швидкості відповідно на 10 та 9 %.

4. Наявність гіпертрофії та асоційованої з нею діастолічної дисфункції і підвищеного тиску наповнення лівого шлуночка впливає на геометрію скорочення правого шлуночка, про що свідчать виявлені кореляційні зв'язки між деформацією правого шлуночка та порушенням діастолічної функції лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту, формулювання висновків – О.Н.; збір матеріалу, опрацювання літературних джерел, узагальнення результатів, написання тексту – Й.Г.

Література

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб: ДиаСофт, 2002. – 608 с.
2. Барабаш О.С., Іванів Ю.А. Структурно-функціональні зміни правих камер серця при гіпертонічній хворобі // Серце і судини. – 2015. – № 2. – С. 74–80.
3. Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Новые возможности в оценке структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни // Здоров'я України. – 2013. – № 1. – С. 24–25.
4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін.

Особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 5. – С. 44–49.

5. Костылев М.В., Матяшук А.С., Чехмыза Я.С. Рекомендации рабочей группы Европейской ассоциации по визуализации сердечно-сосудистой системы, Американского общества эхокардиографии и производителей оборудования по стандартизации изображений деформации с использованием методики двумерной спекл-трекинг эхокардиографии // Серце і судини. – 2015. – № 3. – С. 37–48.

6. Несукай О.Г., Гіреш Й.Й. Оцінювання функції лівих відділів серця методом спекл-трекинг ехокардіографії в пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 6. – С. 76–81.

7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – С. 59–63.

8. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.

9. Flachskampf F.A., Tor Biering-Sørensen et al. Cardiac imaging to evaluate left ventricular diastolic function // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1071–1093.

10. Goebel B., Gjesdal O., Kottke D. Regional and global myocardial function in patients with hypertensive heart disease: a

two-dimensional ultrasound speckle tracking study // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 991–992.

11. Haddad F., Hunt S.A., Rosenthal D.N. et al. Right ventricular function in cardiovascular disease. Part I // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1436–1448.

12. Hristova K., Katova T. Left ventricle/right ventricle interaction in patients with arterial hypertension // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (Suppl. 1).

13. Kothari S., Ramakrishnan S. Tracking the right ventricle // J. Amer. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 4. – P. 138–140.

14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.

15. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 1138–1144.

16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.

17. Ogawa E., Dohi K., Onishi K. Impaired right ventricular contraction and relaxation in patients with left ventricular hypertrophy and preserved left ventricular ejection fraction quantified by speckle-tracking strain and strain rate imaging // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 939.

Надійшла 25.09.2017 р.

Оценка функции правого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью методом спекл-трекинг эхокардиографии

Е.Г. Несукай, Й.Й. Гіреш

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

Цель работы – исследовать особенности структурно-функционального состояния правого желудочка (ПЖ) у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) разной степени с помощью оценки изменений продольной деформации миокарда ПЖ.

Материал и методы. Обследовано 64 больных (54 % женщин) гипертонической болезнью II стадии в возрасте в среднем (55,7±1,1) года. Сформированы группы: в 1-ю вошли 17 больных (59 % женщин) без ГЛЖ; во 2-ю – 17 больных (53 % женщин) с легкой ГЛЖ; в 3-ю – 15 больных (61 % женщин) с умеренной ГЛЖ, в 4-ю – 15 больных (61 % мужчин) с выраженной ГЛЖ. Дополнительно пациенты с ГЛЖ были распределены в зависимости от дилатации левого предсердия (ЛП) на группу А – 21 больной без дилатации ЛП, и группу Б – 26 больных с дилатацией ЛП. Проводили эхокардиографию в М и В-режимах, в режимах импульсно-волновой и тканевой доплерографии, спекл-трекинг эхокардиографию. Анализировали продольную глобальную систолическую деформацию (ПГСД) ПЖ и ее скорость (СПГСД), раннюю диастолическую скорость деформации ЛЖ (РДСДЛЖ). Рассчитывали отношение Е/РДСДЛЖ для оценки давления наполнения ЛЖ.

Результаты. Выявлено снижение сократительной функции ПЖ с помощью показателей ПГСД ПЖ и СПГСД ПЖ уже в группе с легкой ГЛЖ, которое усугублялось с увеличением степени ГЛЖ. Так, средняя величина ПГСД ПЖ во 2-й группе составила (16,8±0,4) % и была статистически значимо меньше на 15 % по сравнению с таковой в 1-й группе ((19,7±0,9) %). Величина СПГСД ПЖ во 2-й ((0,82±0,03) с⁻¹) и 3-й ((0,83±0,03) с⁻¹) группах была статистически значимо меньше по сравнению с таковой в 1-й ((1,02±0,06) с⁻¹) группе на 20 и 19 % соответственно. При дилатации ЛП выявлено более глубокое нарушение сократительной функции ПЖ по сравнению с таковым у пациентов без дилатации ЛП. Так, в группе Б статистически значимо меньше были показатели ПГСД ПЖ и ее скорости по сравнению группой А на 10 и 9 % соответственно.

Выводы. Нарушение сократительной функции ПЖ можно объяснить тем, что дилатация ЛП при гипертонической болезни возникает вследствие прогрессирования диастолической дисфункции и ассоциированного с ней повышенного давления наполнения ЛЖ, что в свою очередь влияет на сократительную функцию ПЖ. В группе с выраженной ГЛЖ выявлена прямая корреляционная связь показателей деформации ПЖ с РДСДЛЖ, и обратная корреляционная связь ПГСД ПЖ с Е/РДСДЛЖ, что также подтверждает влияние диастолической функции ЛЖ на геометрию сокращения ПЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, спекл-трекинг эхокардиография, правый желудочек.

Evaluation of the right ventricular function in patients with arterial hypertension using speckle-tracking echocardiography

E.G. Nesukay, I.I. Giresh

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

The aim – to study structural and functional state of the right ventricle in patients with essential hypertension and different levels of left ventricular hypertrophy (LVH) on the basis of longitudinal right ventricular myocardium strain assessment.

Material and methods. The study involved 64 patients with arterial hypertension, average age (55.7 ± 1.1) years. The first group consisted of 17 patients without LVH, the second group included 17 patients with mild LVH, the third group included 15 patients with moderate LVH, and the fourth group consisted of 15 patients with severe LVH. Additionally, patients with LVH were distributed according to the dilatation of the left atrium (LA) into group A – 21 patients without dilatation of the LA, and group B – 26 patients with dilated LA. In all patients we performed echocardiography and speckle tracking echocardiography with analysis of longitudinal global systolic strain of the right ventricular (RV LGSS), and its rate (RV LGSSR) and early diastolic strain rate (SR) of LV (EDSRLV). We calculated E/EDSR ratio for the assessment of LV filling pressure.

Results. Decrease of RV contractile function that was characterized by RV LGSS and RV LGSSR was observed even in patients with mild hypertrophy, being more prominent along with increase of the hypertrophy level. Average RV LGSS in group 2 was 16.8 ± 0.4 % which appeared less compared to group 1 (19.7 ± 0.9 %). RV LGSSR in group 2 (0.82 ± 0.03 s⁻¹) and group 3 (0.83 ± 0.03 s⁻¹) indices were less compared to group 1 (1.02 ± 0.06 s⁻¹). In patients with dilated LA we found decreased contractile function of RV compared to the patients without LA dilatation. RV LGSS and RV LGSSR in group B were less compared to group A.

Conclusion. Impaired RV contractility can be explained by the fact that LA dilation in arterial hypertension occurs due to diastolic dysfunction progression which in turn, influences the RV contractile function. In group with severe LVH we detected direct correlation between indicators of RV deformation and EDSRLV, as also inverse correlation between RV LGSS and E/EDSRLV, confirming influence of LV diastolic function on RV contractility.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, speckle-tracking echocardiography, right ventricle.

УДК 616.127.005.4-036-055-073-085

Диагностические тесты при подозрении на ишемическую болезнь сердца у женщин. Роль метода определения коронарного кальция (клинические случаи)

В.В. Бугаенко, И.П. Голикова, М.П. Слободяник

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска

Кальцификация венечных артерий (КВА) является неотъемлемой частью атеросклеротического процесса. Включения кальция обнаруживают, практически, исключительно в пораженных атеросклерозом артериях и крайне редко в интактных сосудах. Небольшое количество коронарного кальция можно обнаружить уже на ранних стадиях атеросклеротического процесса, однако его наличие наиболее характерно для сформировавшихся бляшек [4].

В ряде популяционных исследований показано, что кальцификация как предиктор коронарного риска у бессимптомных пациентов имеет более важное значение, чем традиционные факторы риска (ФР). В исследовании MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) при наблюдении в течение 5 лет за 6814 пациентами в 209 случаях отмечено развитие коронарных событий, тогда как дислипидемию наблюдали только в 33 % случаев [5].

Сосудистая кальцификация особенно выражена у лиц с сахарным диабетом и при конечной стадии почечной недостаточности. Атеросклеротическая бляшка с узлами кальциевых депозитов или микрокальцификацией тонкой фиброзной капсулы более подвержены разрушению, что ведет к быстрому ее прогрессированию или к развитию инфаркта миокарда (ИМ). Таким образом, исходя из результатов исследования MESA, можно заключить, что у бессимптомных пациентов прогностическая

значимость КВА выше, чем значимость клинических ФР.

В настоящее время выполняют количественный подсчет коронарного кальция. Методика основана на определении коэффициента ослабления рентгеновского излучения, который выражается в единицах Хаунсфилда. В зависимости от значения индекса КВА (индекс Агатстона) пациенты могут быть разделены на группы: минимальная кальцификация (индекс Агатстона < 10); умеренная (11–99); повышенная (100–400); распространенная (> 400).

Значение индекса Агатстона < 100 ассоциируется с низкой (менее 3 %) вероятностью выявления значимого стенозирования венечных артерий при проведении коронароангиографии (КАГ) [2]. Чувствительность определения коронарного кальция для гемодинамически значимого атеросклероза венечных артерий очень высока (95–98 %).

Метаанализ 6 исследований, включавший 27 662 пациентов, свидетельствовал о возрастании риска возникновения сердечно-сосудистых событий в 4 раза на протяжении 3–5 лет наблюдения у бессимптомных пациентов при наличии КВА. Среди 6722 лиц без симптомов ишемической болезни сердца (ИБС) риск развития сердечно-сосудистых событий составил 7,7 при интенсивности кальцификации 101–300 баллов и 9,7 – свыше 300 баллов. Также и риск летального исхода от всех причин среди

Таблиця

Алгоритм оцінки по Lloyd – Jones / Framingham

Фактори ризику	Малый	Умеренный	Значительный
Холестерин, мг/дл	180–199	200–239	> 240
САД, мм рт. ст.	120–139	140–159	> 160
Курение	0	0	+++
Сахарный диабет	0	0	+++

Примечание. САД – систолическое артериальное давление.

10 377 бессимптомных пациентов составил 1,64; 1,74; 2,54; 4,03 при интенсивности кальцификации 11–100; 100–400; 400–1000 и свыше 1000 баллов соответственно, по сравнению с лицами, у которых интенсивность кальцификации не превышала 10 баллов. На основании этих данных сделано заключение, что суммарный объем кальцификатов и неравномерность поверхности атеросклеротической бляшки имеют самостоятельное значение в оценке риска дестабилизации бляшки с последующим влиянием на клиническое течение ИБС [3].

Несмотря на то, что отмечается положительная корреляция между количеством коронарного кальция и степенью сужения просвета артерии, эта зависимость носит нелинейный характер.

Для классификации риска развития тяжелых проявлений ИБС, ИМ, коронарной смерти применяется Фремингемский алгоритм оценки риска (NCEP, 2002). Для определения риска возникновения смерти в результате ИБС применяют алгоритм SCORE.

Также используют алгоритм PROCAM, который близок к Фремингемскому, за исключением того, что он откорректирован для европейской популяции (таблица).

В исследовании HNR (Heinz Nixdorf Recall study) определяли влияние учета выраженности КВА на прогнозирование сердечно-сосудистого риска по сравнению с традиционными ФР у лиц с субклиническим атеросклерозом. 4129 участников в возрасте 45–75 лет были распределены на категории низкого (менее 10%), промежуточного (10–20%) и высокого (более 20%) риска согласно Фремингемской шкале риска и алгоритму ATP III (National Cholesterol Education Program Adult treatment Panel). На протяжении 5 лет наблюдения кумулятивный риск коронарной смерти и нефатального ИМ отмечен в 2,3% случаев. Отсутствие кальцификации свидетельствовало о благоприятном прогнозе с риском

около 0,16% в год. Тогда как возрастание уровня КВА сочеталось с увеличением кумулятивного риска, и при высокой степени КВА риск возрастал до 8,7%, что совпадало с показателями в группе с высоким риском Фремингемской балльной оценки. Но при этом отмечено, что лица с высоким риском, но с малой выраженностью КВА характеризовались более благоприятным прогнозом [6].

При нулевой кальцификации у бессимптомных пациентов ежегодная частота коронарных явлений составила 0,12%, а 10-летняя – 1,12%.

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

При сопоставлении результатов нагрузочных тестов у бессимптомных пациентов установлено наличие корреляционной связи с уровнем кальцификации. Положительные результаты нагрузочных тестов составляли соответственно: 1,3; 11,3 и 35,2% при выраженности кальцификации менее 1, 100–400 и более 400.

Однако в недавно опубликованном метаанализе примерно у 5% пациентов с острым коронарным синдромом, как в молодой популяции, так и у лиц старшего возраста обнаружены некальцифицированные атеросклеротические бляшки с нулевой степенью выраженности.

Исходя из приведенных данных результатов многоцентровых исследований можно сделать вывод, что определение КВА может быть использовано для дополнительной оценки риска и отдаленного прогноза при промежуточном риске, и у пациентов с умеренным, и с умеренно высоким риском [1, 4].

Учет наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить

точность диагностики атеросклероза, особенно у бессимптомных и малосимптомных пациентов.

Однако в настоящее время этот метод не является широкодоступным, и большинство врачей не знают, каким образом его результаты можно использовать при оценке риска.

Приводим два клинических случая обследования пациентов с подозрением на наличие ИБС с определением КВА. Выбор случаев обусловлен существующими сложностями при интерпретации результатов диагностических тестов у женщин в постменопаузальный период.

Клинический случай 1

Больная Ц., 55 лет. Поступила с жалобами на боли за грудиной при физической нагрузке, подъеме по лестнице на 2-й этаж. Боли проходили после приема нитроглицерина через 40 с. Болеет в течение 1 года. Боли иррадируют в левую руку, плечо, шею и возникают как в дневное, так и в ночное время.

При поступлении: артериальное давление (АД) 150/90 мм рт. ст.

Биохимический анализ крови: калий 4,46 ммоль/л, натрий 144 мкмоль/л, креатинин 86 мкмоль/л, мочевиная кислота 317 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 17 ЕД/л, глюкоза 4,9 ммоль/л.

Липидограмма: общий холестерин 6,1 ммоль/л, триглицериды 1,19 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,29 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 4,26 ммоль/л, холестерин липопротеинов очень низкой плотности 0,55 ммоль/л.

ЭКГ покоя: частота сокращений сердца (ЧСС) – 62–67 в 1 мин, RR – 0,90–0,96 с, PQ – 0,15 с', QRS – 0,08 мс, QT – 0,36 мс. Депрессия сегмента ST на 1,0–1,5 мм в отведениях V2–V6, I, aVL.

Эхокардиография: конечносистолический объем 27 мл, конечнодиастолический объем 72 мл, толщина межжелудочковой перегородки 0,9 мм, толщина задней стенки 0,9 мм. Фракция выброса – 63 %. Аортальный клапан – не изменен, градиент давления – 7,3 мм рт. ст. Клапан легочной артерии – не изменен, градиент давления – 4,2 мм рт. ст. Выявлены зоны нарушения локальной сократимости.

Суточное мониторирование ЭКГ: средняя ЧСС – 66 в 1 мин, минимальная – 49 в 1 мин, максимальная – 115 в 1 мин. Желудочковых экстрасистол – 14. Наджелудочковых – 5911. При ЧСС 101 в 1 мин (10:50) регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 2,0 мм (рис. 1).

Проведена нагрузочная проба на тредмиле: на второй ступени нагрузки при ЧСС – 128 в 1 мин и АД – 130/80 мм рт. ст. регистрируется депрессия сегмента ST более 2,0 мм в отведениях V4–V6, с болевым синдромом. Боль – 3 балла. Восстановительный период – 7 мин 4 с (рис. 2).

Пациентке проведено обследование с целью определения наличия кальцификатов в главном стволе левой венечной артерии (ЛВА), передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛВА, огибающей ветви, правой венечной артерии и задней нисходящей ветви. Кальцификатов в венечных артериях не выявлено.

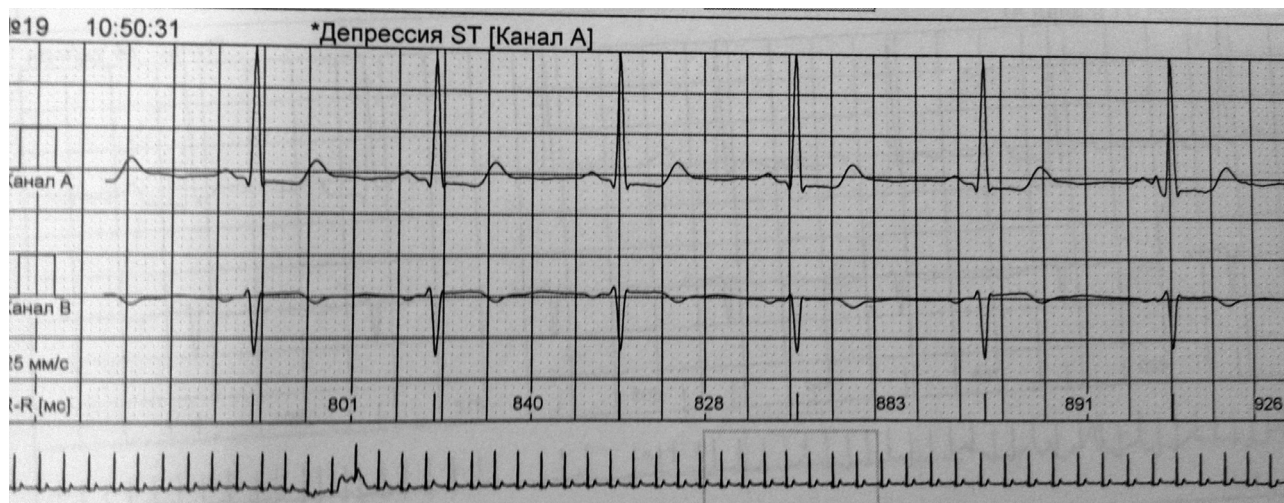


Рис. 1. Суточное мониторирование ЭКГ.

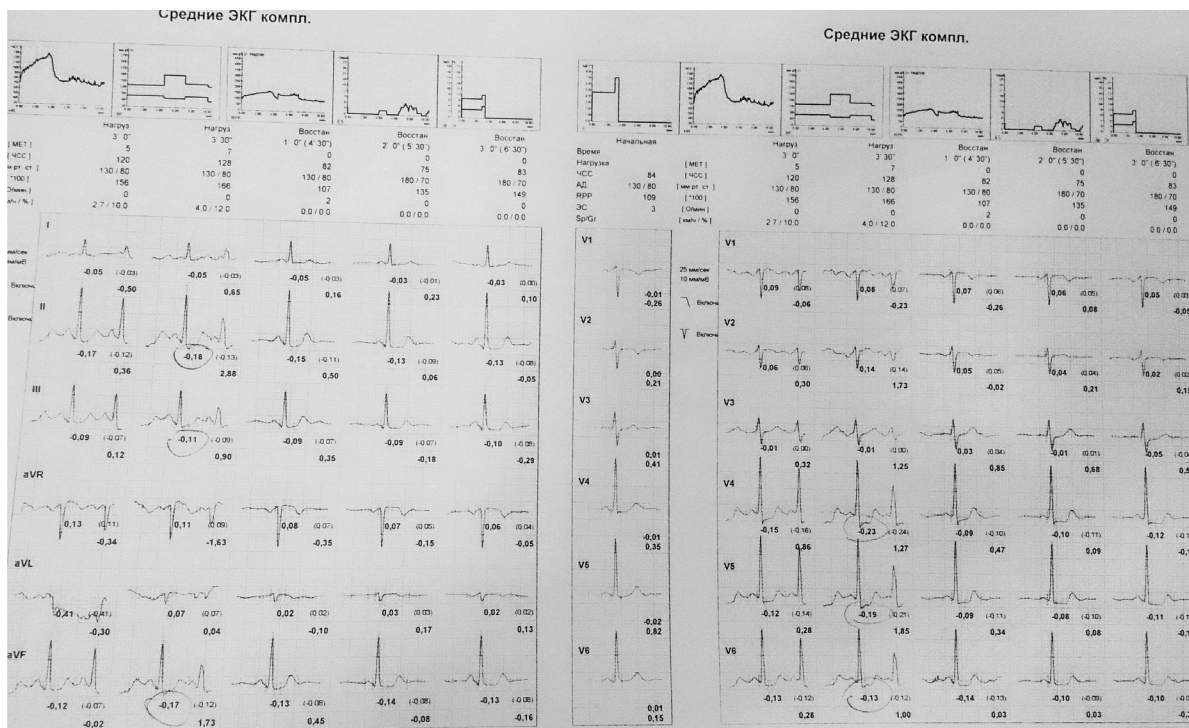


Рис. 2. Нагрузочная проба с депрессией сегмента ST более 2,0 мм в отведениях V4–V6.

Проведена КАГ. Обнаружен стеноз в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛВА более 90 %. Установлен стент с лекарственным покрытием.

Диагноз: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения III функционального класса. Стентирование ПМЖВ ЛВА. Гипертоническая болезнь II стадии, повышение АД 3-й степени, степень риска – 3. Сердечная недостаточность 0 стадии.

Назначено лечение в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 г. и стандартами Украинской ассоциации кардиологов 2010 г.

Клинический случай 2

Больная Г., 55 лет. Поступила с жалобами на одышку, слабость, перебои в работе сердца. Болеет 2–3 месяца.

При поступлении: АД 135/90 мм рт. ст.

ЭКГ: ЧСС – 62–72 в 1 мин, RR – 0,83–0,96 с, QS – 0,10 с, QT – 0,36 с. Депрессия сегмента ST на 1,0 мм в отведениях II, III, aVF.

Биохимический анализ крови: калий 4,24 ммоль/л, натрий 143 мкмоль/л, креатинин 75 мкмоль/л, мочевая кислота 297 мкмоль/л,

аспаратаминотрансфераза 47 ЕД/л, глюкоза 4,5 ммоль/л.

Липидограмма: общий холестерин 3,8 ммоль/л, триглицериды 0,71 ммоль/л, холестерин липопротеинов высокой плотности 1,64 ммоль/л, холестерин липопротеинов низкой плотности 2,91 ммоль/л, холестерин липопротеинов очень низкой плотности 0,48 ммоль/л.

Гормоны щитовидной железы: тиреотропный гормон – 1,151 мкОд/мл, тропонин 3 – 3,030 пг/мл, тропонин 4 – 0,95 нг/дл.

Эхокардиография: конечнодиастолический размер 5,25 см, конечносистолический размер 2,7 см, конечносистолический объем 32 мл, конечнодиастолический объем 70 мл, толщина межжелудочковой перегородки 1,15 мм, толщина задней стенки левого желудочка 1,0 мм. Фракция выброса – 52 %, левое предсердие – 3,83 см. Сегментарная сократимость не нарушена.

Суточный мониторинг ЭКГ: средняя ЧСС – 61 в 1 мин, минимальная – 32 в 1 мин, максимальная – 91 в 1 мин. Зарегистрировано 446 желудочковых и 25 932 наджелудочковые

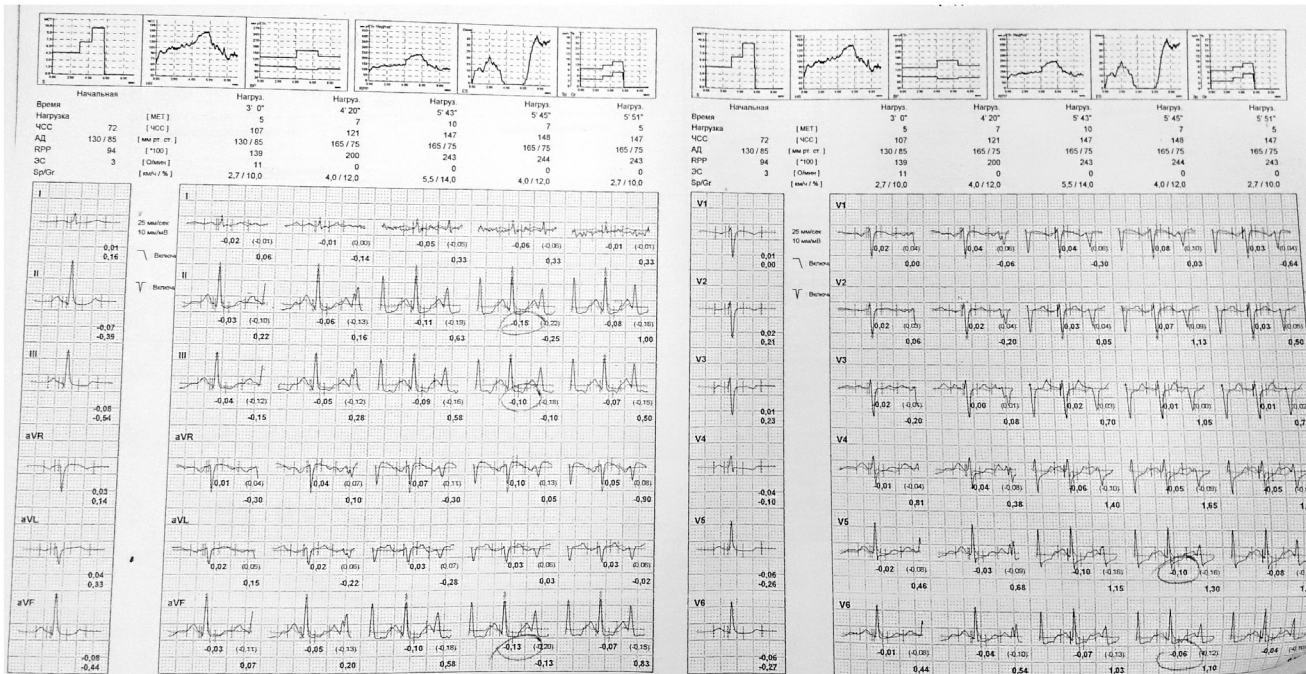


Рис. 3. Нагрузочная проба с депрессией сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, aVF, V5–V6.

экстрасистолы. Депрессий сегмента ST не выявлено.

Нагрузочная проба на тредмиле (без препаратов): выполнила 5 ступеней нагрузки, продолжительностью 5 мин 51 с. На последней ступени нагрузки ЧСС – 147 в 1 мин, АД – 165/75 мм рт. ст., регистрируется безболевая депрессия сегмента ST до 1,5 мм в отведениях II, III, aVF, V5–V6. Боль – 0 баллов. Восстановительный период – 5 мин (рис. 3).

Через 24 ч проведена повторная нагрузочная проба на тредмиле (на фоне приема соталола). В начале пробы: ЧСС – 73 в 1 мин, АД – 110/70 мм рт. ст. Больная выполнила три ступени нагрузки, 3 мин. Достигла ЧСС – 131 в 1 мин, АД – 155/85 мм рт. ст. Болевой синдром отсутствовал. На ЭКГ – безболевая косонисходящая депрессия сегмента ST более 1,5 мм в отведениях II, III, aVF, V5–V6.

При определении кальцификатов – кальций в венечных артериях не определяется.

Пациентке проведена КАГ, по результатам которой изменений в венечных артериях не выявлено.

Учитывая данные КАГ, результаты проб с физической нагрузкой были расценены как ложноположительные.

Диагноз: миокардиофиброз. Коронарные артерии интактны. Пароксизмальна форма

фибрилляции предсердий. Редкая желудочковая экстрасистолическая аритмия. Сердечная недостаточность 0 стадии. Хронический холецистопанкреатит. Остеохондроз позвоночника с корешковым синдромом.

Обсуждение

Приведенные клинические случаи с результатами эхокардиографии, определения коронарного кальция и положительными результатами тестов с дозированной физической нагрузкой демонстрируют особенности и сложности при постановке диагноза ИБС у женщин в постменопаузальный период. Только проведение диагностической КАГ позволило в первом случае подтвердить, а во втором случае – исключить наличие атеросклеротических поражений в венечных артериях.

Многочисленные исследования показали диагностическую значимость индекса коронарного кальция (худший прогноз и увеличение сердечно-сосудистых осложнений при увеличении данного показателя), и можно предположить, что степень кальцификации венечных артерий выступает маркером выраженного атеросклеротического поражения венечных сосудов [2]. Однако в приведенном клиническом случае 1 показано наличие у пациентки атеросклеротической бляшки со стенозирова-

нием до 90 % ПМЖВ ЛВА, но при этом коронарный кальций по SCORE был равен нулю.

В настоящее время уже имеется более 2,5 тыс. публикаций по определению КВА у малосимптомных и бессимптомных пациентов, однако этот метод еще недостаточно широко применяют в клинической практике. До сих пор считается, что нет убедительных доказательств для рутинного проведения подобных исследований. Однако определение КВА может помочь при выборе тактики (инвазивная или неинвазивная стратегия) ведения пациентов с острым коронарным синдромом, особенно у женщин, учитывая анатомические особенности развития венечных артерий у них.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект работы – В.Б., сбор и анализ материала – И.Г., М.С.; написание статьи – В.Б.

Литература

1. Лутай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца, стратификация риска // Укр. кардиол. журн.– 2014.– № 6.– С. 92–101.
2. Agatston A., Janowitz W., Hildner F. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Am. Coll. Cardiol.– 1990.– Vol. 15 (4).– P. 827–832.
3. Alexopoulos N., Raggi P. Calcium in atherosclerosis // Nature Rev.– 2009.–Vol. 6.– P. 681–688.
4. Dweck M.R., Khaw J.H., Sng G. K et al. Aortic stenosis, atherosclerosis and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (21).– P. 1567–1574.
5. Polonsky T.S., Mc Clelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // JAMA.– 2010.– Vol. 303.– P. 1610–1616.
6. Mahabadi A.A., Möhlenkamp S., Moebus S. et al. Heinz Nixdorf Investigator group. The Heinz Nixdorf Recall study and its potential impact on the adoption of atherosclerosis imaging in European primary prevention guidelines // Curr. Atheroscler. Rep.– 2011.– Vol. 13.– P. 367–372.

Надійшла 19.04.2016 р.

Діагностичні тести при підозрі на ішемічну хворобу серця в жінок. Роль методу визначення коронарного кальцію (клінічні випадки)

В.В. Бугаєнко, І.П. Голикова, М.П. Слободяник

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

У статті представлено два клінічних випадки діагностики ішемічної хвороби серця в жінок віком 55 років з використанням різних методів: велоергометрії або тредміл-тесту, стрес-ехокардіографії, добового моніторингу електрокардіограми, мультиспіральної комп'ютерної томографії з визначенням коронарного кальцію. Описано особливості оцінювання даних, отриманих у результаті проведення діагностичних тестів. Висвітлено підходи до стратифікації серцево-судинного ризику в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, чинники ризику.

Diagnostic tests in suspicion of the coronary artery disease in women. The role of the coronary calcium determination (clinical cases)

V.V. Bugayenko, I.P. Golikova, M.P. Slobodanyk

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

This study demonstrates some limitations in assessing of diagnostic tests: bicycle ergometry, treadmill test, stress echocardiography, daily ECG monitoring, as well as multispiral CT with determination of coronary calcium that makes possible to confirm or exclude coronary artery disease in women. Two clinical cases are presented. The data on stratification of cardiovascular risk are included.

Key words: coronary artery disease in women, risk factors.

УДК 616.12+615.22

Фармакогенетическое тестирование для персонализации дозирования варфарином

А.А. Мельник

Специализированный медицинский центр «Оптима-фарм», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: варфарин, фармакогенетическое тестирование, CYP2C9, VKORC1

В настоящее время широко назначаемым антикоагулянтом непрямого действия является варфарин, который начали применять в медицинской практике еще с середины прошлого века у пациентов с анамнезом артериального и венозного тромбоза, фибрилляцией предсердий, тромбоэмболией при протезировании сердечных клапанов, и др. С тех пор варфарин стал одним из наиболее широко назначаемых антикоагулянтов в мире, а в США он занимает сегодня 11-е место среди наиболее часто применяемых лекарственных средств (ЛС). Подбор дозы варфарина осуществляется на основе значений такого показателя системы свертываемости крови, как международное нормализованное отношение (МНО).

Несмотря на всю жесткость лабораторного контроля, наличие схем тщательного подбора дозы, основной опасностью назначения варфарина, по-прежнему, остается развитие кровотечений. Так, по данным крупных международных клинических исследований, они возникают с частотой до 26,5 %, в том числе большие – от 0,2 до 5,2 % и фатальные – от 0,07 до 0,7 %, а серьезные геморрагии – с частотой 0,3–4,2 на 100 пациентов ежегодно [4, 11]. Имеются данные, что из 700 тыс. пациентов с фибрилляцией предсердий, получающих варфарин ежедневно, у 17 тыс. произошли кровотечения, 4 тыс. из которых были фатальными [5]. Среди всех пациентов, принимающих варфарин, около 15 % испытали хотя бы один эпизод небольшого кровотечения в год. Исследования показывают, что риск развития кровотечений напрямую зависит

от уровня МНО и возрастает в 1,37 раза с каждым его повышением на 0,5 единицы. Иногда, несмотря на повышение дозы препарата, желаемого эффекта достичь не удастся. Более того, известны случаи отсроченных осложнений, которые возникают через несколько месяцев после применения терапии. При этом бессимптомное повышение МНО может произойти не только на этапе подбора дозы, но и при длительном применении [1]. Повышение значений МНО более 3,0 не дает дополнительных преимуществ в эффективности профилактики, но увеличивает риск внутричерепного кровоизлияния почти в 2,5 раза, а при МНО 4,0–6,0 этот риск увеличивается в 16 раз.

Однако не все кровотечения можно связать с повышением уровня МНО. Так, 30–40 % кровотечений, в том числе больших, происходит на фоне терапевтического диапазона МНО. Увеличению уровня МНО более 4,0 на фоне применения варфарина способствуют различные факторы, учет которых может влиять на расчет риска развития кровотечений у конкретного больного. К сожалению, даже используя на практике хорошо разработанные методы контроля за безопасностью применения варфарина, риск развития кровотечений остается довольно высоким. Поэтому изучение факторов, определяющих индивидуальную чувствительность к варфарину, является чрезвычайно актуальным. На чувствительность к варфарину влияют клинические факторы (17–21 % вариабельности дозы) и генетические факторы (53–54 % вариабельности дозы). К клиническим факторам, которые влияют на выбор дозы варфа-

рина, относятся: возраст, пол, масса тела, курение, почечная и печеночная недостаточность, прием больших доз алкоголя, потеря крови при операции, пищевые продукты, некоторые лекарственные препараты [12].

Общепризнано, что одним из факторов являются генетические особенности пациента [3], обусловленные полиморфизмом в генах CYP2C9, VKORC1. При своевременном же выполнении фармакогенетического тестирования возможно выявить пациентов, нуждающихся в индивидуальном подборе дозы варфарина и, соответственно, снизить процент осложнений.

Все этапы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС (всасывание, распределение, биотрансформация, выведение) находятся под контролем определенных генов. Доказано, что концентрация ЛС в организме зависит от активности ферментов метаболизма (метаболизаторов) и транспортеров. Генетически детерминированные межиндивидуальные различия по этому показателю позволяют выделить группы индивидуумов, различающихся по активности того или иного фермента биотрансформации, так называемых метаболизаторов. Различают три основных вида метаболизаторов:

– **экстенсивные метаболизаторы** (активные), имеющие нормальный ген того или иного фермента метаболизма. К экстенсивным метаболизаторам принадлежит большинство населения;

– **медленные метаболизаторы**, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят либо к синтезу «дефектного» фермента, либо вообще к отсутствию синтеза фермента метаболизма, результатом чего является снижение ферментативной активности или даже ее отсутствие. У медленных метаболизаторов ЛС накапливается в организме в высоких концентрациях, что приводит к появлению выраженных побочных реакций. В связи с этим для медленных метаболизаторов должен быть осуществлен тщательный подбор дозы ЛС, то есть доза должна быть меньше, чем для активных метаболизаторов;

– **сверхактивные или быстрые метаболизаторы** (ultraextensive metabolism, UM) – лица, имеющие мутации гена того или иного фермента метаболизма, которые приводят к синтезу фермента, обладающего высокой метаболизующей активностью. Следствием этого является недостаточная концентрация ЛС для дости-

жения терапевтического эффекта в крови. Для сверхактивных метаболизаторов доза лекарственного средства должна быть выше, чем для активных метаболизаторов [2].

Полиморфизм гена CYP2C9

Основным геном, кодирующим фермент, который осуществляет метаболизм варфарина в организме, является изофермент цитохрома P450 – CYP2C9. Изменение его активности в значительной мере влияет на чувствительность пациента к терапии варфарином. Вариантные аллели гена изофермента CYP2C9*2 и CYP2C9*3 отличаются от нормального гена одной аминокислотой, замещенной в кодоне Arg144Cys и Ile359Leu. Носительство вариантных аллелей по метаболизирующему ферменту приводит к снижению скорости биотрансформации и выведения S-варфарина, что, в свою очередь, сопровождается повышенными концентрациями в плазме крови активного энантиомера варфарина и является фактором риска развития серьезных осложнений при фармакотерапии данным ЛС. CYP 2C9 обладает 6 вариантами однонуклеотидных замен.

Типы метаболизаторов CYP 2C9 для метаболизма варфарина:

– CYP2C9*1/*1 – экстенсивный (нормальный) метаболизатор;

– CYP2C9*1/*2 – промежуточный метаболизатор;

– CYP2C9*1/*3 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*2/*2 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*2/*3 – медленный метаболизатор;

– CYP2C9*3/*3 – очень медленный метаболизатор.

Эти структурные полиморфизмы влияют на скорость метаболизма и, как следствие, на эффективность и безопасность приема варфарина. Если у носителей дикого типа – CYP2C9*1, скорость метаболизма препарата является стандартной, то при наличии вариантов CYP2C9*2 и CYP2C9*3 активность фермента может быть снижена до 90 %, что приводит к повышению концентрации варфарина в плазме. Таким образом, носители указанных аллелей являются медленными метаболизаторами, которым необходима более низкая, по сравнению со стандартной, доза варфарина.

VKORC1

Ген VKORC1, локализованный на хромосоме 16 в области p12-q21, кодирует субъединицу 1

витамин К – эпоксидредуктазного комплекса (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – трансмембранного белка, основного фермента, активирующего витамин К. Эпоксид-редуктаза витамина К – это фермент, переводящий витамин К из неактивной (2,3-эпоксид витамин К) в активную форму (витамин К гидрохинон). Витамин К-гидрохинон является кофактором для фермента гамма-глутамилкарбоксилазы, которая катализирует реакцию посттрансляционного карбоксилирования остатков глутаминовой кислоты в витамин К-зависимых белках (факторы свертывающей и противосвертывающей систем крови), тем самым активируя данные факторы. Активная форма фермента влияет на выработку К-витамин-зависимых факторов свертывания крови, регулируя процесс тромбообразования. Дефицит витамина К может приводить к опасным для жизни кровотечениям. При приеме варфарина происходит блокирование фермента эпоксидредуктазы витамина К. При этом варфарин связывается с субъединицей VKORC1, тем самым влияет на синтез факторов свертывания. Ингибирование VKORC1 приводит к образованию в печени и попаданию в кровь функционально не активных витамин К-зависимых факторов свертывания (факторы II, VII, IX, X, регуляторные белки C и S), что проявляется антикоагулянтным действием препарата. В результате образуются неактивные витамин К-зависимые формы, которые носят название PIVKA (Proteins Induced in Vitamin K Absence) и, как результат этого, происходит снижение свертываемости крови. Мутации в гене VKORC1 ассоциируются с дефицитом фермента, что приводит к неадекватности терапии варфарином.

Полиморфизм VKORC1

Исследования в различных популяциях показали важность генетической изменчивости VKORC1. Были определены три наиболее распространенных и важных полиморфизма, которые к настоящему времени хорошо изучены [10, 16]: VKORC1: 1639 G>A (rs9923231); VKORC1: 1173C>T (rs9934438); VKORC1: G9041A (rs7294).

1639 G>A (rs9923231)

1639 G>A является полиморфизмом в промоторной области VKORC1, который, как считается, является причиной точечного нуклеотидного полиморфизма (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) для «низкодозового» фенотипа.

Таблица 1
Полиморфизм VKORC1 генотипа 1639G>A

VKORC1 генотип 1639G>A	Количество вариантов аллелей	Чувствительность к варфарину
A/A – гомозиготный	2	Высокая
G/A – гетерозиготный	1	Средняя
G/G – дикий тип	0	Низкая

Этот полиморфизм приводит к изменению VKORC1, что проявляется увеличением активности аллеля G на 44 % по сравнению с активностью аллеля A. Кроме того, анализ мРНК VKORC1, выделенной из образцов печени человека, показал, что у носителей аллеля A в положении 3673 уменьшалось количество мРНК VKORC1. Изменения в экспрессии генов приводят к снижению количества функциональных копий VKORC1 и уменьшают активность фермента в цикле витамин К. В этнических группах этот полиморфизм имеет ярко выраженные различия по частоте встречаемости. Частота встречаемости аллеля A в азиатской популяции составляет около 90 %. Это объясняет применение более низких доз варфарина для лиц азиатского происхождения. У европеоидов частота встречаемости аллеля A обычно составляет около 40 %. Носителям этого аллеля требуются более низкие начальные дозы варфарина, чем носителям аллеля G. Недавние клинические исследования показали, что люди с аллелем A требуют снижения терапевтической дозы варфарина на 28 % [8] (табл. 1).

1173C>T (rs9934438)

Замена остатка цитозина на остаток тимина в позиции 1173 первого интрона гена (rs9934438) обуславливает полиморфизм VKORC1 C1173T в гене VKORC1. Этот полиморфный вариант, приводящий к снижению активности фермента, ассоциирован с повышенной чувствительностью пациентов к варфарину. Пациентам с мутантным аллелем VKORC1 1173T требуются более низкие дозы варфарина, по сравнению с носителями нормального аллеля VKORC1 1173C, причем средняя ежедневная доза варфарина должна быть снижена на 43 % для гомозигот VKORC1 1173TT и на 22 % для гетерозигот VKORC1 1173CT.

Интерпретация результатов:

– T/T – пациентам с генотипом TT, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая

доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и CC;

– T/C – пациентам с генотипом TC, проходящим лечение варфарином, требуется меньшая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипом CC;

– C/C – пациентам с генотипом CC, проходящим лечение варфарином, требуется большая доза препарата, по сравнению с пациентами с генотипами TC и TT.

Так, например, в одном из исследований показано, что у пациентов с генотипом CC подбранная доза варфарина составляла 6,2 мг/сут, у пациентов с генотипом CT – 4,8 мг/сут, у пациентов с генотипом TT – 3,5 мг/сут.

G9041A (rs7294)

G9041A или 3730 G>A является точечным нуклеотидным полиморфизмом, что предусматривает использование более высокой дозы варфарина [6, 13].

Таким образом, VKORC1 полиморфизмы могут существенно изменить фармакодинамику варфарина и требования для поддерживающей дозы. Пациенты с 1639A (rs992323) и 1173T (rs9934438) аллелем требуют более низкой дозы варфарина (средняя доза 24–26 мг/нед) по сравнению с 35 мг/нед для носителей дикого типа, в то время как для пациентов с 9041A (rs7294) требуется более высокая доза варфарина (средняя доза 40 мг/нед) [18, 19].

Полиморфизмы CYP2C9 оказывают влияние примерно в 10–15 % случаев, а полиморфизмы VKORC1 – в 25–30 % случаев вариаций дозы варфарина.

Одновременное определение генотипов цитохрома CYP2C9 и фермента VKORC1 позволит улучшить прогнозирование оптимальной дозы варфарина еще до его применения и повысить безопасность антикоагулянтной терапии. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) включило исследование полиморфизма CYP2C9 наряду с полиморфизмом VKORC1 в число рекомендуемых перед назначением лечения варфарином. В феврале 2007 г. FDA одобрило внесение поправки к инструкции по применению варфарина, информирующей, что при наличии у пациента *2 или *3 варианта гена CYP2C9 или аллеля A в позиции –1639 гена VKORC1 (генотипы G/A или

Таблица 2

Рекомендации FDA по дозированию варфарина в зависимости от генотипа

VKORC1	CYP2C9*					
	*1/*1	*1/*2	*1/*3	*2/*2	*2/*3	*3/*3
GG	5–7 мг	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг
AG	5–7 мг	3–4 мг	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг
AA	3–4 мг	3–4 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг	0,5–2 мг

A/A) стартовая доза варфарина должна быть уменьшена [7] (табл. 2).

Некоторые авторы рекомендуют в ряде случаев на основе фармакогенетического тестирования по CYP2C9 и VKORC1 не регулировать дозу варфарина, а использовать в качестве антикоагулянтов новые ЛС (дабигатран, ривароксабан, апиксабан), так как существует мнение, что при выявлении носительства аллеля CYP2C9*3 (гетерозиготное или гомозиготное) при сочетании с аллелем A по полиморфному маркеру G-1639A гена VKORC1 необходимо выбрать новые пероральные антикоагулянты [15].

Расчет индивидуальной дозы варфарина

В основе современного расчета индивидуальной дозы варфарина лежит алгоритм, предложенный В. F. Gage и соавторами [9, 14], позволяющий учесть ряд соматических показателей, сопутствующую терапию и результаты генотипирования CYP2C9, VKORC1. Алгоритм не исключает необходимости титровать дозу варфарина под лабораторным контролем, но позволяет уменьшить время, требуемое для подбора дозы, сделать терапию более безопасной и назначить адекватное лечение большему числу нуждающихся в ней пациентов.

Выбор начальной дозы варфарина в соответствии с результатами фармакогенетического тестирования может быть рассчитан с помощью онлайн-калькулятора (www.warfarindosing.org). Для этого необходимо внести следующие данные: возраст, пол, этническая принадлежность, раса, масса тела, рост, курение, заболевание печени, показания к назначению варфарина, базовое значение МНО, целевое значение МНО, генотип CYP2C9, VKORC1 – 1639/3673, амиодарон/кордарон, статины. Рассчитывается индивидуальная доза варфарина на основании введенных данных.

Преимущества использования алгоритма

В.Ф. Gage и соавторов:

- сокращение сроков подбора индивидуальной дозы;
- снижение частоты эпизодов гипокоагуляции (МНО > 3,0) в 3 раза;
- снижение частоты кровотечений в 4,5 раза;
- снижение частоты госпитализаций на 43 %.

При подборе индивидуальной дозы варфарина важно знать:

1. Генотипирование не исключает необходимость титрования дозы.

2. Генотипирование не исключает значимость клинических факторов (амиодарон, печеночная или почечная недостаточность и др.).

3. Рассчитанная на основании генотипирования доза должна быть изменена, если изменяются клинические факторы. Например, чаще всего настороженность у врача вызывает ситуация, когда доза в 7,5 мг не приводит к достижению целевых значений МНО. Причинами таких состояний могут быть отсутствие приверженности лечению, прием высоких доз витамина К или прием ЛС, являющихся индукторами изофермента CYP2C9. В таком случае требуется исключение возможных провоцирующих факторов.

4. Проведение генотипирования чувствительности к варфарину для дальнейшего расчета его дозы может быть оправдано для пациентов, имеющих факторы риска кровотечения или геморрагические осложнения в анамнезе, у пожилых пациентов. Однако клинически предположить повышенную чувствительность к варфарину невозможно, так как существует риск, что и у пациента без отягощенного анамнеза на фоне стандартного насыщения может произойти передозировка варфарина, обусловленная генетическими нарушениями метаболизма варфарина. Выявить пациентов, имеющих наследственные нарушения чувствительности к варфарину, возможно только при проведении генетического анализа.

5. Существуют пациенты, реальная доза у которых значимо отличается от дозы, рассчитанной на основании генотипирования.

Выводы

Использование данных фармакогенетического тестирования позволяет врачу определить тактику дозирования варфарина. Данный метод дает возможность выявить пациентов с различ-

ным типом метаболизма – имеющих «медленные метаболизаторы», у которых для эффективного действия препарата, а также для достижения рекомендуемого показателя МНО требуется доза ниже средней, а также пациентов, имеющих «быстрые метаболизаторы», у которых доза варфарина должна быть увеличена. Такой подход в сочетании с регулярным определением величины МНО дает возможность значительно ускорить подбор адекватной дозы варфарина и избежать возможных нежелательных реакций.

Конфликта интересов нет.

Литература

1. Кропачева Е.С., Панченко Е.П. Сравнение эффективности и безопасности длительной терапии варфарином и аценокумаролом у больных с мерцательной аритмией // Клиническая медицина. – 2005. – № 1. – С. 24–27.
2. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: учебник для вузов. – М.: Гэотар, 2009. – 1056 с.
3. Сычев Д.А., Кропачева Е.С., Игнатьев И.В. и др. Фармакогенетика не прямых антикоагулянтов: значение генотипа в повышении эффективности и безопасности терапии // Кардиология. – 2006. – № 7. – С. 72–78.
4. Сычев Д.А. Антикоагулянтное действие и безопасность применения варфарина при его дозировании, основанном на результатах фармакогенетического тестирования: результаты первого российского проспективного пилотного исследования // Кардиология. – 2010. – № 5. – С. 42–46.
5. Copland M., Walker I.D., Tait R.C. Oral anticoagulation and hemorrhagic complications in an elderly population with atrial fibrillation // Arch. Intern. Med. – 2001. – Vol. 161 (17). – P. 2125–2128.
6. D'Andrea G., D'Ambrosio R.L., Di Perna P. et al. A polymorphism in the VKORC1 gene is associated with an interindividual variability in the dose-anticoagulant effect of warfarin // Blood. – 2005. – Vol. 105. – P. 645–649.
7. Food and Drugs Administration, Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling. <http://www.fda.gov/drugs/scienceresearch/researchareas/pharmacogenetics/cm083378.htm>.
8. Gage B.F., Eby C., Johnson J.A. et al. Use of pharmacogenetic and clinical factors to predict the therapeutic dose of warfarin // Clin. Pharmacol. Ther. – 2008. – Vol. 84. – P. 326–331.
9. Gage B.F., Eby C., Milligan P.E. et al. Use of pharmacogenetics and clinical factors to predict the maintenance dose of warfarin // Thromb Haemost. – 2004. – Vol. 91. – P. 87–94.
10. Geisen C., Watzka M., Sittlinger K. et al. VKORC1 haplotypes and their impact on the inter-individual and inter-ethnic variability of oral anticoagulation // Thromb Haemost. – 2005. – Vol. 94. – P. 773–779.
11. Gorter J.W. Major bleeding during anticoagulation after cerebral ischemia: patterns and risk factors. Stroke Prevention In Reversible Ischemia Trial (SPIRIT). European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) study groups // Neurology. – 1999. – Vol. 53, N 6. – P. 1319–1327.
12. Heimark L.D., Wienkers L., Kunze K. et al. The mechanism of the interaction between amiodarone and warfarin in humans // Clin. Pharmacol Ther. – 1992. – Vol. 51. – P. 398–407.
13. Herman D., Peternel P., Stegnar M. et al. The influence of sequence variations in factor VII, gamma-glutamyl carboxylase and vitamin K epoxide reductase complex genes on warfarin dose requirement // Thromb. Haemost. – 2006. – Vol. 95. – P. 782–787.

14. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N. et al. Estimation of the Warfarin Dose with Clinical and Pharmacogenetic Data // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360, N 8.– P. 753–764.
15. Mazur-Bialy A.I., Zdebska K., Wypasek E., Undas A. Repeated bleeding complications during therapy with vitamin K antagonists in a patient with the VKORC1*2A and the CYP2C9*3/*3 alleles: genetic testing to support switching to new oral anticoagulants // *Thromb. Res.*– 2013.– Vol. 131, N 3.– P. 279–280.
16. Rettie A.E., Farin F.M., Beri N.G. et al. A case study of acenocoumarol sensitivity and genotype-phenotype discordancy explained by combinations of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2006.– Vol. 62.– P. 617–620.
17. Rieder M.J., Reiner A.P., Gage B.F. et al. Effect of VKORC1 haplotypes on transcriptional regulation and warfarin dose // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 2285–2293.
18. Wadelius M., Chen L.Y., Downes K. et al. Common VKORC1 and GGX polymorphisms associated with warfarin dose // *Pharmacogenomics J.*– 2005.– Vol. 5.– P. 262–270.
19. Yuan H.Y., Chen J.J., Lee M.T. et al. A novel functional VKORC1 promoter polymorphism is associated with inter-individual and inter-ethnic differences in warfarin sensitivity // *Hum. Mol. Genet.*– 2005.– Vol. 14.– P. 1745–1751.

Надійшла 16.06.2017 р.

Фармакогенетичне тестування для персоналізації дозування варфарином

О.О. Мельник

Спеціалізований медичний центр «Оптима-фарм», Київ

На чутливість до варфарину впливають генетичні фактори, обумовлені поліморфізмом у генах CYP2C9 і VKORC1. У носіїв дикого типу (CYP2C9*1) швидкість метаболізму варфарину стандартна. За наявності варіантів CYP2C9*2 і CYP2C9*3 активність ферменту знижена, тому носії цих алелей є «повільними метаболізаторами», і пацієнтам необхідна більш низька, порівняно зі стандартною, доза варфарину. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) – основний фермент, який активує вітамін К. Поліморфізми VKORC1 можуть істотно змінити фармакодинаміку варфарину і вимоги для підтримувальної дози. Пацієнти з алелями 1639A (rs992323) і 1173T (rs9934438) потребують меншої дози варфарину (середня доза 24–26 мг у тиждень) порівняно з 35 мг у тиждень для носіїв дикого типу. У той час як для пацієнтів з 9041A (rs7294) потрібна вища доза варфарину (середня доза 40 мг у тиждень). При своєчасному виконанні фармакогенетичного тестування можливо виявити пацієнтів, які потребують індивідуального підбору дози варфарину, і, відповідно, знизити частоту виникнення ускладнень.

Ключові слова: варфарин, фармакогенетичне тестування, CYP2C9, VKORC1.

Pharmacogenetic testing for personalization of warfarin dosing

О.О. Melnyk

Specialized Medical Center «Optima-Pharm», Kyiv

The sensitivity to warfarin is influenced by genetic factors, which are determined by polymorphisms of the genes CYP2C9 and VKORC1. In case of the wild type – CYP2C9*1, the rate of warfarin metabolism is standard. In the presence of variants of CYP2C9*2 and CYP2C9*3, the activity of the enzyme is reduced, therefore these alleles are «slow metabolizers» and patients need a lower, in comparison with the standard, dose of warfarin. VKORC1 (Vitamin K Epoxide Reductase Complex, subunit 1) is a main enzyme that activates vitamin K. The polymorphisms of VKORC1 can significantly alter pharmacodynamics of warfarin and the requirements for a maintenance dose. Patients with 1639A (rs992323) and 1173T (rs9934438) alleles require lower dose of warfarin (mean dose 24–26 mg/week) compared to 35 mg/week for wild type. While patients with 9041A (rs7294) require a higher dose of warfarin (an average dose 40 mg/week). With timely performance of pharmacogenetic testing it may be possible to identify patients who need an individual dose of warfarin and accordingly to reduce the percentage of complications.

Key words: warfarin, pharmacogenetic testing, CYP2C9, VKORC1.

УДК 796.1:616.12

Возможности музыкальной терапии в лечении артериальной гипертензии

В.И. Березуцкий¹, М.С. Березуцкая²¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр² Днепропетровская академия музыки им. М. Глинки, Днепр

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, артериальное давление, музыкальная терапия

Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, ее распространенность продолжает неуклонно расти. Осложнения АГ являются наиболее частой причиной смерти и инвалидизации больных как в развитых, так и в развивающихся странах. По данным рандомизированного исследования, проводившегося в течение 3 лет, даже на фоне трехкомпонентной фармакотерапии доля больных с резистентной АГ достигает 10 % [2]. В практическом здравоохранении доля больных, у которых не удается достичь нормализации артериального давления (АД), значительно больше. Далеко не всегда причиной неэффективности антигипертензивной терапии является истинная резистентность. В большинстве случаев пациент просто не принимает назначенные ему препараты в полном объеме [30]. Обычно больные объясняют такое отношение к лечению побочными эффектами, недостаточной эффективностью и дороговизной назначенных препаратов. Данная ситуация заставляет изыскивать немедикаментозные методы контроля АД, среди которых особый интерес представляет музыкальная терапия (МТ) [24].

Метод МТ широко применяется в практическом здравоохранении США и стран Евросоюза благодаря низким финансовым затратам и отсутствию побочных эффектов. МТ в этих странах выделена в отдельную специальность. Высшие учебные заведения готовят бакалавров и магистров, функционирует система последи-

пломного образования. Работа музыкальных терапевтов интегрирована в систему практического здравоохранения. Американская ассоциация музыкальных терапевтов насчитывает более 7000 членов, в Европейской ассоциации состоит около 6000 врачей из 28 стран. Ежегодно защищается несколько десятков диссертаций по МТ, публикуются сотни научных работ, издаются десятки монографий и учебников [9].

В Украине развитие МТ сдерживается отсутствием системы подготовки специалистов, метод применяется лишь небольшим количеством психологов в качестве сопровождения психотерапевтических сеансов. Теоретические познания в МТ у большинства врачей сводятся к мнению о том, что «классическая музыка – это хорошо, а хард-рок – плохо». Для практического дифференцированного использования музыки в лечебных целях этого явно недостаточно, именно поэтому чрезвычайно важным является анализ и популяризация опыта применения МТ. В последние годы выполнено большое количество научных исследований влияния музыки на сердечно-сосудистую систему, это делает весьма актуальным изучение возможности практического применения МТ в комплексном лечении АГ.

Для освещения возможностей МТ проведен анализ научных публикаций последних 5 лет, посвященных проблеме регуляции АД при помощи МТ. Поиск публикаций осуществляли в наукометрических базах Scopus, Web of Science и PubMed. В результате отобрано 212 публикаций,

46 из которых непосредственно использованы при написании обзора.

Многочисленными научными исследованиями установлено, что основные механизмы воздействия музыки на сердечно-сосудистую систему опосредуются через эмоциональное состояние и вегетативную нервную систему человека, что обуславливает большие перспективы практического применения МТ в антигипертензивной терапии [23]. Поскольку в патогенезе АГ (как эссенциальной, так и симптоматической) нарушения психоэмоциональной сферы и вегетативной регуляции играют важную роль, МТ рассматривается как разумное дополнение комплекса мероприятий по регуляции АД [3]. Антиадренергический и седативный эффекты музыки убедительно доказаны многочисленными исследованиями, в связи с чем «музыкальная рецептура» нередко используется как заменитель β -адреноблокаторов и антидепрессантов [19].

Изучение механизмов влияния музыки на сердечно-сосудистую и нервную систему человека, начавшееся еще в Древнем Египте и Древней Греции, продолжается в наши дни [36]. Нейрофизиологические исследования позволили установить закономерности реакции нейроэндокринной системы на разные виды музыкальных вмешательств, а также выявить роль слуховой коры, гипоталамо-гипофизарной системы и надпочечников. Знание нейрохимических механизмов воздействия музыки на сердечно-сосудистую систему легло в основу экспериментов по дифференцированному применению МТ при АГ [29].

Еще в древности эмпирическим путем было установлено, что реакция сердечно-сосудистой и нервной систем человека на музыку во многом определяется характеристиками самой мелодии. Ибн Сина в своей «Книге исцеления» описал выявленную им закономерность реакции сердечно-сосудистой системы человека на музыку: с увеличением темпа мелодии частота сердечных сокращений (ЧСС) увеличивалась [1]. Современные исследования показали, что корреляция между темпом мелодии и темпом сердечного ритма настолько сильна, что музыка позволяет надежно регулировать ЧСС [43]. Электрофизиологические исследования установили, что повышение темпа музыки стимулирует активность симпатической нервной системы, в связи с чем у слушателей учащается ритм серд-

ца и повышается тонус сосудов. Поскольку такие гемодинамические изменения обязательно сопровождаются ростом минутного объема кровотока, повышается и АД (как систолическое, так и диастолическое). Спокойная музыка с медленным темпом, напротив, повышает тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, что приводит к замедлению ритма сердца и снижению АД [8].

Итоговая направленность гемодинамических сдвигов под влиянием музыки определяется набором характеристик музыкального произведения: темпа, метроритма, тембра, мелодии, ладотональности, гармонии, динамики, звуковысотности. Многолетние эмпирические наблюдения и научные исследования влияния различной музыки на вариабельность ритма сердца и динамику АД позволили раскрыть основные закономерности этих взаимосвязей [32].

Для различных стилей музыки (классическая, рок, джаз, диско, техно, кантри и др.) характерно определенное сочетание перечисленных характеристик, благодаря которому они легко узнаваемы и различимы. Однако говорить о каждом из них как о музыке, гарантирующей однонаправленное влияние, неправомерно по многим причинам. Во-первых, внутри каждого стиля есть множество течений, которые могут существенно отличаться между собой: различают не менее двух десятков видов джазовой музыки (свинг, блюз, фьюджи, фолк, степ, соул и т.д.). Во-вторых, различить границы стилей из-за их разнообразия достаточно трудно. Кроме того, очень частым явлением становится исполнение классических произведений в джазовой или рок-обработке, изменяющей их звучание до неузнаваемости. Наконец, в-третьих, даже классическая музыка, которая является общепризнанным лидером по позитивным музыкотерапевтическим эффектам, достаточно неоднородна по своей структуре [46]. В.А. Моцарт написал более 600 произведений, среди которых есть духовная музыка, произведения для театра, сонаты для скрипки и клавирина, струнные квартеты, симфонии и концерты. Большая часть его музыки светлая, веселая и жизнерадостная, но есть переполненная скорбью и горем «Lacrimosa» из его знаменитого «Реквиема». Не менее разнообразно и музыкальное наследие Й.С. Баха. Среди 1000 произведений духовной и светской музыки есть не только известные всем фуги, но и не менее зна-

менитая «Badinerie» («музыкальная шутка» – скерцо си-минор). Закономерно, что в музыкотерапевтических исследованиях изучается влияние конкретных произведений.

Рандомизированное исследование влияния музыки Моцарта, Штрауса и группы «АВВА» на гемодинамику и уровень кортизола сыворотки крови (биохимический маркер стресса) выявило снижение содержания кортизола во всех случаях (Моцарта – на $(4,56 \pm 1,23)$ мг/дл, Штрауса – на $(4,76 \pm 1,25)$ мг/дл, «АВВА» – на $(3,00 \pm 1,15)$ мг/дл; $P < 0,001$ во всех случаях). ЧСС, систолическое и диастолическое АД уменьшались лишь при прослушивании музыки Моцарта и Штрауса (ЧСС: Моцарта – на $5,6 \pm 1,8$ в 1 мин, Штрауса – на $4,7 \pm 1,3$ в 1 мин). Причем прослушивание музыки Моцарта вызывало более выраженный гипотензивный эффект: на фоне 40-й симфонии Моцарта – снижение АД на $(4,7 \pm 1,6)$ мм рт. ст., на фоне вальсов Штрауса – на $(3,1 \pm 1,2)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$) [41].

Изучение влияния музыки heavy metal на гемодинамику выявило выраженный гипертензивный эффект, обусловленный перевозбуждением симпатического отдела вегетативной нервной системы. Анализ данной музыки показывает, что она характеризуется активным ритмом, быстрым темпом, низкими звуковыми частотами, отсутствием мелодии и гармонии [14].

Эмоциональное содержание музыки, которое во многом и определяет направленность ее влияния на психоэмоциональное состояние человека, тоже должно учитываться при прогнозировании направленности гемодинамической реакции. Установлено, что как позитивная или «приятная» воспринимается консонансная (созвучная) музыка, в то время как диссонансное звучание заставляет слушателя воспринимать музыку как «неприятную» или «неблагозвучную». Сравнительное исследование влияния консонансной и диссонансной музыки показало выраженный антиадренергический эффект «благозвучной» музыки, который сопровождается снижением АД (систолического – в среднем на 10–50 мм рт. ст. ($P < 0,001$); диастолического – на 8–10 мм рт. ст. ($P < 0,001$)) и уровня биохимических показателей стресса [21]. В другом рандомизированном исследовании эффектов «приятной» и «неприятной» музыки было установлено, что прослушивание «неприятной» музыки сопровождается увеличением потребности миокарда в кислороде, тахикардией (ЧСС на увели-

чивалась в среднем на $(11,4 \pm 2,3)$ в 1 мин; $P < 0,001$) и повышением АД (систолическое АД увеличилось на $(11,7 \pm 3,5)$ мм рт. ст.; $P < 0,001$). «Приятная» музыка вызывала противоположные изменения гемодинамики: замедление ЧСС (на $10,6 \pm 1,9$ в 1 мин, $P < 0,001$), снижение АД (систолического – на $(9,4 \pm 2,2)$ мм рт. ст.; $P < 0,05$) [11]. Установлено, что сходными гипотензивными механизмами обладает «радостная» музыка, в то время как «тревожная» вызывает повышение АД [16]. Гипотензивным эффектом обладает и музыка, которая воспринимается как «расслабляющая»: снижение систолического АД на $(9,8 \pm 2,3)$ мм рт. ст. сопровождалось позитивными сдвигами variability ритма сердца. Динамика показателя соотношения симпатических и парасимпатических влияний (LF/HF) свидетельствовала о снижении активности адренергических влияний и коррелировала с психологическим состоянием слушателей [25]. Гипотензивные свойства доказаны и для «счастливой» музыки, гипертензивные – для «грустной». Таким образом, гемодинамическая реакция синхронизирована с эмоциональным ответом на музыку [45]. Эта закономерность лежит в основе «антигипертензивных программ» МТ.

Выраженность гемодинамического ответа на музыку зависит и от особенностей ее воспроизведения. Огромное значение имеют акустические свойства музыкальных инструментов, исполняющих музыку: тембр барабанов, балалайки и банджо стимулирует адренергические влияния и способствует повышению давления. Тембр скрипки, виолончели, саксофона и флейты притормаживает симпатическую активность. Медленная и спокойная мелодия, исполненная на флейте, гораздо эффективнее в понижении АД, чем исполненная на банджо [44]. Технические (акустические) характеристики звукопроизводящей системы также влияют на силу гемодинамического эффекта музыки. Мощные стационарные акустические системы «High-Resolution Music Box» гораздо сильнее стимулируют парасимпатическую активность, чем мало-мощные портативные плееры: по данным variability ритма сердца реакция на них была сильнее на 15 %. Предполагают, что это обусловлено большим частотным диапазоном звука (главным образом, за счет высоких частот). Прослушивание релаксирующей музыки через данные системы сопровождается более выраженным увеличением периферического артери-

ального кровотока вследствие вазодилатации периферических сосудов сопротивления. Более выражены и другие позитивные эффекты – снижение АД (на 12 %), ЧСС (на 11 %) и потребности миокарда в кислороде (на 9 %). Не следует забывать, что и «гипертензивный» эффект стимулирующей музыки при использовании этих аудиосистем также будет более мощным [17]. Портативные звуковоспроизводящие устройства уступают по силе своего «музыкотерапевтического» эффекта, но благодаря портативности они нашли весьма широкое применение в первичной и вторичной профилактике АГ при физических нагрузках. Музыка с низким темпом замедляет рост ЧСС во время выполнения нагрузок и способствует более быстрому восстановлению исходного АД после их завершения. Восстановление исходной ЧСС после получасовой пробежки на фоне «спокойной» музыки происходило в среднем на 10 минут быстрее, чем в группе контроля. В обеих группах исследуемых выявлена зависимость скорости восстановления ЧСС от степени тренированности [20]. Такая профилактика особенно актуальна при физической реабилитации больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Установлена высокая эффективность МТ во вторичной профилактике АГ у лиц пожилого возраста, проходящих программу кардиореабилитации. Шести-месячная программа, сочетавшая физические тренировки с сеансами МТ обеспечила нормализацию АД и ЧСС у 74 % больных (средний возраст – 67,3 года). В группе контроля, в которой МТ во время реабилитации не использовалась, показатели нормализовались лишь у 23 % больных [6].

Итоговый гемодинамический ответ на музыку зависит от особенностей нервной системы слушателя и даже от его исходного психоэмоционального состояния. Ярким примером такой закономерности может служить исследование, в котором изучали влияние музыки heavy metal и hard rock на людей, находящихся в состоянии гнева. Если на человека в спокойном состоянии такая музыка обычно действует как стрессовый фактор и возбуждает симпатoadреналовую систему, то на перевозбужденную гневом симпатoadреналовую систему экстремальная музыка действует как успокаивающее средство, что приводит к снижению ЧСС и нормализации АД (ЧСС снизилась с $110 \pm 4,5$ до $72,3 \pm 3,4$ в 1 мин, а систолическое АД – с $(158,6 \pm 5,3)$ до $(122,4 \pm 6,1)$

мм рт. ст.) [38]. Точно также, если на человека в нормальном эмоциональном состоянии печальная музыка действует подавляюще и вызывает повышение активности симпатических влияний, то на человека в состоянии горя она часто действует позитивно. В то же время веселая музыка на человека в состоянии горя действует раздражающе, что сопровождается повышением ЧСС и АД [15]. «Утешающий» и гипотензивный эффект грустной музыки на расстроенного человека психологи объясняют выработкой компенсаторной копинг-модели поведения, в связи с чем созвучная состоянию человека грустная музыка воспринимается как необходимое ему сочувствие [42]. Не меньшее значение для реализации гипотензивного эффекта музыки имеет тип личности слушателя. Установлено, что страдающие АГ экстраверты реагируют более выраженным снижением ЧСС и АД в ответ на музыку с медленным темпом, чем гипертоники-интраверты (различие в среднем на 10–15 %) [31].

Антиадренергические и антистрессовые эффекты музыки реализуются не только за счет непосредственного воздействия на вегетативную нервную систему, но и за счет позитивного влияния на эмоциональное состояние. Исследование влияния музыки на течение стресса показало, что уровни биохимических маркеров стресса (норадреналина, адренкортикотропного гормона, кортизола, лептина, углекислого газа) понижаются одновременно с восстановлением позитивного эмоционального состояния на фоне музыкального вмешательства [22]. Основанные на рандомизированных контролируемых исследованиях многочисленные мета-анализы последних лет показывают, что МТ уменьшает выраженность тревоги, улучшает качество сна, снижает ЧСС, систолическое и диастолическое АД [7]. Повседневное прослушивание позитивной музыки существенно ослабляет влияние хронического стресса и способствует профилактике АГ [27]. Благодаря антистрессовому и антиадренергическому эффектам МТ демонстрирует свою эффективность во вторичной профилактике и лечении АГ.

Рандомизированное исследование, проведенное с участием 100 больных АГ I стадии, предполагало курс МТ в основной группе ($n=50$) и модификацию образа жизни у всех исследуемых. Результаты трехмесячного проспективного наблюдения, включающего систематический контроль АД, суточное амбулаторное монитори-

рование АД, контроль биомаркеров стресса и АГ, свидетельствовали о достижении целевых показателей АД у большинства пациентов основной группы. В группе контроля нормализация АД была достигнута лишь у четверти больных [26]. Весьма эффективной оказалась МТ АГ, построенная с учетом динамического контроля эффективности на основе обратной связи [10]. Комбинированное применение олмесартана и МТ (в виде индийской классической музыки) не уступало по своей эффективности многокомпонентной антигипертензивной фармакотерапии [33]. Выраженный гипотензивный эффект под воздействием курса МТ (основанной на музыке Вивальди) отмечался у детей и подростков с АГ. 30-минутное прослушивание музыки Вивальди сопровождалось снижением систолического АД в среднем на $(9,41 \pm 2,5)$ мм рт. ст., а диастолического – на $(6,08 \pm 1,8)$ мм рт. ст., в то время как в группе контроля показатели изменялись незначительно и статистически не значимо [34].

Особенно большое значение приобретает МТ в лечении АГ в тех случаях, когда возможности применения фармакотерапии ограничены. Очень часто такая проблема возникает у больных пожилого и старческого возраста: большое количество сопутствующих заболеваний требует приема нескольких препаратов одновременно. Метаболизм медикаментов у гериатрических пациентов снижен, нежелательные побочные эффекты встречаются очень часто. Учесть все взаимодействия фармакопрепаратов в этом случае крайне сложно, и риск побочных эффектов многократно возрастает. Все это определяет высокую актуальность немедикаментозных методов лечения. Рандомизированное исследование, проведенное с участием 60 больных гериатрического отделения, страдающих АГ, продемонстрировало высокую эффективность и безопасность МТ (основанной на классической индийской музыке). Систолическое АД снизилось в среднем со $(143,2 \pm 4,2)$ до $(134,3 \pm 3,8)$ мм рт. ст., а диастолическое – с $(90,1 \pm 3,1)$ до $(82,3 \pm 2,3)$ мм рт. ст. ($P < 0,05$). Проспективное наблюдение показало, что удалось не только добиться стабилизации АГ и снижения поддерживающих доз антигипертензивных препаратов, но и уменьшить стоимость терапии [12]. Еще меньше возможности фармакотерапии в лечении АГ, сопутствующей беременности. Практически все антигипертензивные и седативные фармакопрепараты противопоказаны при бере-

менности. Длительное применение ежедневных 20-минутных сеансов «гипотензивной» музыки сопровождалось значительным снижением ЧСС (в среднем на $10,2 \pm 3,1$ в 1 мин), АД (систолического – в среднем на $(11,8 \pm 4,2)$ мм рт. ст.) и показателей биохимических маркеров стресса (кортизола сыворотки крови – в среднем на 26 %) [37]. Ничуть не хуже показала себя МТ у беременных с преэклампсией по результатам двух рандомизированных исследований. В обоих случаях по сравнению с группой контроля, получавшей лишь стандартную терапию, у беременных отмечали существенное снижение уровня ангиотензина II (до 15,5 %), уменьшение тревожности (35,6 % по шкале тревожности) и снижение АД (систолического – в среднем на $(10,4 \pm 2,8)$ мм рт. ст.). В первом исследовании использовали классическую европейскую музыку [5]. Во втором – турецкая классическая музыка [40].

Апробированы возможности МТ в регуляции давления и при осложнениях АГ: инфарктах, инсультах, сердечной недостаточности. Сравнительное исследование влияния музыки Моцарта и группы «Beatles» на сердечно-сосудистую систему у больных с острым инфарктом миокарда показало, что снижение ЧСС (в среднем на $9,5 \pm 3,6$ в 1 мин) и АД (на $(8,2 \pm 3,5)$ мм рт. ст.) наблюдали только под воздействием музыки Моцарта. Музыка «Beatles» статистически значимых изменений гемодинамики не вызывала [13]. Аналитические обзоры исследований применения МТ у больных с острым инсультом убедительно свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности использования музыки для стабилизации АД у данных больных [39]. Доказано положительное влияние МТ на клинический исход острого инсульта у больных АГ [18]. Использование МТ в первичной и вторичной профилактике сердечной недостаточности протестировано в ряде исследований, сделаны выводы о высокой экономической эффективности метода [4].

Возможность максимально широкого применения МТ в виде фоновой музыки в медицинских учреждениях в последние годы особенно активно изучается [28]. Успешным оказалось использование живой музыки в ряде кардиологических центров США. МТ позитивно влияла на настроение, самочувствие и гемодинамические показатели больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями [35].

Таким образом, анализ многочисленных публикаций свидетельствует о высокой эффективности и безопасности применения МТ в комплексном лечении АГ, что дает основания к широкому применению метода в работе амбулаторных и стационарных отделений кардиологического профиля.

Конфликта интересов нет.

Обзор литературы и анализ данных выполнены авторами совместно.

Литература

- Anushiravani M. An overview on the principles of music therapy in health and sickness based on traditional Persian medicine // *Avicenna J. Phytomedicine.*– 2015.– Vol. 5.– P. 2–6.
- Bangalore S., Davis B.R., Cushman W.C. et al. Treatment-resistant hypertension and outcomes based on randomized treatment group in ALLHAT // *Amer. J. Med.*– 2017.– Vol. 130, N 4.– P. 439–448.
- Banning A.S. Music: The Ultimate Nonpharmacotherapeutic? // *J. Physician Assistant Education.*– 2017.– Vol. 28, N 2.– P. 119–121.
- Burrai F., Wohaib H., Daisy F. et al. Randomized Controlled Trial of Listening to Recorded Music for Heart Failure Patients: Study Protocol // *Holistic Nursing Practice.*– 2016.– Vol. 30.– № 2.– P. 102–115.
- Cao S., Sun J., Wang Y. et al. Music therapy improves pregnancy-induced hypertension treatment efficacy // *Intern. J. Clin. Exper. Medicine.*– 2016.– Vol. 9, N 5.– P. 8833–8838.
- Clark I.N., Baker F.A., Taylor N. F. Older adults' music listening preferences to support physical activity following cardiac rehabilitation // *J. Music Therapy.*– 2016.– Vol. 53, N 4.– C. 364–397.
- Do Amaral A.S., Neto M.G., de Queiroz J.G. et al. Effect of music therapy on blood pressure of individuals with hypertension: A systematic review and Meta-analysis // *Intern. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 214.– P. 461–464.
- Fernández-Sotos A., Fernández-Caballero A., Latorre J.M. Influence of tempo and rhythmic unit in musical emotion regulation // *Frontiers in Computational Neuroscience.*– 2016.– Vol. 10.– P. 1–13.
- Fitzsimons B. Approaching music therapy in a different country: A literature review on cultural considerations when practicing in a developing country // *Brit. J. Music Therapy.*– 2016.– Vol. 30, N 2.– P. 83–88.
- Friedrich P., Wolf B. Ambient Medicine: telematic musical feedback in hypertension therapy // *Nord. J. Music Therapy.*– 2016.– Vol. 25, N 1.– P. 127–128.
- Geethanjali B., Adalarasu K., Jagannath M. et al. Influence of pleasant and unpleasant music on cardiovascular measures and task performance // *Intern. J. Biomedical Engineering and Technology.*– 2016.– Vol. 21, N 2.– C. 128–144.
- Godbole M.M., Basavaraj A. The therapeutic effect of indian classical music on physiological and psychological parameters of hypertension in geriatric patients // *Hypertension.*– 2014.– Vol. 64, N 1.– P. 628–634.
- Gruhlke L.C., Patricio M.C., Moreira D.M. Mozart, but not the Beatles, reduces systolic blood pressure in patients with myocardial infarction // *Acta Cardiol.*– 2015.– Vol. 70, N 6.– P. 703–706.
- Guida H.L., da Silva S.Ap.F., dos Santos A.M. et al. Acute Auditory Stimulation with Different Styles of Music Influences Cardiac Autonomic Regulation in Men // *Intern. Cardiovasc. Research J.*– 2017.– Vol. 8, N 3.– P. 105–110.
- Hanser W.E., Van den Tol A. J., Mark R. E. et al. Consolation through music: A survey study // *Musicae Scientiae.*– 2016.– Vol. 20, N 1.– P. 122–137.
- Harada T., Kurai R., Ito S. et al. Effect of Joyful and Anxiety-Provoking Music on Autonomic Nervous System Function // *Intern. Med. J.*– 2017.– Vol. 24, N 2.– P. 211–213.
- Harada T., Moriwaki Y., Ito S. et al. Influences of High-Resolution Music Box Sounds on the Peripheral Vascular System // *Intern. Med. J.*– 2016.– Vol. 23, N 6.– P. 709–711.
- Hewitt L., Sanctuary C., Vertigan A.E. et al. Does listening to music in acute stroke improve outcomes? A single-blinded quasi-randomized pilot study // *Edorium J. Disability and Rehabilitation.*– 2016.– Vol. 1.– P. 154–163.
- Howland R.H. Hey Mister Tambourine Man, Play a Drug for Me: Music as Medication // *J. Psychosocial Nursing Mental Health Services.*– 2016.– Vol. 54, N 12.– P. 23–27.
- Hsiao C.C., Liu J., Lin R. et al. Assessment of effect of music tempo on heart rate recovery using wearable device // *IEEE International Conference.*– 2016.– P. 000667–000672.
- Jeong H.C., Park J.Y. The Comparison between the Effects of Consonant and Dissonant Music Therapy on the Autonomic Nervous System and Stress Management // *Intern. J. Software Engineering Applications.*– 2016.– Vol. 10, N 12.– P. 269–278.
- Koelsch S., Boehlig A., Hohenadel M. et al. The impact of acute stress on hormones and cytokines, and how their recovery is affected by music-evoked positive mood // *Scientific Reports.*– 2016.– Vol. 6.– P. 1–11.
- Koelsch S., Jäncke L. Music and the heart // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36, N 44.– P. 3043–3049.
- Kühlmann A.Y.R., Etnel J.R.G., Roos-Hesselink J.W. et al. Systematic review and meta-analysis of music interventions in hypertension treatment: a quest for answers // *BMC Cardiovascular Disorders.*– 2016.– Vol. 16, N 1.– P. 69–75.
- Kukielczynska-Krawczyk K. Influence of relaxation music on heart rate variability and psychological area // *Nordic J. Music Therapy.*– 2016.– Vol. 25, N 1.– P. 138–138.
- Kunikullaya K.U., Goturu J., Kunnavi R. et al. Combination of music with lifestyle modification versus lifestyle modification alone on blood pressure reduction – A randomized controlled trial // *Complementary Therapies in Clinical Practice.*– 2016.– Vol. 23.– P. 102–109.
- Linnemann A., Strahler J., Nater U.M. Assessing the Effects of Music Listening on Psychobiological Stress in Daily Life // *J. Visualized Experiments.*– 2017, N 120.– P. e54920–e54920.
- Mastnak W. Community Sound Work: Music in open health settings – voice and body, inclusion and therapy, individuality and indication // *Intern. J. Community Music.*– 2016.– Vol. 9, N 1.– P. 49–63.
- Mastnak W. Impact of music on cardiac patients // *Musik-, Tanz- und Kunsttherapie.*– 2017, N 26.– P. 222–234.
- Moser M., Kaplan N. Resistant hypertension: truly resistant or just difficult to control? // *Med. Roundtable Cardiovascular Edition.*– 2017, N 1 (3).– P. 200–206.
- Namdar H., Sadeghi M.T., Sabourimoghaddam H. et al. Effects of music on cardiovascular responses in men with essential hypertension compared with healthy men based on introversion and extraversion // *J. Cardiovasc. Thoracic Research.*– 2014.– Vol. 6, N 3.– P. 185–191.
- Nayak S.K. Effect of slow and fast music on the autonomic nervous system and cardiac health: A Preliminary Investigation // *Classification and Clustering in Biomedical Signal Processing.*– IGI Global.– 2016.– P. 198–218.
- Ramasamy V., Sarkar J., Debnath R. et al. MusMed: balancing blood pressure using music therapy and ARBs // *Computational Intelligence in Data Mining.*– Springer, Singapore.– 2017.– P. 459–467.
- Saing S.K., Ramayani O., Ramayati R. et al. Effect of classical music on reducing blood pressure in children // *Paediatrica Indonesiana.*– 2016.– Vol. 48, N 3.– P. 142–146.
- Selle E.W., Silverman M.J. A randomized feasibility study on the effects of music therapy in the form of patient-preferred live music on mood and pain in patients on a cardiovascular unit // *Arts & Health.*– 2017.– P. 1–11.
- Selvendran S., Aggarwal N., Vassiliou V. Tuning the heart with

- music // J. Royal Society Med.– 2015.– P. 0141076815600906.
37. Sharma M., Vibha Asha. A Quasi experimental study to assess the effectiveness of music therapy on stress and blood pressure among antenatal mothers with pregnancy induced hypertension at selected hospitals of Punjab // Intern. J. Advan. Nursing Management.– 2016.– Vol. 4, N 4.– P. 355–360.
38. Sharman L., Dingle G.A. Extreme metal music and anger processing // Frontiers in Human Neuroscience.– 2015.– Vol. 9.– P. 272–283.
39. Supnet C., Crow A., Stutzman S. et al. Music as Medicine: The therapeutic potential of music for acute stroke patients // Critical Care Nurse.– 2016.– Vol. 36, N 2.– P. 1–7.
40. Toker E., Kömürçü N. Effect of Turkish classical music on prenatal anxiety and satisfaction: A randomized controlled trial in pregnant women with pre-eclampsia // Complementary Therapies in Medicine.– 2017.– Vol. 30.– P. 1–9.
41. Trappe H.J., Voit G. The Cardiovascular Effect of Musical Genres: A Randomized Controlled Study on the Effect of Compositions by WA Mozart, J. Strauss, and ABBA // Deutsches Ärzteblatt International.– 2016.– Vol. 113, N 20.– P. 347–352.
42. Van den Tol A.J.M., Edwards J., Heflick N.A. Sad music as a means for acceptance-based coping // Musicae Scientiae.– 2016.– Vol. 20, N 1.– P. 68–83.
43. Van Dyck E., Six J., Soyer E. et al. Adopting a music-to-heart rate alignment strategy to measure the impact of music and its tempo on human heart rate // Musicae Scientiae.– 2017.– P. 1029864917700706.
44. Whelan D. Flute, accordion or clarinet? Using the characteristics of our instruments in music therapy // Music Therapy Perspectives.– 2016.– P. miv058.
45. White E.L., Rickard N.S. Emotion response and regulation to «happy» and «sad» music stimuli: Partial synchronization of subjective and physiological responses // Musicae Scientiae.– 2016.– Vol. 20, N 1.– P. 11–25.
46. Young J.O. How classical music is better than popular music // Philosophy.– 2016.– Vol. 91, N 4.– P. 523–540.

Надійшла 04.07.2017 р.

Можливості музичної терапії в лікуванні артеріальної гіпертензії

В.І. Березуцький¹, М.С. Березуцька²

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

² Дніпропетровська академія музики ім. М. Глінки, Дніпро

Представлено огляд досліджень, присвячених практичному застосуванню музичної терапії в комплексному лікуванні артеріальної гіпертензії. Проаналізовано дані праць, опублікованих за останні 5 років у журналах, які індексуються наукометричними базами Scopus, Web of Science і PubMed. Аналіз свідчить, що основний вплив музики на регуляцію артеріального тиску реалізується через емоційний стан і вегетативну нервову систему людини. Залежно від співвідношення характеристик (тембр, мелодія, тональність, гармонія, метроритм, темп тощо) музика вибірково стимулює або гальмує симпатичні або парасимпатичні впливи на серцево-судинну систему. Завдяки здатності послабити стрес і патологічні адренергічні впливи, музична терапія дозволяє знизити частоту скорочень серця і артеріальний тиск, зменшити потребу міокарда в кисні, знизити тону периферичних судин. Оскільки такі гемодинамічні ефекти позитивно впливають на клінічний перебіг артеріальної гіпертензії, музична терапія має великий потенціал і перспективи застосування в практичній кардіології.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, музична терапія.

The possibilities of musical therapy in treatment of arterial hypertension

V.I. Berezutsky¹, M.S. Berezutskaya²

¹ Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine

² M. Glinka Dnipropetrovsk Academy of Music, Dnipro, Ukraine

The aim of the study was to determine the possibilities of practical application of music therapy in the comprehensive treatment of arterial hypertension according to the analysis of scientific publications over the past five years in journals indexed by Scopus, Web of Science and PubMed. The analysis showed that the main mechanisms of the influence of music on the cardiovascular system are realized through the emotional state and the autonomic nervous system. Depending on the combination of the characteristics of the musical composition (timbre, melody, tonality, harmony, metro rhythm, tempo, dynamics, pitch) it has a stimulating or inhibitory effect on the sympathetic or parasympathetic regulation of the cardiovascular system. Thanks to the ability to ease stress and pathological adrenergic influences, music therapy can reduce heart rate and blood pressure, reduce myocardial oxygen demand, and lower the tone of peripheral blood vessels. Since such hemodynamic effects have a very positive impact on the arterial hypertension, music therapy has a huge potential and should be widely used in practical cardiology.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, music therapy.

УДК 061.3(4):616.2

Європейський конгрес кардіологів – 2017

Цього року Європейський конгрес кардіологів проходив 26–30 серпня в місті Барселона, Іспанія. Ця визначна щорічна міжнародна подія присвячена як серцево-судинним захворюванням, так і суміжним дисциплінам і є найбільшим форумом не тільки в Європі, а й у всьому світі.

Як підсумував президент Європейського товариства кардіологів (ЄТК) професор Јеґоен Вах, цього року конгрес був досить успішним заходом, який об'єднав 31 705 – делегатів з п'яти континентів і 153 (рекордної кількості) країн. Було представлено 10 804 тез, відбір матеріалів був досить конкурентним.

На конгресі від України було представлено 20 тез, з яких дві усні доповіді, три було відібрано як кращі презентації й одна модерована доповідь. Також Асоціація кардіологів України органі-

зувала секцію з легеневої гіпертензії (під керівництвом проф. Ю.М. Сіренка).

Загалом наукова програма конгресу була розроблена на високому рівні, представлено найновіші досягнення в галузі медицини, насамперед стосовно серцево-судинних захворювань – найбільшої причини смертності, адже місія ЄТК полягає в забезпеченні поліпшення виживання хворих із серцево-судинною патологією, пропагуванні здорового способу життя.

Щороку ЄТК нагороджує видатних осіб на знак визнання їхніх досягнень. Товариство має сподівання, що інформація про видатних кардіологів, які зробили великий внесок у медицину, стане джерелом натхнення для майбутніх поколінь. Цього року присуджено дві золоті медалі ЄТК за значний внесок у практичну медицину – професорові W. Wijns (Брюссель,



Українська делегація на Європейському конгресі кардіологів.

Бельгія) за розроблення та впровадження ядерної кардіології, тромболізу і коронарної дилатації та професору А. DeMaria (Ла Хойя, США) за впровадження методів серцево-судинної візуалізації, зокрема ехокардіографії, та активну громадську позицію.

Основними темами конгресу були ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, аритмії, серцева недостатність, але найбільш важливою подією було відзначення – 40 років проведення перкутанних коронарних втручань. Окремі симпозиуми присвятили питанням профілактики та реабілітації серцево-судинних захворювань. На конгресі оприлюднили оновлені Європейські рекомендації з діагностики та лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST, подвійної антитромбоцитарної терапії, периферичних захворювань артерій, клапанних вад серця.

На виставці конгресу були представлені національні кардіологічні товариства та авторитетні міжнародні організації, такі як Всесвітня федерація серця, Американська колегія кардіологів, Американська асоціація серця, Європейське товариство з лікування артеріальної гіпертензії, Європейське товариство з лікування атеросклерозу та інші.

На стенді Української асоціації кардіологів, який уже 14 років поспіль бере участь у роботі конгресів, висвітлювалася діяльність асоціації та вітчизняної кардіологічної науки в цілому. До

роботи на стенді залучили найкращих науковців та лікарів, а також молодих учених за підтримки асоціації та товариства *Cardiologists of Tomorrow*. На стенді Української асоціації кардіологів можна було отримати інформацію про наступний Національний конгрес кардіологів та майбутні наукові заходи. Стенд відвідали гості з різних країн світу, національних товариств, преса, оргкомітет конгресу. З метою налагодження співробітництва на стенді побували представники міжнародних кардіологічних товариств, засобів масової інформації, співробітники фармацевтичних компаній та виробників медичного обладнання.

Слід відзначити, що для молодих учених і лікарів відкрито широкі можливості підвищення професійного рівня, стажування, обміну досвідом, отримання грантів та фінансової допомоги. Так, Українська асоціація кардіологів надає підтримку активним членам асоціації та молодим ученим, лікарям за програмою *Cardiologists of Tomorrow*. Європейське товариство кардіологів пропонує низку грантів, інформація про які доступна на сайті www.escardio.org, надає безкоштовну реєстрацію вченим, тези доповідей яких прийнято до програми, тощо. Цього року ряд молодих учених отримали повні гранти на відвідування конгресу.

Наступний конгрес кардіологів пройдёт 25–29 серпня 2018 р. у Мюнхені (Німеччина). Тези прийматимуть з грудня 2017 р.

**Підготував С.М. Кожухов,
д. мед. н., координатор стенду
Асоціації кардіологів України**

Резолюція XVIII Національного конгресу кардіологів України

(Київ, 20–22 вересня 2017 р.)

XVIII Національний конгрес кардіологів України присвячений новітнім досягненням теоретичної та практичної кардіології і персоналізованому підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями на основі доказової медицини.

У роботі конгресу взяли участь близько 3000 українських лікарів та науковців, а також фахівці з Польщі, Іспанії, Сполучених Штатів Америки, Франції, Нідерландів, Словаччини, Вірменії. Відбулося 12 пленарних, 11 секційних засідань, 16 круглих столів та 5 наукових дискусій, 14 науково-практичних симпозіумів. Заслухано 272 доповіді та обговорено 52 стендових повідомлення. Провідними вітчизняними та іноземними вченими прочитано 4 лекції, проведено 14 майстер-класів та клінічних розборів, у тому числі інтерактивних. Молодими вченими зроблено 15 доповідей. Організовано виставку сучасних лікарських засобів медичного призначення і спеціалізованих видань.

У рамках конгресу проведені Міжнародна наукова сесія США, Франції та України, спільне засідання Асоціації кардіологів Польщі та Асоціації кардіологів України, спільне засідання Асоціації аритмологів України та Європейської асоціації ритму серця, спільне засідання комітету Європейської ініціативи «Stent for Life» в Україні, Асоціації інтервенційних кардіологів України та Асоціації невідкладної кардіології.

Програма конгресу, висвітлюючи найбільш актуальні наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала основні досягнення, висновки та результати останніх міжнародних і вітчизняних досліджень в кардіології. Особливу увагу було приділено питанням коморбідності, які були розглянуті з фахівцями суміжних спеціальностей: неврологами, психологами, діабетологами, нефрологами, акушерами-гінекологами. Для кардіологів, терапевтів та сімейних лікарів були організовані доповіді та обмін досвідом з кардіохірургами, інтервенційними кардіологами й інвазивними аритмологами. З лікарями швидкої допомоги проведено круглий стіл «Організаційні питання допомоги хворим з

гострим коронарним синдромом на догоспітальному і ранньому госпітальному етапах». Для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» вперше було прочитано курс лекцій «Кардіологія для сімейних лікарів» і продовжено курс лекцій «Базисні основи аритмології». Традиційно розглядалися питання клінічної фармакології й раціональної фармакотерапії.

На Генеральній асамблеї обговорено державну програму профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2018–2022 рр., заслухано річний звіт президента Асоціації кардіологів України академіка НАМН України В.М. Коваленка про роботу асоціації, затверджено основні регламентні документи кардіологічної служби: нові рекомендації з лікування клапанних вад серця, з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності, з ультразвукової діагностики.

Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:

– Участь Асоціації кардіологів України в підготовці й проведенні секції з легеневої гіпертензії на конгресі Європейського товариства кардіологів (Іспанія, Барселона, 2017).

– Участь в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології».

– Проведення аналізу даних багатоцентрового вітчизняного дослідження щодо оцінки ефективності й прихильності до лікування хворих з високим/дуже високим ризиком антигіпертензивною фіксованою комбінацією.

– У результаті спільних дій Асоціації кардіологів України та Асоціації інтервенційних кардіологів у 18 областях України почали роботу «Регіональні реперфузійні мережі» (22 центри), в межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії.

– Продовжує ефективно функціонувати «Реєстр перкутанних коронарних втручань», за даними якого, у 2016 р. збільшилася кількість інвазивних процедур в кардіології, в першу чергу в пацієнтів з гострим коронарним синдромом

мом зі стійкою елевацією сегмента ST: кількість коронарографій досягла 29 800, коронарних стентувань – до 14 000, при цьому стентувань у перші години від початку симптомів STEMI – 7500 (5300 у 2015 р.). Проведено зріз з перкутанних коронарних втручань в Україні, який висвітлює найближчі та віддалені результати проведення стентувань у пацієнтів з інфарктом міокарда елевацією сегмента ST і без елевації сегмента ST та стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС).

– Ініційовано (спільно з МОЗ) створення Національного реєстру хворих з гострим коронарним синдромом.

– Продовжується активна участь у міжнародному та європейському реєстрах сімейних гіперхолестеринемій ScreenPro FH та EAS-FHSC.

– Спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів проводиться подальше впровадження алгоритму періопераційної діагностики та післяопераційного ведення хворих із множинним атеросклерозом вінцевих артерій та цукровим діабетом 2-го типу.

– Забезпечується співпраця з кардіохірургами, неврологами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами та андрологами щодо пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів здійснюється довгострокове вивчення особливостей прогресування атеросклерозу вінцевих артерій та перебігу ІХС у хворих з гіпотиреозом після аортокоронарного шунтування.

– Продовжена робота центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних та гетерозиготних) дисліпідемій у 4 регіонах України (Київ, Харків, Дніпро, Луцьк).

– Проведено майстер-класи з порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій в усіх регіонах України.

– Взято участь у засіданнях правління Європейського товариства кардіологів, Європейської асоціації ритму серця, Асоціації фахівців з невідкладної кардіології, Асоціації фахівців з інтервенційної кардіології, Асоціації фахівців із серцевої недостатності, робочої групи з кардіоваскулярної фармакотерапії Європейського товариства кардіологів.

– Продовжено проведення спеціалізованого циклу «Клінічна аритмологія та електрофізіоло-

гія» на базі кафедри кардіології НМАПО імені П.Л.Шупика.

– Проведено аналіз даних міжнародного 5-річного реєстру CLARIFY щодо пацієнтів зі стабільною ІХС, виявлено особливості поширення чинників ризику коморбідної патології та її лікування.

– Триває участь Асоціації кардіологів України в Європейському проекті із вторинної профілактики серцево-судинних захворювань EUROASPIRE V.

– Завершили участь у міжнародній програмі з поліпшення якості ведення пацієнтів із серцевою недостатністю Improvement HF.

– Разом з Європейською асоціацією ритму серця проведено тренінг з програми кардіостимуляторів, імплантованих дефібриляторів та ресинхронізувальних пристроїв (Київ, травень 2017 р.).

– Здійснені виїзди до Луганської та Донецької областей (Маріуполь, Краматорськ, Сіверодонецьк) для огляду хворих, програмування кардіостимуляторів та проведення конференцій з лікарями.

– Продовжена участь у виданні «Білої Книги» Європейської асоціації ритму серця та Європейської асоціації фахівців з невідкладної серцево-судинної патології.

– Проводилися виїзні школи та регулярно читалися тематичні лекції з практичних питань діагностики і лікування хронічної серцевої недостатності для лікарів-кардіологів та терапевтів в обласних центрах.

– Проведено спільну науково-практичну конференцію з Асоціацією сімейних лікарів (Київ, березень 2017 р.).

– Створено робочу групу Асоціації кардіологів України з біомаркерів основних серцево-судинних захворювань.

– Забезпечено функціонування інтернет-сайту УАФСН для лікарів та пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

– Продовжено участь УАФСН у міжнародному глобальному реєстрі QUALIFY з оцінювання якості ведення амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

– Продовжено видання фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність».

Водночас залишається низка невирішених питань:

- не втрачає гостроти проблема фінансування невідкладної та планової допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями;
- не розпочато реальне фінансування пілотного проекту допомоги хворим на серцево-судинні захворювання;
- не проводиться державне страхування хворих на серцево-судинні захворювання;
- немає державного статистичного реєстру хворих з гострим коронарним синдромом з підйомом та без підйому сегмента ST, порушеннями ритму серця, легеневою артеріальною гіпертензією, гострою та хронічною серцевою недостатністю;
- не узгоджені правові стосунки лікаря й пацієнта;
- вкрай недостатня кількість процедур з імплантації кардіовертерів-дефібриляторів та пристроїв для серцевої ресинхронізувальної терапії;
- бракує належної підтримки проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення медико-соціальних чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;
- недостатнє пропагування здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань на державному рівні в засобах масової інформації;
- медичними працівниками первинних структур охорони здоров'я недостатньо поширюються санітарно-просвітницькі матеріали, що пропагують здоровий спосіб життя, недостатньо проводиться оцінювання серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію;
- недостатня об'єктивізація причин смерті, що призводить до штучного перебільшення цього показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу і спотворення статистичної звітності та суттєво відрізняє Україну від розвинених країн.

Під час обговорення виступів та дискусій на конгресі визначено такі перспективні напрями наукових досліджень і заходи в практичній кардіології:

- Впровадження державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2018–2022 рр.

– Організація співпраці з провідними фахівцями військової медицини з метою зниження захворюваності, смертності, збільшення середньої тривалості життя в умовах наслідків бойових дій.

– Постійне формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики артеріальної гіпертензії і лікування серцево-судинних захворювань. Створення методичного забезпечення для організації профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні.

– Розповсюдження санітарно-просвітницьких матеріалів для населення, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Активне залучення медичних сестер, фельдшерів та працівників аптек до поширення медико-санітарних знань і профілактики артеріальної гіпертензії серед населення. Активізація співпраці з викладачами і студентами ВНМЗ та ЗПО щодо проведення роз'яснювальної превентивної роботи серед населення.

– Методична підтримка методу домашнього моніторингу артеріального тиску з метою більш ефективного контролю артеріального тиску на тлі терапії, розглядання можливості реімбурсації вартості апаратів для вимірювання артеріального тиску в домашніх умовах.

– Продовження участі Асоціації кардіологів України в Європейському проекті з профілактики серцево-судинних захворювань EUROASPIRE V.

– Забезпечення співпраці з сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком кардіоваскулярних ускладнень для підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень.

– Подальше впровадження методів стентування та шунтування в лікуванні атеросклерозу вінцевих судин серця, судин головного мозку і нирок.

– Продовження проведення освітніх шкіл і майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму, серцевої недостатності в різних регіонах України з акцентом на освіті лікарів первинної ланки.

– Подальше впровадження інвазивних та апаратних методів діагностики й лікування порушень ритму і провідності серця й хронічної серцевої недостатності (радіочастотна абляція,

багатокамерних кардіостимуляторів та імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів).

– Виступ перед МОЗ з ініціативою з 2018 р. і надалі щодо кількарязового збільшення закупівлі кардіовертерів-дефібриляторів, пристроїв для серцевої ресинхронізувальної терапії, катетерів для абляції, двокамерних кардіостимуляторів з метою повного забезпечення вторинної профілактики раптової серцевої смерті згідно з міжнародними протоколами.

– Продовження участі у виданні «Білої Книги» Європейської асоціації ритму серця та Європейської асоціації фахівців з невідкладної серцево-судинної патології.

– Забезпечення ефективної співпраці з сімейними лікарями щодо своєчасного виявлення серцевої недостатності на її ранніх стадіях та своєчасного скерування пацієнтів у заклади вторинного і третинного рівнів надання медичної допомоги для забезпечення їм доступу до сучасних високотехнологічних методів лікування.

– Впровадження доповнень до державної статистичної звітності з таких питань: гострий коронарний синдром з підйомом та без підйому сегмента ST; стійка шлуночкова тахікардія; повна атріовентрикулярна блокада та атріовентрикулярна блокада II ступеня 2-го типу, венозний тромбоемболізм.

– Проведення подальшого субаналізу популяційного дослідження 20 чинників серцево-судинного ризику серед міського населення України, за результатами якого, поряд зі встановленою поширеністю когорти з дуже високим ризиком розвитку ускладнень за шкалою SCORE (30 % дорослого населення) визначено, що у 8,1 % міського населення реєструється сімейна гіперхолестеринемія за критерієм холестерину ліпопротеїнів низької щільності ≥ 5 ммоль/л.

– Початок роботи освітніх шкіл із сімейної гіперхолестеринемії в регіонах України.

– Продовження і розширення Реєстру перкутанних коронарних втручань.

– Продовження участі у спільній діяльності європейської ініціативи «Stent for life».

– Спільно з Європейським товариством кардіологів продовження участі у реєстрі з лікування ІХС.

– Продовження участі в ініціативі Європейського товариства кардіологів «Атлас кардіології».

– Участь в європейській ініціативі «Дефібрилятор для життя».

– Видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність і спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим.

Володимир Іванович Волков

(до 80-річчя від дня народження)



З жовтня 2017 р. виповнилося 80 років від дня народження відомого вченого, клініциста, кардіолога, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора Володимира Івановича Волкова.

Свою трудову діяльність Володимир Іванович почав у 1962 р. на посаді лікаря-терапевта районної лікарні с. Короча Белгородської області, куди був направлений після закінчення Ленінградського медичного педіатричного інституту. У 1966–1968 рр. навчався в клінічній ординатурі на кафедрі госпітальної терапії Харківського медичного університету. З 1968 р. працював асистентом цієї кафедри. Великий клінічний досвід поповнився за час роботи в Нігерії в 1977–1980 рр. З 1981 до 2014 р. очолював відділ атеросклерозу та його ускладнень (нині відділ атеросклерозу та ішемічної хвороби серця) Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України (на той час філії Інституту кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска).

Сфера наукових інтересів В.І. Волкова пов'язана з вивченням механізмів розвитку атеросклерозу та його ускладнень, серцевої недостатності, підвищенням ефективності лікування пацієнтів з ішемічною хворобою серця. Вивчав роль вазоактивних ейкозаноїдів у атерогенезі. Одним із перших в Україні розробляв концепцію ключової ролі функціонального стану ендотелію у виникненні та прогресуванні атеросклеротичних уражень. Пріоритетними були дослідження про- і протизапальних цитокінів при ішемічній хворобі серця та серцевій недостатності. Безпосередньо професором В.І. Волковим та під його керівництвом вивчено взаємозв'язки морфофункціональних властивостей тромбоцитів з дисліпідемією і гострофазовими показниками при різних клінічних формах ішемічної хвороби серця, розроблено новий спосіб оцінки чутливості до ацетилсаліцилової кислоти і на його основі диференційовані підходи до призначення антитромбоцитарної терапії. Вперше в Україні

проведено аналіз впливу поліморфізму генів на активність тромбоцитарного гемостазу. Досліджено патогенетичні особливості ішемічної хвороби серця при цукровому діабеті 2-го типу. Отримано нові дані про гендерні відмінності патогенезу, маніфестації та ефективності лікування серцево-судинних захворювань.

Володимир Іванович Волков – автор понад 350 наукових праць, у тому числі 4 монографій, 18 методичних рекомендацій. Пріоритетність наукових досліджень підтверджена більш ніж 40 авторськими свідоцтвами і патентами. Під керівництвом В.І. Волкова захищено 4 докторських і 26 кандидатських дисертацій. Його учні працюють не тільки в Україні, а й у країнах ближнього і далекого зарубіжжя.

Професор В.І. Волков – член президії і робочої групи з атеросклерозу та ішемічної хвороби серця Асоціації кардіологів України, член Європейського товариства кардіологів, входить до складу редколегій кількох спеціалізованих медичних журналів України.

Нагороджений премією ім. акад. М.Д. Стражеска (1984), дипломом I ступеня

ВДНГ УРСР (1984), срібною медаллю ВДНГ СРСР (1985), премією ім. П.І. Шатілова (1991), преміями АМН України (1999, 2000), Почесними грамотами НАН України (2000) і НАМН України (1999, 2000, 2003, 2006, 2007, 2010, 2013), медаллю ім. акад. М.Д. Стражеска (2001), Почесними грамотами Міністерства охорони здоров'я (2001, 2007), неодноразово – преміями Харківського науково-медичного товариства.

Завдяки своїй коректності, витриманості, доброзичливості, вимогливості до себе та колег, високій професійній майстерності та організаторським здібностям Володимир Іванович користується заслуженим авторитетом серед кардіологічної спільноти України.

Колектив ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Асоціація кардіологів України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», учні та колеги щиро вітають Володимира Івановича з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, наснаги, реалізації всіх планів і сподівань.

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:

03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – публікуються на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України», реферативної бази даних «Україніка наукова», матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 31.10.2017 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 21

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