

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



6/2017

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

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ **14** Clinical and demographic characteristics of the patients with first diagnosed arterial hypertension: results of START study

Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко від імені групи дослідників

Ye.P. Swishchenko, L.A. Mishchenko, on behalf of the group of researchers

Мета дослідження – вивчити демографічні та клінічні особливості пацієнтів з уперше встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії (АГ); оцінити рівень задоволеності пацієнтів призначеним лікуванням і зміни в самопочутті та працездатності пацієнтів. Кінцеві точки дослідження: оцінка ефективності антигіпертензивної терапії, уперше призначеної лікарем. У відкрите багаточентрове епідеміологічне дослідження СТАРТ було залучено 1485 пацієнтів з уперше виявленою та/або нелікованою АГ з 11 обласних центрів України та м. Києва. На візиті залучення проводили оцінку демографічних показників, анамнестичних даних і фізичне обстеження, після чого лікар на свій розсуд призначав пацієнтові антигіпертензивну терапію. У більшості випадків була обрана оригінальна фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну. Її ефективність і переносність оцінювали на 7-му і 30-ту добу лікування. Крім того, на заключному візиті (30-та доба терапії) проводили анкетування для вивчення думки пацієнта про результати лікування. Серед пацієнтів з уперше встановленим діагнозом АГ та/або нелікованою АГ 54,5 % були віком менше 55 років; жінки становили 57,8 %, чоловіки – 42,2 %. У 33,1 % пацієнтів було діагностовано АГ 1-го ступеня, у 54,6 % – АГ 2-го ступеня і у 12,2 % – АГ 3-го ступеня. У 77,4 % пацієнтів зареєстровано гіперхолестеринемію, у 24,9 % – ожиріння, 21,9 % вказали на статус активного куріння, 8,7 % – на наявність цукрового діабету в анамнезі. Застосування комбінації периндоприлу й амлодипіну через 7 днів сприяло зниженню систолічного артеріального тиску (АТ) на 21 мм рт. ст., діастолічного – на 10 мм рт. ст.; через 30 днів – відповідно на 32 і 15 мм рт. ст. ($P < 0,001$ для всіх показників). Нормалізацію АТ відзначено у 35,3 % через тиждень і у 76,5 % через місяць від початку прийому комбінації периндоприлу й амлодипіну. Профіль пацієнтів з уперше виявленою та/або нелікованою АГ у міській популяції України представлений практично в половині випадків жінками та особами віком менше 55 років з переважно м'якою і помірною АГ. Найчастіше АГ поєднується з гіперхолестеринемією (77,4 %), кожен четвертий має ожиріння, кожен п'ятий – активний курець. Застосування у цієї категорії пацієнтів фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну як ініціальної терапії сприяло швидкому досягненню цільового рівня АТ – через тиждень у 35,3 % пацієнтів, через 30 днів – у 76,5 % на тлі доброї переносності лікування.

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Особливості післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки **24** Specifics of postinfarction rupture of the interventricular septum

А.В. Руденко, М.Л. Руденко, О.А. Береговий

A.V. Rudenko, M.L. Rudenko, O.A. Beregovy

Мета роботи – визначити найбільш інформативні діагностичні маркери тяжкості післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки (ПІРМШП), а також найбільш ефективні методи корекції цього ускладнення на підставі власного досвіду лікування хворих. За період 1991–2017 рр. у НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України проліковано 65 хворих з ПІРМШП: 44 (67,7 %) чоловіки віком 52–73 роки (у середньому (57,4±9,5) року) і 21 (32,3 %) жінка віком 64–76 років (у середньому (62,2±11,7) року). У 41 пацієнта виявлено задню локалізацію дефекту, у 24 – передню. Виникнення ПІРМШП призводить до складних порушень гемодинаміки, ступінь яких обумовлений розмірами розриву, величиною викиду крові через розрив, розмірами зони інфаркту, ступенем ураження вінцевих артерій і наявністю некрозу сосочкових м'язів. Важливими чинниками, що впливають на результати лікування ПІРМШП, є застійна серцева недостатність і кардіогенний шок. Основним фактором, що визначає розвиток застійної серцевої недостатності і кардіогенного шоку в пацієнтів з ПІРМШП передньої локалізації, є дисфункція лівого шлуночка, яка виникає в результаті поширеного некрозу міокарда. У хірургічній практиці використовували методу геометричної реконструкції лівого шлуночка однією латкою «сендвіч» автоперикардом з п-подібними швами, які дублюються. Летальність становила 13,8 %. Основною причиною післяопераційної летальності була гостра серцева недостатність. Хірургічне лікування ПІРМШП є методом вибору, оскільки воно найбільш ефективно порівняно з медикаментозною терапією і ендovasкулярними методами та забезпечує герметичне закриття дефекту і відновлення геометрії лівого шлуночка.

Результати холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок та чинники, асоційовані з виявленими порушеннями

В.Й. Целуйко, О.Д. Ярова

30 Results of Holter ECG monitoring in patients with atherosclerosis of the arteries of lower extremities and factors associated with the revealed disorders

V.Y. Tseluyko, O.D. Yarova

Мета – оцінити результати добового моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК) та дослідити наявність зв'язку з клінічними й генетичними (поліморфізм T(-786)C промотора гена eNOs) показниками. Обстежено 100 чоловіків з АПАНК, середній вік – (60,7±0,9) року. Окрім загальноприйнятого дослідження, проводили холтерівське моніторування ЕКГ, ехокардіографію, доплер-ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій, селективну коронарну ангіографію. Алейний поліморфізм T(-786)C гена eNOs вивчали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Хворих було розподілено на дві групи: 1-ша – 63 (63 %) пацієнти без ішемічної хвороби серця (ІХС), II – 37 (37 %) пацієнтів з ІХС. Ішемічні зміни ЕКГ у хворих на АПАНК статистично значуще частіше асоціюються з молодшим віком пацієнтів (P=0,045), більш ранньою маніфестацією атеросклерозу (P=0,02), наявністю алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs (P=0,002), ознаками ураження сонних артерій (P=0,004) та перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу (P=0,007). За даними холтерівського моніторування ЕКГ порушення ритму і провідності виявлялися у хворих із клінічними ознаками як АПАНК, так і атеросклерозу вінцевих артерій. За наявності ІХС статистично значуще вищими були поширеність суправентрикулярних (P=0,002) і шлуночкових (P=0,006) порушень ритму і частота виявлення алеля С (P=0,008 та P=0,002 відповідно). Порушення провідності реєстрували частіше у хворих на АПАНК із супутньою ІХС (P=0,01), проте не встановлено статистично значущого зв'язку з певним генотипом поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs. Постійна форма фібриляції передсердь виявлена лише у хворих на ІХС, які є носіями алеля С, і статистично значуще частіше траплялася в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда (P=0,02) та зниженням швидкості клубочкової фільтрації (P=0,02).

Предиктори ішемічної мітральної недостатності в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда різної локалізації

Н.Д. Оришчин, Ю.А. Іванів

38 Predictors of ischemic mitral insufficiency in patients with systolic left ventricular dysfunction after myocardial infarction of different localization

N.D. Oryshchyn, Yu.A. Ivaniv

Мета – оцінити значення геометричних показників ремоделювання лівого шлуночка як предикторів мітральної недостатності (МН) у пацієнтів зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) різної локалізації. У дослідження залучено 99 пацієнтів з перенесеним ІМ та систолічною дисфункцією ЛШ, з МН від легкої до тяжкої. МН оцінювали за допомогою ехокардіографії за показником площі ефективного отвору регургітації (EROA), визначали показники глобального та локального ремоделювання ЛШ. Для порівняння змін показників деформації мітрального клапана (МК) та показників ремоделювання ЛШ відібрали хворих із МН помірного ступеня і тяжкою (n=79). Сформували групи пацієнтів: 1-ша (n=36) – хворі з перенесеним ІМ передньої локалізації, 2-га (n=43) – з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації. Контрольну групу (n=21) становили здорові особи. У хворих обох груп виявлено статистично значуще більші показники глобального та локального ремоделювання ЛШ, ніж у здорових осіб (P<0,0001). У пацієнтів 1-ї групи був вищий індекс сферичності ЛШ, ніж у хворих 2-ї групи (P=0,003). Показники локального ремоделювання були більшими в пацієнтів 1-ї групи, зміни стосувалися довжини натягу переднього папілярного м'яза (ПМ) (P=0,03), заднього зміщення переднього ПМ (P=0,03), висоти тіла переднього ПМ (P=0,01), відстані між ПМ (P=0,02). У 1-й групі виявили кореляцію EROA з індексом сферичності ЛШ (τ Кендалла 0,46, P<0,0001), з довжиною натягу переднього і заднього ПМ (τ Кендалла 0,41 та 0,52 відповідно, P<0,0001), з акінезією нижнього сегмента верхівки ЛШ та індексом локальної скоротливості заднього ПМ (τ Кендалла 0,71 та 0,51 відповідно, P<0,0001), а також залежність МН від ураження обвідної гілки лівої вінцевої артерії та правої вінцевої артерії (P=0,0008 та P=0,002 відповідно). У пацієнтів 2-ї групи виявили кореляцію EROA з натягом заднього ПМ та з передньозаднім розміром кільця МК (τ Кендалла 0,36 та 0,48 відповідно, P<0,0001). У хворих з ішемічною кардіоміопатією після перенесеного ІМ передньої локалізації інтенсивніший процес сферизації ЛШ та більші показники дислокації ПМ порівняно з пацієнтами з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації. Отримані дані можуть мати значення для вибору хірургічного підходу до корекції ішемічної МН.

Серцева недостатність / Heart failure

Вживаність упродовж 24 місяців та її предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Н.Г. Ліпкан

50 Predictors of 24-month survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on gender

L.G. Voronkov, O.L. Filatova, A.V. Lyashenko, N.A. Tkach, N.G. Lipkan

Мета – порівняти показники виживання протягом 24 міс та їх клінічні предиктори в чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ). У дослідженні взяли участь 356 пацієнтів віком від 30 до 75 років із ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, у яких ФВЛШ становила менше 40 %. Незалежні чинники, що впливають на час виживання хворих, визначали за допомогою регресії Кокса, побудови кривих виживання за методом Каплана – Мейєра, кластерного аналізу, методів описової статистики та методів інтервального оцінювання. Виживання чоловіків та жінок із ХСН та зниженою ФВЛШ упродовж 24 місяців статистично значущо не розрізнялося ($P=0,092$) та становило 68 і 76 % відповідно. Чинники, пов'язані з несприятливим прогнозом виживання, істотно відрізнялися залежно від статі. У чоловіків із ХСН і зниженою ФВЛШ упродовж 24 міс спостереження предикторами виживання, за результатами уніваріантної моделі Кокса, стали: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка, рівень С-реактивного білка, рівень креатиніну крові, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка (ЛШ), індекси цих об'ємів, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, ФВЛШ. За даними кластерного аналізу клініко-інструментальних показників, найбільш вагомими предикторами летального наслідку в них були такі: товщина задньої стінки ЛШ менше 0,75 см, рівень сечової кислоти понад 627 мкмоль/л, індекс кінцевосистолічного об'єму більше 110 см/м², ФВЛШ менше 25 % та кінцеводіастолічний об'єм більше 340 мл (відношення шансів від 6,8 до 5,7). У жінок із ХСН і зниженою ФВЛШ впродовж 24 міс спостереження предикторами виживання, за результатами уніваріантної моделі Кокса, стали: розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм ЛШ, середній тиск у легеневій артерії, товщина стінок ЛШ. За даними кластерного аналізу клініко-інструментальних показників, найбільш вагомими предикторами летального наслідку в жінок були: рівень глюкози понад 11,4 ммоль/л, кінцевосистолічний об'єм ЛШ більше 287 мл, кінцеводіастолічний об'єм ЛШ більше 302 мл, кінцевосистолічний розмір ЛШ більше 6,5 см, товщина міжшлуночкової перегородки менше 0,7 см, індекс кінцеводіастолічного об'єму більше 176 см/м² (відношення шансів від 16,2 до 11,2).

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40

Т.В. Міхалева, О.С. Сичов, Т.В. Гетьман, В.Г. Гур'янов, К.О. Міхалєв

56 Predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation after sinus rhythm restoring: the role of the rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene

T.V. Mikhailieva, O.S. Sychov, T.V. Getman, V.G. Gurianov, K.O. Mikhailiev

Мета – визначити предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу після відновлення синусового ритму, а також встановити роль rs10465885 гена конексину-40 (Cx40) у його виникненні. Обстежили 104 пацієнтів з минулими формами ФП неклапанного генезу (середній вік (53 ± 10) років; 80 (76,9 %) чоловіків). Розподіл варіантів rs10465885 гена Cx40 ($n=73$) був таким: TT – 17 (23,3 %) пацієнтів, CT – 33 (45,2 %), CC – 23 (31,5 %). Проаналізували 122 випадки відновлення СР: 32 (26,2 %) – медикаментозної кардіоверсії (29 пацієнтів); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (ЕКВ) (53 пацієнти); 27 (22,2 %) – радіочастоті катетерної абляції (РЧА) (22 пацієнти). Медіана динамічного спостереження становила 23 місяці. На основі фенотипових ознак, асоційованих з rs10465885, були сформовані фенотипові кластери (ФК): ФК₁ – 43 пацієнти (57 випадків відновлення СР), ФК₂ – 24 (26), ФК₃ – 18 (20) та ФК₄ – 19 (19). Були також сформовані інтегральні кластери (ІК), що враховували приналежність до ФК та носійство (чи умовно високу ймовірність носійства) варіантів rs10465885 не-CC чи CC: ІК₁ (ФК₁ + не-CC) – 26 пацієнтів (32 випадки відновлення СР); ІК₂ (ФК₁ + CC) – 17 (25); ІК₃ (об'єднана група (ФК₂₃₄) + не-CC) – 49 (50); ІК₄ (ФК₂₃₄ + CC) – 12 (15). Ризик рецидиву ФП після ЕКВ був у 1,429 разу вищий за такий після РЧА. Поряд із цим ризик рецидиву ФП після відновлення СР у пацієнтів з балом 1 за шкалою CHA₂DS₂-VASc був у 1,550 разу нижчий за такий у пацієнтів з 0 та ≥ 2 бали. ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ асоціювався з більш високою частотою виявлення варіанта rs10465885 CC (з урахуванням осіб з умовно високою ймовірністю його носійства), був представлений, в основному, чоловіками віком менше 40 років, без виражених змін структурно-функціонального стану міокарда лівого шлуночка; характеризувався більш раннім дебютом аритмії, більшою частотою виявлення випадків субклінічної ФП, а також меншим ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Приналежність до ІК₂ (проти ІК₄) виявилася найбільш тісно асоційованою з рецидивом ФП через 90 і 180 днів після відновлення СР. Предикторами дожиття без рецидиву аритмії після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу виявилися варіант його відновлення і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Носійство (чи умовно висока ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 гена Cx40 CC додатково підвищує ризик рецидиву аритмії на етапах 3- і 6-місячного спостереження після відновлення СР у пацієнтів з ФП, яким притаманні риси ФК₁ (порівняно з ФК₂₃₄).

Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь при спостереженні протягом 6 місяців

68 Predictors of arrhythmia recurrence after the first episode of atrial fibrillation during 6-months follow-up

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

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

Мета роботи – визначити клініко-анамнестичні характеристики та показники структурно-функціонального стану міокарда, які можуть бути предикторами виникнення рецидивів аритмії в пацієнтів зі зворотними епізодами вперше діагностованої фібриляції передсердь (ФП) при спостереженні протягом 6 міс. Серед 124 послідовно обстежених пацієнтів із уперше діагностованою ФП у 88 пацієнтів епізод ФП завершився відновленням синусового ритму. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик ретроспективно були сформовані групи пацієнтів з документованими рецидивами ФП (n=44) і без рецидивів (n=44). У вказаних групах порівнювали частоту виявлення факторів ризику, супутніх захворювань, лабораторні показники, перебіг першого епізоду ФП, дані ехокардіографії, а також добового моніторування ЕКГ після відновлення синусового ритму. Для визначення незалежних предикторів рецидиву ФП здійснювали багатофакторний аналіз. Рецидивний перебіг ФП асоціювався зі старшим віком, а також більшою частотою виявлення деяких супутніх захворювань, зокрема, серцевої недостатності, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету, а також більш вираженою гіпертрофією лівого шлуночка. Найбільш значущими предикторами виникнення рецидиву аритмії після перенесеного першого епізоду ФП після відновлення синусового ритму виявилися кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 проти 0: відношення шансів 3,135 (95 % довірчий інтервал 1,341–7,333); P=0,008) та рівень С-реактивного білка (≥ 6 проти < 6 мг/л: відношення шансів 3,041 (95 % довірчий інтервал 1,656–5,584); P<0,001). Протягом 6 міс спостереження рецидиви аритмії зареєстровано у 50 % пацієнтів із першим зворотним епізодом ФП. Незалежними предикторами рецидивного перебігу ФП були наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також рівень С-реактивного білка 6 мг/л і вище. Вказані аспекти повинні враховуватися при індивідуалізованій оцінці потреби в застосуванні антиаритмічних і антитромботичних засобів у пацієнтів із уперше діагностованою ФП після відновлення синусового ритму.

Вади серця / Heart diseases

Регрес гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана

79 Regression of left ventricle hypertrophy in patients with critical aortic stenosis after aortic valve replacement

Н.В. Понич

N.V. Ponych

Мета – визначити предиктори регресу гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом (АС) після протезування аортального клапана (ПАК). В одноцентровому дослідженні проаналізовано результати проспективного спостереження, здійсненого у 119 пацієнтів з АС, послідовно обстежених до і через 6–12 міс після операції ПАК. Серед них було 74 (62,2 %) чоловіки і 45 (37,8 %) жінок, медіана віку – 63 роки (квартилі 56,5–72,0 року). Усім пацієнтам до операції провели клінічне, лабораторне та інструментальне дослідження, зокрема трансторакальну ехокардіографію і коронарорентрикулографію. Залежно від динаміки індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) через 6–12 міс після ПАК усіх пацієнтів ретроспективно поділили на дві групи: у 52 (43,7 %) пацієнтів відносно зменшення показника ІММЛШ після операції становило від 0 до 30 %, а у 67 (56,3 %) – більше 30 % (максимально – на 63 %). Медіана відносного зниження ІММЛШ через 6–12 міс після ПАК становила 32,31 % (квартилі 23–40 %). Пацієнти з меншою динамікою ІММЛШ відрізнялися більшою частотою супутньої гіпертонічної хвороби, стенокардії напруження та більшою кількістю гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій. Група пацієнтів з більшим регресом гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) характеризувалася більшим об'ємом лівого передсердя, більшим ІММЛШ, нижчою вихідною фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ), вищим рівнем індексу Tei, нижчими показниками MAPSE та систолічної хвилі s, більшою тривалістю коригованого інтервалу QT. За даними багатофакторного аналізу, предикторами більш вираженого регресу ГЛШ виявилися вихідний ІММЛШ, ФВЛШ, мітральна регургітація, тривалість коригованого інтервалу QT, а також відсутність супутнього багатосудинного ураження вінцевих артерій. Точність передбачення групи зі слабкою динамікою ІММЛШ становила 73,3 %, з вираженою – 79,7 %, загальна точність моделі – 76,9 %. Виразеність зменшення ІММЛШ є одним з найважливіших індикаторів довготривалого ефекту ПАК у пацієнтів з критичним АС. Вихідний ІММЛШ, ФВЛШ, мітральна регургітація, тривалість коригованого інтервалу QT та відсутність супутнього багатосудинного ураження вінцевих артерій є незалежними предикторами сприятливішої динаміки ІММЛШ після ПАК через 6–12 міс.

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні **89** Dynamics of left heart deformation parameters in patients with essential hypertension under long-term treatment

О.Г. Несукай, Й.Й. Гіреш

E.G. Nesukay, I.I. Giresch

Мета – дослідити особливості ремоделювання лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) під впливом тривалої терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи протягом одного року за допомогою оцінювання позовжньої, циркулярної та радіальної деформації міокарда лівого шлуночка і скоротливої, резервуарної та кондуктної функцій лівого передсердя (ЛП). Обстежено 48 хворих (56 % жінок) на ГХ II стадії. Сформовано групи: в 1-шу увійшло 22 хворих віком у середньому (57,5±1,6) року, які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), у 2-гу – 26 хворих віком у середньому (59,4±1,4) року, які отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Додатково пацієнти були розподілені залежно від ступеня ГЛШ: 35 хворих з легкою та помірною ГЛШ та 13 хворих з вираженою ГЛШ. Проводили ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, спекл-трекінг ехокардіографію. Аналізували позовжню (ПГСД) і циркулярну (ЦГСД) глобальну систолічну деформацію та їх швидкості, ранню діастолічну швидкість деформації ЛШ (РДШДЛШ), пізню, ранню та пізню діастолічну швидкість деформації ЛП, систолічну деформацію ЛП (СДЛП). Виявлено покращення скоротливої функції ЛШ у позовжньому напрямку, про що свідчило збільшення ПГСД на 6 та 5 % відповідно в 1-й та 2-й групах порівняно з показником до лікування. При аналізі діастолічної функції ЛШ виявлено збільшення РДШДЛШ у 1-й та 2-й групах на 6 та 4 % відповідно порівняно з показником до лікування. Також виявлено збільшення СДЛП в 1-й та 2-й групах порівняно з показником до лікування на 9 та 8 % відповідно. Таким чином, на тлі лікування БРА II та ІАПФ виявлено покращення скоротливої та діастолічної функцій ЛШ і резервуарної функції ЛП. У пацієнтів з легкою та помірною ГЛШ та хворих з вираженою ГЛШ виявлено зменшення індексу маси міокарда ЛШ на 5 та 10 % відповідно. У групі з вираженою ГЛШ, поряд з покращенням у позовжньому напрямку, зареєстровано статистично значуще збільшення величини ЦГСД на 10 % порівняно з показником до лікування.

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Клінічний досвід фармакотерапії аритмій: фокус на етацизин – ефективність і профіль безпечності **96** Clinical experience of pharmacotherapy of arrhythmias: focus on ethacizine – effectiveness and safety profile

М.В. Гребеник, С.М. Маслій

M.V. Hrebenyk, S.M. Masliy

Мета – оцінити місце етацизину в лікуванні аритмій на сучасному етапі шляхом ретроспективного аналізу 30-річного досвіду лікування порушень ритму серця в когорті пацієнтів кардіоревматологічного профілю, а також у разі коморбідності з цукровим діабетом і хронічним обструктивним захворюванням легень; дослідити катамнез та виживаність цих хворих упродовж 15 років. Проведено ретроспективний аналіз 30-річного досвіду лікування етацизином екстрасистолії та пароксизмальної / персистентної фібриляції передсердь (ФП) у 74 пацієнтів без вираженого структурного ураження міокарда. Максимальна безперервна терапія у окремих хворих тривала 12 років, періодичне застосування – 20 років. Для діагностики фонового захворювання, оцінки ефективності лікування в різні періоди спостереження, окрім клінічних даних, використано ЕКГ, ЕКГ за Холтером, ехокардіографію, дослідження варіабельності ритму серця, дисперсії реполяризації, пізніх потенціалів шлуночків, велоергометрію, фармакологічні проби. Застосування етацизину було ефективним у 71,3 % пацієнтів, у тому числі для тамування нападів ФП – у 61,7 %, при шлуночкової ектопії – у 78,9 %, для збереження синусового ритму у хворих з пароксизмами ФП – у 58,4 %. Звернуто увагу на ефективність терапії при вагус-асоційованій ФП, при якій застосування зареєстрованих антиаритмічних засобів суттєво обмежене. За весь період спостереження серйозних побічних реакцій не спостерігали, що вказує на прийнятний профіль безпечності етацизину. Більшість (22,7 %) небажаних реакцій були передбачувані, описані в інструкції до препарату, пов'язані з фармакологічними особливостями реалізації антиаритмічного ефекту і поділені на три групи: загальні, позасерцеві (4,5–9,1 %); пов'язані з електрофізіологічним впливом на міокард (18,1 %), які не виходили за межі норми; поодинокі випадки (блокада правої ніжки пучка Гіса, розвиток ЕКГ-патерну 1-го типу синдрому Бругада, безсимптомний епізод шлуночкової тахікардії), які вимагали відміни препарату. Етацизин є ефективним, безпечним, у тому числі при тривалому застосуванні, антиаритмічним препаратом за умови правильного відбору пацієнтів (без вираженого структурного захворювання серця), дотримання рекомендованого алгоритму застосування і контролю.

Огляди / Reviews

Сахарный диабет и атеросклероз: эпигенетические механизмы патогенеза. Обзор литературы **104** Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. A review

**Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Е.И. Ковзун,
В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько**

**L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun,
V.V. Pushkarev, M.D. Tronko**

В обзоре литературы обобщен и проанализирован материал, посвященный эпигенетическим изменениям, сопровождающим сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете. Представлены данные об участии эпигенетических модификаций в патологических изменениях клеток эндотелия, гладкомышечной мускулатуры и макрофагов, ведущих к атеросклерозу. Описана роль различных микроРНК в дифференцировке, активации, воспалении, пролиферации и миграции клеток сосудов. Показано, что модификации гистонов, метилирование ДНК и изменение спектра микроРНК участвуют в инициации и развитии сердечно-сосудистых заболеваний при сахарном диабете, а их изучение и применение полученных знаний имеет большой диагностический, прогностический, а в перспективе и терапевтический потенциал.

Ювілеї / Jubilees

Віктор Денисович Сиволап
(до 75-річчя від дня народження)

118 Viktor Denysovych Syvolap
(to the 75th anniversary)

УДК 616.12-008.331.1-036+314

Клініко-демографічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою артеріальною гіпертензією: результати дослідження СТАРТ

Є.П. Свіщенко, Л.А. Міщенко від імені групи дослідників¹*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** артеріальна гіпертензія, фіксована комбінація, цільовий рівень артеріального тиску, фактори ризику

Чисельність хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) в Україні у 2016 р. сягнула 10 млн 421 тис. Така висока поширеність, смертельні й інвалідизувальні наслідки цього захворювання зумовлюють необхідність пошуку шляхів до максимального охоплення ефективним лікуванням цих хворих. Значні досягнення в цьому напрямку демонструють США і Канада, а також західноєвропейські країни, зокрема Німеччина, Великобританія, Чехія, в яких рівень ефективного контролю АТ сягає 50 % і навіть більше. На жаль, в Україні ситуація суттєво гірша – за даними дослідження BP-CARE, лише 16,4 % українців з АГ досягають цільового артеріального тиску (АТ) [5, 6]. За результатами останнього епідеміологічного дослідження, проведеного у 2015 р. на базі відділу епідеміології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, ефективність лікування АГ становить 18 % у міській популяції.

Одним із проблемних питань контролю АГ є відтермінування початку лікування. Відомо, що серед тих, кому встановлено діагноз АГ, регулярно лікуються 30–50 % пацієнтів. На ранніх етапах захворювання пацієнти не відчують значного дискомфорту і не вважають за потрібне регулярно приймати антигіпертензивні ліки. Те, що ефективний контроль АТ на ранніх стадіях захворювання стримує розвиток і прогресування ураження органів-мішеней і забезпечує максимальний захист від розвитку серцево-судинних ус-

кладень, не береться до уваги не тільки хворими, а часто й лікарями.

Для збільшення ефективності лікування хворих з АГ в Україні було проведено епідеміологічне дослідження СТАРТ (епідеміологічне дослідження для визначення профілю вперше виявлених та нелікованих пацієнтів з артеріальною гіпертензією в реальній клінічній практиці).

Мета дослідження – вивчити демографічні та клінічні особливості пацієнтів з уперше встановленим діагнозом артеріальної гіпертензії; оцінити рівень задоволеності пацієнтів призначеним лікуванням і зміни в самопочутті та працездатності пацієнтів.

Кінцеві точки дослідження: оцінка ефективності антигіпертензивної терапії, уперше призначеної лікарем.

Матеріал і методи

Відкрите багатоцентрове епідеміологічне дослідження СТАРТ проводилося в період з березня 2017 р. до травня 2017 р. У дослідження залучали пацієнтів, які відповідали таким критеріям (критерії залучення): вік понад 18 років; уперше виявлені та неліковані пацієнти з АТ > 140/90 мм рт. ст.; підписана інформована згода пацієнта на участь у дослідженні.

Дизайн дослідження передбачав візит відбору, на якому після підписання пацієнтом інформованої згоди оцінювали демографічні

¹ Список лікарів – учасників дослідження СТАРТ наведено в додатку в кінці статті.

показники, проводили збір анамнезу з урахуванням тривалості АГ (у разі якщо пацієнт знав про наявність у нього АГ, але ніколи не лікувався), спадковості, статусу куріння, цукрового діабету (ЦД) і дисліпідемії (за наявності попередніх даних щодо рівня загального холестерину) та об'єктивний огляд, який передбачав оцінювання антропометричних показників (зріст, маса тіла, розрахунок індексу маси тіла за формулою Кетле) та вимірювання АТ за стандартною методикою відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів. Після проведеного обстеження на цьому візиті лікар на власний розсуд призначав пацієнту антигіпертензивну терапію. Контроль її ефективності та переносності проводили на 7-му та 30-ту добу лікування.

На останньому, третьому візиті (на 30-ту добу), крім вивчення антигіпертензивної ефективності за даними офісних вимірювань АТ, оцінювали задоволеність пацієнта отриманим лікуванням за результатами анкетування. Анкета містила такі запитання: Чи задоволений пацієнт призначеним лікуванням? Чи покращилося самопочуття пацієнта після призначеного лікування? Чи покращилася працездатність пацієнта після призначеного лікування? Для відповіді на кожне із запитань передбачалася п'ятибальна шкала, де 1 – це мінімальна оцінка, 5 – максимальна.

До участі в дослідженні залучили 160 лікарів загальної практики, які працюють у поліклініках Києва, Дніпра, Харкова, Львова, Одеси, Хмельницького, Вінниці, Полтави, Миколаєва, Запоріжжя, Чернігова та Житомира. Також було залучено 1525 пацієнтів, але остаточний аналіз даних здійснювали на підставі оцінки даних 1485 пацієнтів (поміж 40 хворих, дані яких були вилучені з аналізу, частина не відповідала критеріям залучення, у частини – якість оцінки вихідних показників не відповідала вимогам протоколу).

Аналіз даних проводили за допомогою вбудованих засобів статистичного аналізу електронних таблиць Microsoft Excel і пакета прикладних програм SPSS 13.0². Для аналізу застосовували методи описової статистики (для кількісних змінних обчислювали середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум, а для категоріальних – частота і частка у %), графічні методи, методи інтервального оцінювання (довірчі інтервали (ДІ) для середніх

арифметичних або медіан залежно від узгодженості даних з нормальним законом розподілу). Для аналізу узгодженості розподілу даних з нормальним законом розподілу застосовували критерій Шапіро – Вілка або Комогорова – Смірнова (у разі неможливості застосування критерію Шапіро – Вілка через великий розмір вибірки при рівні значущості 0,01).

Для аналізу динаміки показників АТ виконували дисперсійний аналіз за змішаною моделлю: залежна змінна – параметр, що аналізується, фактор «час» – фіксований (рівні: T_0 , T_7 днів, T_1 місяць), фактор «пацієнти» – випадковий, з наступним застосуванням контрастного аналізу (прості контрасти; рівень T_0 = референтний).

Результати та їх обговорення

Поміж пацієнтів з уперше виявленою та нелікованою АГ, які взяли участь у дослідженні, було 42,2 % чоловіків (549 осіб) й 57,8 % жінок (751 особа). Середній вік пацієнтів – (52,9±11,4) року, більшість (55,9 %) були віком менше 55 років; тривалість АГ у середньому становила (4,5±4,9) року. На обтяжений анамнез за серцево-судинними захворюваннями вказували 61 % пацієнтів. Про наявність у них ЦД знали 8,7 % хворих.

При оцінюванні чинників серцево-судинного ризику встановлено, що в цій вибірці 21,9 % є курцями в теперішній час, 23,6 % – у минулому, 54,5 % пацієнтів зазначили, що ніколи не курили. Результати епідеміологічних досліджень, які проводилися в Україні, засвідчують позитивну тенденцію до зменшення кількості курців у популяції протягом останніх 20 років. Так, за даними О.О. Кваші та співавторів, поширеність куріння в період з 1985 до 2015 р. зменшилася з 49,9 до 35,5 % у чоловічій популяції м. Києва [1]. Приблизно таку саму частку чоловіків-курців зареєстровано в дослідженні О.І. Мітченко та співавторів у міській популяції Дніпропетровська (сьогодні – м. Дніпро) – 36,8 %, що майже втричі більше, ніж серед жінок (13,1 %); у середньому в популяції – 24,2 % [2]. Кількість курців поміж пацієнтів з уперше виявленою та нелікованою АГ у нашому дослідженні становила 21,9 %, що практично дорівнює показнику поширеності куріння в популяції та збігається з результатами інших досліджень поширеності куріння у хворих на АГ [4, 7].

² Аналіз даних здійснив експерт Державного експертного центру МОЗ України П.М. Бабіч.

За результатами аналізу даних пацієнтів з уперше діагностованою АГ майже у чверті (24,9 %) виявлено ожиріння, критерієм якого був індекс маси тіла (ІМТ) 30 кг/м^2 і вище. Надлишкова маса тіла та ожиріння є вагомими детермінантами розвитку АГ. Так, за даними американського епідеміологічного огляду стану здоров'я населення NHANES за 1999–2010 рр., поширеність АГ серед осіб з ожирінням становить 35,7 %, що значно перевищує цей показник у осіб з надлишковою (ІМТ від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$) та нормальною масою тіла – 26,4 і 19,8 % відповідно [8]. Результати дослідження в міській популяції населення України вказують на значну поширеність ожиріння – 29,3 %. При цьому у хворих з ожирінням частота АГ сягає 62,3 %, тоді як поміж осіб з нормальним ІМТ – 29,8 % [3].

У 721 пацієнта були наявними дані про вміст у крові загального холестерину, за якими гіперхолестеринемію (критерієм якої був рівень $> 5,0 \text{ ммоль/л}$) зареєстровано у 77,4 %. Цей показник дещо перевищує поширеність гіперхолестеринемії в міській популяції Дніпропетровська (сьогодні – м. Дніпро) (69,4 %) та в чоловічій популяції м. Києва (60,3 %) [1, 2]. Дані досліджень щодо частоти гіперхолестеринемії у хворих з АГ значно коливаються – від 30 до 80 % – залежно від регіональних і етнічних особливостей, а також критеріїв гіперхолестеринемії [4, 9].

Аналіз вихідних показників АТ у досліджуваній популяції пацієнтів з АГ показав, що в середньому систолічний АТ (САТ) становив ($159,9 \pm 11,4$) мм рт. ст., діастолічний АТ (ДАТ) – ($94,0 \pm 8,3$) мм рт. ст. Близько половини пацієнтів – 54,6 % (95 % ДІ 51,9–57,3) – мали АГ 2-го ступеня, близько третини – 33,1 % (95 % ДІ 30,6–35,8) – АГ 1-го ступеня, найменш численною була група з тяжкою АГ (3-го ступеня) – 12,2 % (95 % ДІ 10,6–14,1).

Таким чином, встановлено, що для пацієнтів з уперше виявленою та нелікованою АГ практично невід'ємним супутником підвищеного АТ є гіперхолестеринемія, яка супроводжує АГ у 77,4 % випадків. Друге місце за частотою виявлення посідає ожиріння – 24,6 % хворих; третє – куріння, на яке вказали 21,9 % обстежених (рис. 1).

При цьому АГ 2-го ступеня виявлено більш ніж у половини обстежених хворих. Крім того, за результатами опитування 60,9 % (792 пацієнти) знали про наявність у них підвищеного АТ, проте не приймали антигіпертензивних препаратів. Враховуючи рівень АТ та значну поширеність чинників ризику серцево-судинних захворювань, більшість обстежених пацієнтів окрім модифікації способу життя потребують медикаментозної антигіпертензивної терапії.

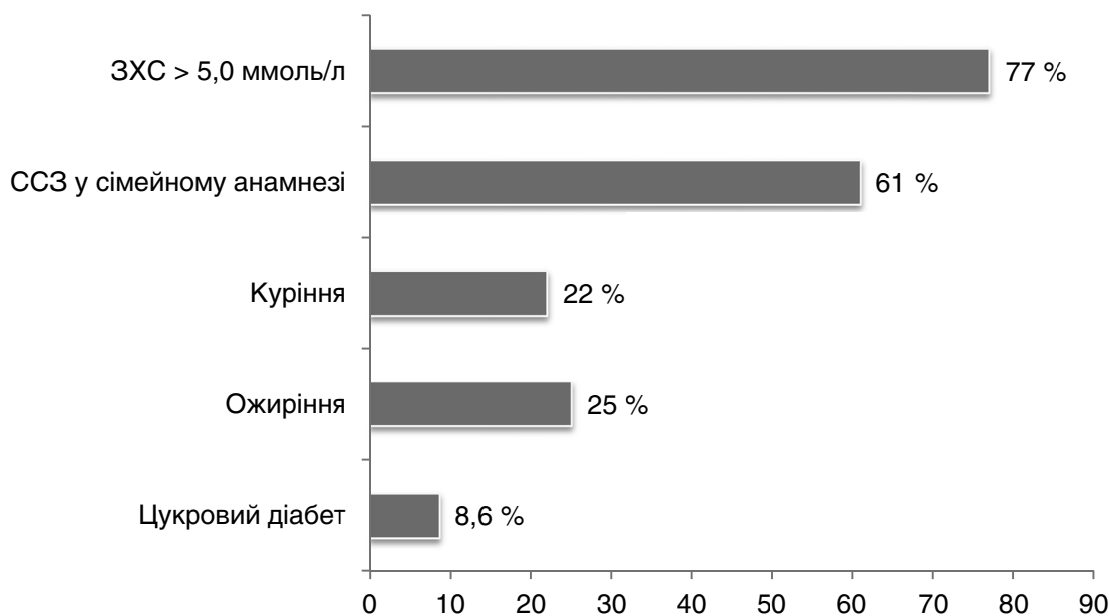


Рис. 1. Чинники ризику у хворих з уперше виявленою та нелікованою артеріальною гіпертензією. ЗХС – загальний холестерин; ССЗ – серцево-судинні захворювання.

За протоколом дослідження лікар призначав пацієнту антигіпертензивну терапію на власний розсуд. У більшості випадків (у 1300 пацієнтів, 88 %) як стартову терапію лікарі обрали фіксовану комбінацію периндоприлу з амлодипіном («Віакорам», Servier, Франція)³. Практично одностайний вибір на користь саме цього препарату був зумовлений можливістю почати терапію хворих з нелікованою гіпертензією з фіксованої комбінації препаратів (периндоприлу й амлодипіну) в адаптованих дозах (3,5 і 2,5 мг відповідно), що є безпечним з точки зору побічних ефектів та ефективним завдяки оптимальному поєднанню препаратів. Відповідно до інструкції з медичного застосування, «Віакорам» рекомендований як терапія першого ряду для лікування пацієнтів з АГ. Ця рекомендація базується на результатах досліджень, у яких доведено вищу антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації периндоприлу 3,5 мг і амлодипіну 2,5 мг порівняно з монотерапією периндоприлом 5 мг, валсартаном 80 мг та ірбесартаном 150 мг, а також еквівалентне з амлодипіном 5 мг зниження АТ при ліпшому профілі переносності [10, 11].

Більшості хворих (61,9 %) було призначено мінімальну дозу препарату, яка містить 3,5 мг периндоприлу й 2,5 мг амлодипіну; ще 33,2 % пацієнтів розпочали лікування з комбінації периндоприлу й амлодипіну в дозах 7 і 5 мг відповідно; 4,9 % хворих було призначено препарат у максимальній дозі – 14 мг периндоприлу і 10 мг амлодипіну. Варто зазначити, що у 81,8 % пацієнтів доза препарату, обрана на візиті залучення, не змінювалася протягом періоду лікування. У 102 (7,9 %) хворих дозу препаратів у складі фіксованої комбінації було збільшено, приблизно у такої ж кількості пацієнтів – 106 (8,2 %) – через тиждень лікування дозу препарату було зменшено через виразний антигіпертензивний ефект.

Аналіз профілю пацієнта залежно від дози препарату, яку він отримував протягом дослідження, дозволив визначити критерії вибору дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну. Встановлено, що мінімальну дозу призначали наймолодшим пацієнтам з мінімальною тривалістю АГ, яка в 45,9 % характеризувалася підвищенням АТ 1-го ступеня (у середньому в групі АТ становив 155/90 мм рт. ст.). Крім того, ці пацієнти мали найменшу частоту

виявлення гіперхолестеринемії (26,1 %), ожиріння (20,5 %) і ЦД (5,6 %). Більші дози препарату застосовували у хворих з вищим рівнем АТ – у середньому 165/95 мм рт. ст. у групі, в якій пацієнти отримували периндоприл 7 мг / амлодипін 5 мг, і 180/100 мм рт. ст. у групі, в якій застосовували максимальну дозу препарату (периндоприл 14 мг / амлодипін 10 мг). Вочевидь, рівень АТ й був головним критерієм для обрання дози фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, а експресія інших факторів ризику (вік, ожиріння, порушення ліпідного й вуглеводного обміну) була пов'язана з АТ.

Уже через тиждень від початку прийому препарату зниження цільового рівня АТ вдалося досягти у 35,3 % пацієнтів, тоді як через місяць лікування їх кількість збільшилася до 76,5 %. Зниження САТ через 7 днів прийому фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну становило 21 мм рт. ст., ДАТ – 10 мм рт. ст.; через 1 міс – відповідно 32 та 15 мм рт. ст. від початкового рівня (P<0,001 для всіх показників) (рис. 2).

Особливий інтерес становлять дані аналізу щодо динаміки АТ при застосуванні різних доз препарату. Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну в мінімальній дозі (3,5/2,5 мг) через 7 днів привела до зниження САТ і ДАТ відповідно на 12,2 і 9,5 %, а через 30 днів – на 18,0 і 14,7 % (P<0,001 для всіх показників). Як і варто було очікувати, препарат у середній дозі (периндоприл 7 мг / амлодипін 5 мг) забезпечу-

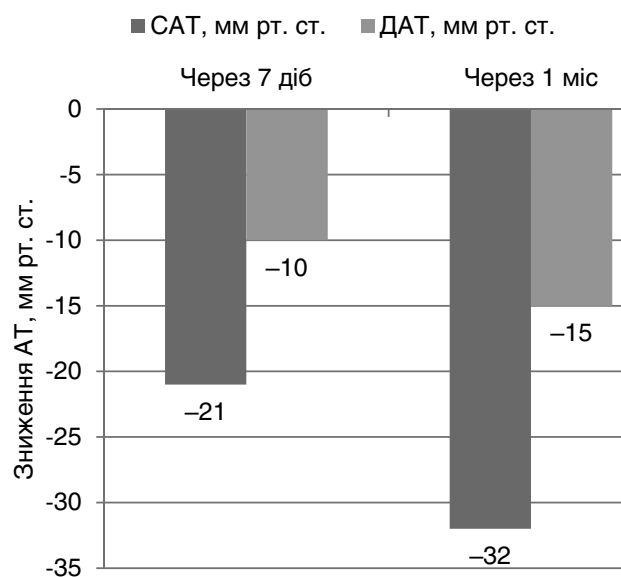


Рис. 2. Зниження артеріального тиску через 7 днів та через місяць.

³ Єдина оригінальна фіксована комбінація периндоприл/амлодипін, яка зареєстрована в Україні та може використовуватися як препарат першого ряду для лікування АГ, має назву «Віакорам» (Реєстраційне посвідчення № UA/15293/01/01, № UA/15293/01/02, № UA/15293/01/03. Наказ МОЗ України № 685 від 07.07.2016).

Таблиця 1

Динаміка артеріального тиску під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну при застосуванні різних доз препарату

Доза препарату	Візит	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
ФК периндоприл 3,5 мг / амлодипін 2,5 мг	Перший	155,4±8,4	92,4±7,6
	Через 7 діб	136,8±10,9*	83,7±7,2*
	Через 30 діб	127,4±8,9*	78,7±6,1*
ФК периндоприл 7 мг / амлодипін 5 мг	Перший	164,9±10,7	95,7±7,9
	Через 7 діб	141,4±12,5*	84,8±8,1*
	Через 30 діб	131,7±9,9*	80,0±6,4*
ФК периндоприл 14 мг / амлодипін 10 мг	Перший	179,2±14,8	102,6±10,8
	Через 7 діб	149,5±15,6*	90,0±8,1*
	Через 30 діб	138,5±11,9*	84,0±7,4*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з вихідним рівнем АТ на візиті залучення ($P < 0,001$). ФК – фіксована комбінація.

вав більш значне зниження САТ і ДАТ – через 7 діб на 14,2 і 11,4 % відповідно, через 30 діб – на 20,1 і 16,2 % відповідно ($P < 0,001$ для всіх показників). Раціональність застосування препарату в максимальній дозі (периндоприл 14 мг / амлодипін 10 мг) підтверджується наростанням антигіпертензивного ефекту до 16,6 і 12,2 % відповідно для САТ і ДАТ через 7 діб і до 22,0 і 17,5 % відповідно для САТ і ДАТ через 30 діб лікування (табл. 1).

Аналіз динаміки АТ у різних вікових групах виявив залежність між відповіддю на терапію та віком пацієнтів. Незважаючи на те, що у хворих віком менше 55 років вихідний рівень САТ дещо перевищував аналогічний показник у пацієнтів віком понад 55 років ((162,9±11,3) проти (157,5±10,7) мм рт. ст.; $P < 0,001$), частота досягнення цільового рівня АТ була статистично значуще вищою в пацієнтів віком менше 55 років – 83,1 проти 68,2 % ($P < 0,001$) у осіб старшої вікової групи (рис. 3). Ймовірно, це може бути свідченням того, що в осіб старшого віку більш виражене ремоделювання аорти та інших артерій еластичного типу формує більшу резистентність до лікування, особливо до зниження систолічного АТ.

На відміну від віку, наявність ожиріння не впливала на антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, незважаючи на статистично значущу різницю щодо рівнів САТ і ДАТ до лікування.

Так, у осіб з нормальною або надлишковою масою тіла вихідний САТ становив (158,8±10,7) мм рт. ст., ДАТ – (93,3±7,9) мм рт. ст., тоді як у пацієнтів з ожирінням – відповідно (163,2±12,7) і (96,1±9,0) мм рт. ст. ($P < 0,001$ для всіх показників). Проте відсоткове зниження АТ через 7 діб, а

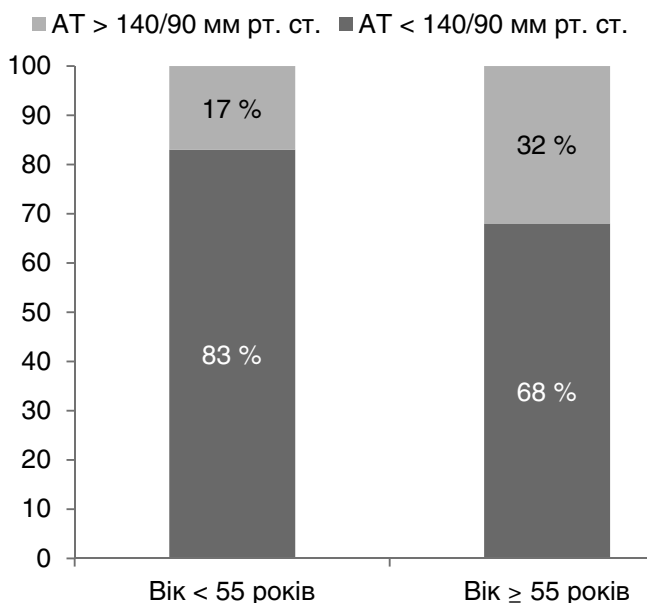


Рис. 3. Частка пацієнтів, які досягли цільового артеріального тиску через 30 діб лікування фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну в різних вікових групах.

також через 30 діб статистично значуще не відрізнялося в цих групах (рис. 4).

Результати коваріаційного аналізу (ANCOVA) за моделлю, де залежна змінна – «зниження САТ або ДАТ на певному візиті (другому або третьому) порівняно з вихідним рівнем», фактор «підгрупа» (рівні: «є ожиріння» і «немає ожиріння») – фіксований, коваріата – значення САТ або, відповідно, ДАТ на першому візиті з наступним застосуванням контрастного аналізу рівнів фактора «підгрупа» (рівень «немає ожиріння» = референтний) також не виявили суттєвої різниці щодо динаміки САТ під впливом лікування в групах порівняння. Тобто, ефективність терапії фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну не залежить від

Таблиця 2

Динаміка артеріального тиску під впливом фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів із супутнім цукровим діабетом та без нього

Група	Візит	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.
Без ЦД	Перший	159,4±11,2	93,7±8,1
	Через 30 діб	129,1±9,8*	79,3±6,4*
	Δ, %	-19,1	-15,4
Із ЦД	Перший	165,2±12,1	97,0±9,6
	Через 30 діб	133,6±10,5*	81,6±5,8*
	Δ, %	-18,9	-15,8

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими на першому візиті, тобто до лікування (P<0,001).

наявності ожиріння в пацієнта – застосування цього препарату буде однаковою мірою знижувати АТ, як у осіб з нормальною та надлишковою масою тіла, так і з ожирінням.

Аналіз динаміки АТ на тлі лікування виявив особливості щодо відповіді пацієнтів із ЦД на терапію. Як і хворі з ожирінням, вони характеризувалися вищим вихідним рівнем АТ порівняно з групою порівняння: САТ – відповідно (165,2±12,1) проти (159,4±11,2) мм рт. ст. (P<0,001), ДАТ – відповідно (97,0±9,6) проти (93,7±8,1) мм рт. ст. (P<0,001). Динаміка АТ протягом періоду лікування в групах порівняння представлена в табл. 2.

Враховуючи суттєві відмінності щодо вихідних показників АТ для порівняльного аналізу його динаміки у хворих із ЦД та без ЦД було

застосовано коваріаційний аналіз (ANCOVA) за моделлю, де залежна змінна – «зниження САТ або ДАТ на певному візиті (другому або третьому) порівняно з вихідним рівнем», фактор «підгрупа» (рівні: «є ЦД» і «немає ЦД») – фіксований, коваріата – значення САТ або, відповідно, ДАТ на першому візиті з наступним застосуванням контрастного аналізу рівнів фактора «підгрупа» (рівень «немає ЦД» = референтний). За результатами аналізу виявлено, що за наявності ЦД зниження САТ і ДАТ було статистично значуще меншим, ніж за його відсутності (для САТ P=0,018 на візиті через 7 діб і P=0,022 на візиті через 30 діб від початку терапії; для ДАТ P=0,002 та P=0,024 на відповідних візитах). Менша ефективність антигіпертензивної терапії фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів з АГ й супутнім ЦД підтверджується й результатами досягнення цільового АТ – 62,1 порівняно з 77,9 % у пацієнтів без ЦД (P<0,001). Отримані дані ще раз засвідчують той факт, що АТ у хворих на ЦД важче піддається контролю, ніж у пацієнтів з АГ без ЦД. Вочевидь, труднощі щодо зниження АТ при ЦД зумовлені більш вираженим ураженням артерій малого діаметра, що є характерним для ЦД, а також передчасним розвитком артеріосклерозу.

Дані за результатами дослідження СТАРТ щодо антигіпертензивної ефективності фіксова-

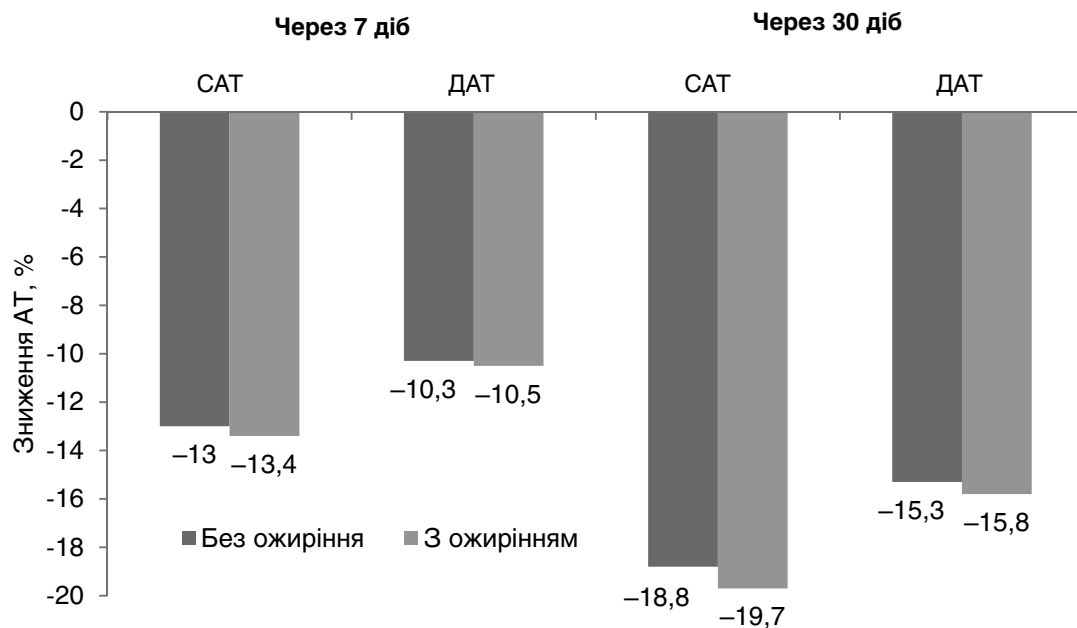


Рис. 4. Зниження артеріального тиску через 7 і 30 діб лікування фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну в пацієнтів із супутнім ожирінням та без ожиріння.

ної комбінації периндоприлу й амлодипіну на підставі аналізу лікування пацієнтів в умовах реальної клінічної практики зіставні з результатами рандомізованих контрольованих досліджень, в яких оцінювали вплив фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну на рівень АТ у хворих з м'якою та помірною АГ порівняно з монотерапією. Метааналіз даних трьох рандомізованих досліджень із залученням загалом 5507 пацієнтів з м'якою та помірною АГ продемонстрував перевагу комбінації периндоприлу й амлодипіну в мінімальній дозі над монотерапією периндоприлом, валсартаном, ірбесартаном щодо зниження АТ: різниця становила 2,4/1,3 мм рт. ст. для САТ і ДАТ відповідно ($P=0,002/0,005$) при ідентичному профілю переносності.

Варто зазначити, що фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну виявляє антигіпертензивний ефект з перших діб її застосування, про що свідчить статистично значуще зниження рівня АТ через 7 діб від початку терапії. За цей короткий проміжок часу в третини пацієнтів рівень АТ визначався в межах цільового, а через місяць лікування кількість пацієнтів із цільовим рівнем АТ становила 76,5 %. У попередніх дослідженнях показано, що застосування фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну як препарату першої лінії дозволяє на 20 % скоротити час досягнення цільового рівня АТ порівняно з «класичним» підходом, коли лікування починали з монотерапії з наступним титруванням дози і в подальшому додаванням другого препарату для досягнення цільового АТ [12, 13]. Як показано в дослідженні VALUE, швидкість досягнення ефективного контролю АТ має суттєвий вплив на прогноз пацієнта з АГ. За умови досягнення цільового рівня АТ протягом першого місяця лікування відносний ризик усіх серцево-судинних ускладнень через 5 років був на 25 % (95 % ДІ 0,67–0,83) меншим, ніж у випадках, коли контролю АТ досягали протягом 6 міс [14]. Аналогічну закономірність отримано в дослідженні на підставі даних із клінічної практики при аналізі амбулаторних карт пацієнтів з АГ. Його результати засвідчили, що ініціальна комбінована терапія сприяє на 18,5 % швидшому досягненню цільового АТ, що асоціюється зі зниженням ризику серцево-судинних катастроф на 34 % (95 % ДІ 0,52–0,64) [15].

У рамках аналізу переносності та безпечності терапії фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну проводилася реєстрація побічних

реакцій лікарями та оцінювання лікування пацієнтами. Частота виникнення побічних реакцій становила 0,62 %, що засвідчує добрий профіль безпечності та переносності препарату. Були зафіксовані набряки (2 випадки), кашель (1 випадок), алергійна реакція (1 випадок) та інші небажані реакції – загалом 8 випадків.

На користь доброго профілю ефективності та переносності фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну свідчать також результати аналізу суб'єктивної оцінки хворими результатів лікування. Пацієнти в цілому були задоволені призначеним лікуванням – середній бал оцінки за п'ятибальною шкалою становив $4,6 \pm 0,6$. На запитання, чи покращилося їх самопочуття після призначеного лікування, 61,8 % пацієнтів виставили оцінку 5, а 32,4 % – оцінку 4, середній бал становив так само $4,6 \pm 0,6$. Покращення працездатності максимальною мірою (5 балів) відзначили 57,7 % осіб та помірно (4 бали) – 35,3 %, (середній бал становив $4,5 \pm 0,7$). Таким чином, більшість хворих, які отримували препарат протягом місяця, відзначили покращення самопочуття та працездатності й загалом залишилися задоволеними лікуванням.

Висновки

1. Пацієнти з уперше виявленою та/або нелікованою артеріальною гіпертензією в міській популяції України представлені як жінками (57,8 %), так і чоловіками (42,2 %), причому більшість цих хворих (55,9 %) – віком менше 55 років. Лише третина пацієнтів мали артеріальну гіпертензію початкового (першого) ступеня, в більшості (54,6 %) реєстрували артеріальну гіпертензію 2-го ступеня, а 12,2 % уперше виявлених і нелікованих хворих мали тяжку артеріальну гіпертензію. Знали про наявність у них підвищеного артеріального тиску, проте не лікувалися 60,9 % обстежених.

2. Поміж факторів ризику, які досліджувалися в цій популяції, артеріальна гіпертензія найчастіше поєднувалася з гіперхолестеринемією (77,4 %), майже у чверті випадків – з ожирінням (24,9 %) та курінням (21,9 % активні курці); на наявність в анамнезі цукрового діабету вказали 8,7 %.

3. Призначення 88 % пацієнтам з уперше виявленою та/або нелікованою артеріальною гіпертензією оригінальної фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну як ініціальної терапії

сприяло швидкому й статистично значущому зниженню артеріального тиску – вже через тиждень від початку лікування нормалізації артеріального тиску вдалося досягнути у 35,3 % хворих, через місяць цей ефект спостерігали у 76,5 %.

4. Старший вік (понад 55 років) пацієнтів та наявність у них цукрового діабету формують резистентність до антигіпертензивної терапії, проте і в цих групах цільового рівня артеріального тиску через місяць лікування вдалося досягти відповідно у 68,2 та 62,1 % пацієнтів, яким була призначена фіксована комбінація периндоприлу й амлодипіну.

5. Наявність у пацієнта з артеріальною гіпертензією ожиріння не впливає на антигіпертензивну ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, про що свідчить рівнозначне зниження артеріального тиску в групах хворих з ожирінням та без ожиріння.

Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження СТАРТ.

Дослідження проведено за підтримки фармацевтичної компанії Servier (Франція).

Література

1. Кваша О.О., Смирнова І.П., Горбась І.М. та ін. Профіль серцево-судинного ризику в чоловіків, які проживають у місті: 35-річна динаміка // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 6.– С. 90–96.
2. Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. и др. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Дод. 4.– С. 76–83.
3. Митченко О.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. та ін. Поширеність артеріальної гіпертензії в міській популяції України залежно від ступеня та типу ожиріння // Міжнар. ендокринолог. журн.– 2015.– № 3 (67).– С. 13–19.
4. Свищенко Е.П., Мищенко Л.А. Нова концепція оцінки серцево-судинного ризику за фремінгемськими критеріями – визначення віку судин. Перший досвід використання в українській популяції хворих на артеріальну гіпертензію // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 5.– С. 95–103.
5. Yoon S., Gu Q., Nwankwo T. et al. Trends in blood pressure among adults with hypertension: United States, 2003 to 2012 // Hypertension.– 2015.– Vol. 65.– P. 54–61.
6. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BP-CARE study // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32.– P. 218–225.
7. Liu X., Zhu T., Manojlovich M. et al. Racial/ethnic disparity in the associations of smoking status with uncontrolled hypertension subtypes among hypertensive subjects // PLoS One.– 2017.– Vol. 12 (8).– P. e0182807. doi: 10.1371/journal.pone.0182807. eCollection 2017.
8. Saydah S., McKeever Bullard K., Yiling Chen Y., Trends in Cardiovascular Disease Risk Factors by Obesity Level in Adults in the United States, NHANES 1999–2010 // Obesity (Silver Spring).– 2014.– Vol. 22 (8).– P. 1888–1895.
9. De la Sierra A., Pintó X., Guisjarro C. et al. Prevalence, Treatment, and Control of Hypercholesterolemia in High Cardiovascular Risk Patients: Evidences from a Systematic Literature Review in Spain // Adv Ther.– 2015.– Vol. 32 (10).– P. 944–961.
10. Laurent S., Poulter N.R., Mancia G. Individual data meta-analysis in 5507 subjects of perindopril 3.5 mg / amlodipine 2.5 mg in comparison with RAS blocker monotherapy // J. Hypertens.– 2016.– Vol. 34 (Suppl. 2).– P. e278.
11. Laurent S., Parati G., Chazova I. et al. Randomized evaluation of a novel, fixed-dose combination of perindopril 3.5 mg amlodipine 2.5 mg as a first-step treatment in hypertension // J. Hypertens.– 2015.– Vol. 33.– P. 653–662.
12. Mancia G., Asmar R., Amodeo C. et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine // J. Hypertens.– 2015.– Vol. 33.– P. 401–411.
13. Mancia G. Comparison of a new first-line single-pill antihypertensive strategy with a stepped-care strategy using the time to blood pressure control // J. Hypertens.– 2015.– Vol. 33 (Suppl. 1).
14. Weber M., Julius S., Kjeldsen S. et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial // Lancet.– 2004.– Vol. 363.– P. 2049–2051.
15. Gradman A., Paris H., Lefebvre P. et al. Initial combination therapy reduces the risk of cardiovascular events in hypertensive patients: a matched cohort study // Hypertension.– 2013.– Vol. 61.– P. 309–318.

Надійшла 30.10.2017 р.

Клинико-демографические характеристики пациентов с впервые выявленной артериальной гипертензией: результаты исследования СТАРТ

Е.П. Свищенко, Л.А. Мищенко от имени группы исследователей

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

Цель исследования – изучить демографические и клинические особенности пациентов с впервые установленным диагнозом артериальной гипертензии (АГ); оценить уровень удовлетворенности пациентов назначенным лечением и изменения в самочувствии и работоспособности пациентов. Конечные точки исследования: оценка эффективности антигипертензивной терапии, впервые назначенной врачом.

Материал и методы. В открытое многоцентровое эпидемиологическое исследование СТАРТ было включено 1485 пациентов с впервые выявленной и/или нелеченой АГ из 11 областных центров Украины и г. Киева. На визите включения проводили оценку демографических показателей, анамнестических данных и физикальное обследование, после чего врач по своему усмотрению назначал пациенту инициальную антигипертензивную

терапию. В большинстве случаев в качестве инициальной терапии была выбрана оригинальная фиксированная комбинация периндоприла и амлодипина. Ее эффективность и переносимость оценивали на 7-е и 30-е сутки лечения. Кроме того, на заключительном визите (30-е сутки терапии) проводили анкетирование для изучения мнения пациента о результатах лечения.

Результаты. Среди пациентов с впервые установленным диагнозом АГ и/или никогда не леченных по поводу АГ 54,5 % были в возрасте меньше 55 лет; женщины составили 57,8 %, мужчины – 42,2 %. У 33,1 % пациентов была диагностирована АГ 1-й степени, у 54,6 % – АГ 2-й степени и у 12,2 % – АГ 3-й степени. У 77,4 % пациентов имела место гиперхолестеринемия, у 24,9 % – ожирение, 21,9 % указали на статус активного курения, 8,7 % – на наличие сахарного диабета в анамнезе. Применение комбинации периндоприла и амлодипина через 7 суток способствовало снижению систолического АД на 21 мм рт. ст, диастолического – 10 мм рт. ст.; через 30 сут – соответственно на 32 и 15 мм рт. ст. ($P < 0,001$ для всех показателей). Нормализация АД отмечена у 35,3 % через неделю и у 76,5 % через месяц от начала приема комбинации периндоприла и амлодипина.

Выводы. Профиль пациентов с впервые выявленной и/или нелеченой АГ в городской популяции Украины представлен практически в половине случаев женщинами и лицами моложе 55 лет с преимущественно мягкой и умеренной АГ. Наиболее частым спутником АГ является гиперхолестеринемия (77,4 %), каждый четвертый имеет ожирение, каждый пятый – активный курильщик. Применение у этой категории пациентов фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в качестве инициальной терапии способствовало быстрому достижению целевого АД – через неделю у 35,3 % пациентов, через 30 суток – у 76,5 % на фоне хорошей переносимости лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, целевой уровень артериального давления, факторы риска.

Clinical and demographic characteristics of the patients with first diagnosed arterial hypertension: results of START study

Ye.P. Swishchenko, L.A. Mishchenko, on behalf of the group of researchers

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

The aim – to study demographic and clinical characteristics of the patients with newly diagnosed arterial hypertension (AH); evaluate patients' satisfaction with prescribed treatment and changes in well-being and working capacity of patients. The end points of the study were to evaluate the effectiveness of antihypertensive therapy, which was first prescribed by the physician.

Materials and methods. In the open multicentre epidemiological study START 1485 patients were included with newly diagnosed and/or untreated AH from 11 regional centers of Ukraine and Kyiv. During the initial visit, the researchers assessed demographic data, anamnesis and physical examination data and later physician prescribed initial antihypertensive therapy at his/her own discretion. In the majority of cases, the doctors chose an original fixed combination of perindopril/amlodipine. Its efficacy and tolerability was assessed on the 7th and 30th treatment days. Besides, during the final visit (on treatment day 30) the patients answered the questionnaire, so that their opinion about the treatment results could be reviewed.

Results. Among the patients with newly established AH diagnosis or never treated AH, 54.5 % were younger than 55 years of age; 57.8 % were females, 42.2 % were males. In 33.1 % patients AH of the 1st degree was diagnosed, in 54.6 % – AH of the 2nd degree and in 12.2 % – AH of 3rd degree was diagnosed. 77.4 % of patients had hypercholesterolemia, 24.9 % had obesity, 21.9 % were active smokers, and 8.7 % had a history of diabetes mellitus. Administration of the combination perindopril/amlodipine after 7 days decreased systolic blood pressure by 21 mm Hg, diastolic blood pressure – by 10 mm Hg; after 30 days, respectively – by 32 and 15 mm Hg ($P < 0.001$ for all the parameters). Blood pressure was normalized in 35.3 % patients after a week, and in 76.5 % patients – after a month of combination treatment.

Conclusions. The patients profile with newly diagnosed or previously untreated AH among the urban population of Ukraine was presented in majority of cases by females and persons under 55 years of age with predominantly mild or moderate AH. AH is accompanied most frequently by hypercholesterolemia (77.4 %); each fourth patient is obese; each fifth patient is an active smoker. Usage of fixed combination of perindopril/amlodipine as initial therapy in these patients made possible to achieve target blood pressure in a week in 35.3 % of the patients, in 30 days – in 76.5 % patients, with good treatment tolerability.

Key words: arterial hypertension, fixed combination, target blood pressure level, risk factors.

Додаток**Список лікарів – учасників дослідження СТАРТ**

Абраменко Л.І. (Київ), Аксьонова Г.П. (Харків), Андрейко С.В. (Житомир), Артеменко С.В. (Дніпро), Асауленко Л.А. (Полтава), Бацюра А.В. (Київ), Беденко Д.С. (Харків), Бердник В.І. (Запоріжжя), Бердніков Д.В. (Київ), Белєвят О.О. (Миколаїв), Бойко О.В. (Київ), Бойченко С.А. (Київ), Бородіна Г.Ф. (Дніпро), Бородіна Н.С. (Дніпро), Бочарова Л.І. (Дніпро), Буштека Л.М. (Запоріжжя), Ваксер Н.В. (Дніпро), Варьоха С.О. (Житомир), Васкес Абанто А.Є. (Київ), Вишинська П.С. (Київ), Вірстюк І.І. (Харків), Вітюк А.В. (Київ), Гайдай С.М. (Одеса), Гайдук О.І. (Львів), Галас Т.О. (Київ), Герасименко Л.М. (Запоріжжя), Герасименко Н.С. (Дніпро), Годована О.В. (Дніпро), Горбатюк А.В. (Київ), Горленко Н.В. (Харків), Граждан А.В. (Київ), Гресь А.А. (Дніпро), Гудзенко Ю.О. (Харків), Гусак Г.М. (Харків), Дараган О.В. (Полтава), Дейнеко О.І. (Харків), Дідікова А.В. (Одеса), Дороба В.О. (Хмельницький), Дорошенко І.П. (Київ), Доценко Г.О. (Дніпро), Дудко Х.Р. (Львів), Дьяченко О.П. (Полтава), Ечкенко Б.М. (Харків), Євреїмова О.Г. (Київ), Єрьоменко З.В. (Київ), Железко З.М. (Київ), Забеліна І.О. (Миколаїв), Загребельна О.А. (Дніпро), Звіздарики І.В. (Львів), Іотова Л.М. (Дніпро), Ісаакян О.М. (Київ), Капіцин В. В. (Харків), Карая О.В. (Харків), Кирияненко Н.Г. (Харків), Кіндєєва Т.О. (Дніпро), Колісниченко О.В. (Київ), Коломійцева О.Ю. (Харків), Копак О.С. (Львів), Копилова Н.В. (Запоріжжя), Корець Л.Г. (Львів), Корнєєва Р.П. (Київ), Коробська С.Г. (Дніпро), Кочарян К.М. (Харків), Кочетова І.О. (Харків), Кравчук С.Є. (Львів), Краснікова К.Ю. (Дніпро), Кривицька А.М. (Полтава), Крупська Л.В. (Харків), Купцова С.М. (Київ), Куценко О.Ю. (Харків), Лакуша О.В. (Київ), Лебеденко Н.О. (Харків), Левченко Н.П. (Київ), Легенкова О.В. (Дніпро), Леміш Т.Л. (Запоріжжя), Ломоносова О.О. (Дніпро), Лукаш С.В. (Хмельницький), Лук'янчук Т.В. (Київ), Мавдрик Ю.М. (Львів), Мазіна О.В. (Харків), Майзерова Л.А. (Дніпро), Макаренко О.О. (Київ), Марченко А.Д. (Одеса), Мельник С.Ф. (Одеса), Мерзляк К.С. (Запоріжжя), Мещанова Н.О. (Харків), Михайлова Н.С. (Дніпро), Міркіна О.І. (Одеса), Мохонько А.В. (Чернігів), Нагорна Н.Б. (Житомир), Німець О.В. (Житомир), Новікова Н.О. (Харків), Осауленко В.А. (Київ), Охотник О.В. (Запоріжжя), Павленко Л.М. (Київ), Парамуд Н.В. (Львів), Парлагашвілі О.М. (Дніпро), Пасічник Г.М. (Вінниця), Пастух С.В. (Житомир), Пасулько О.П. (Одеса), Півненко К.П. (Харків), Попова Н.Г. (Одеса), Присяжнюк О.І. (Київ), Ракочей О.О. (Запоріжжя), Рапча Г.М. (Одеса), Розанова В.П. (Київ), Розгонюк К.М. (Вінниця), Ромась О.С. (Харків), Рубан Є.В. (Запоріжжя), Савченко О.Ю. (Київ), Сальник Н.М. (Дніпро), Самойлова Н.Г. (Чернігів), Сененько О.М. (Львів), Серединська С.Л. (Харків), Скоморович Є.І. (Львів), Соломонюк Н.В. (Вінниця), Ставицький Є.А. (Київ), Степаненко Н.М. (Харків), Ступицька Л.І. (Полтава), Табаченко М.А. (Харків), Тарасенко С.Ф. (Одеса), Тимченко Н.М. (Київ), Тищенко О.В. (Київ), Тітова С.В. (Київ), Тіцька Н.Г. (Харків), Ткач Р.І. (Львів), Тодоренко К.Ю. (Київ), Трачова І.Г. (Одеса), Третяк О.М. (Чернігів), Тріпачова Ю.Ю. (Дніпро), Трофименко С.І. (Дніпро), Тяпкіна О.О. (Дніпро), Ульяновченко Л.П. (Київ), Харченко М.О. (Запоріжжя), Хоркава А.В. (Київ), Чайка Л.В. (Миколаїв), Черленюк Н.В. (Київ), Черненко К.В. (Запоріжжя), Черняк І.В. (Київ), Чупака Н.П. (Харків), Шарова Н.Г. (Миколаїв), Шевчук М.М. (Київ), Шмигленко О.С. (Харків), Шума І.М. (Львів), Щепанкевич Г.І. (Київ), Юрченко Д.О. (Київ), Яблонська В.Б. (Одеса), Ясиницька О.Є. (Львів), Ясінська Л.О. (Одеса), Ясінський В.В. (Одеса), Яценко А.М. (Київ), Яцина А.І. (Хмельницький).

УДК 616.127.-005.8+616.121-007.43

Особливості післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки

А.В. Руденко, М.Л. Руденко, О.А. Береговий

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: післяінфарктний розрив міжшлуночкової перегородки, патоморфологічні зміни, геометрична реконструкція лівого шлуночка, систолічний у легеневій артерії

Післяінфарктний розрив міжшлуночкової перегородки (ПІРМШП) – це одне з найбільш небезпечних для життя ускладнень гострого інфаркту міокарда (ІМ), трапляється в 0,2–0,5 % усіх випадків ІМ [5, 6]. Перша згадка про цей стан документована 1845 р., коли Р.М. Latham у Лондонському медичному товаристві оприлюднив результати розтину тіла померлого [2]. ПІРМШП зазвичай розвивається впродовж тижня після перенесеного ІМ, в умовах одно- або багатосудинного атеросклеротичного ураження вінцевих артерій. ПІРМШП спричиняє викид крові зліва направо, в результаті сформованого ходу між шлуночками радикально погіршується внутрішньосерцева гемодинаміка. Погіршення насосної функції серця призводить до смерті хворих: 90 % пацієнтів помирають протягом першого місяця після розриву [3, 5–7]. Випадки більш тривалого виживання – поодинокі [4, 6, 7].

Клінічно ПІРМШП виявляється раптовим погіршенням стану пацієнта, аж до кардіогеного шоку, аускультативно з'являється грубий систолічний шум в 4-му міжребер'ї зліва, який необхідно диференціювати з мітральною недостатністю, теж раптово виниклою. Дані ЕКГ вказують на локалізацію ІМ, а дані ехокардіографії – на місце і приблизні розміри розриву. Дані ехокардіографії дозволяють визначити показники фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і систолічного тиску в легеневій артерії (ЛА). Найбільш достовірні дані щодо зміни параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки можна отримати при зондуванні порожнин серця і селектив-

ної коронарографії. Виникнення змін потребує негайного хірургічного втручання.

Світовий досвід хірургічного лікування відносно невеликий, як правило, публікації інформують про незначну кількість таких операцій, лише деякі клініки мають досвід кількох десятків операцій. При цьому летальність становить 20–30 % [1, 4, 6, 7]. Більшість питань хірургії ПІРМШП залишаються невирішеними, немає одностайної думки щодо оптимальних методів візуалізації дефекту, термінів хірургічного втручання, методів герметичного закриття дефекту та запобігання виникненню післяопераційних ускладнень.

Мета роботи – визначити найбільш інформативні діагностичні маркери тяжкості післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки, а також найбільш ефективні методи корекції цього ускладнення на підставі власного досвіду лікування хворих.

Матеріал і методи

За період 1991–2017 рр. у НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України проліковано 65 хворих із ПІРМШП віком у середньому (59,1±6,7) року: 44 (67,7 %) чоловіки віком 52–73 роки (у середньому (57,4±9,5) року) і 21 (32,3 %) жінка віком 64–76 років (у середньому (62,2±11,7) року). У 41 пацієнта зареєстровано задню локалізацію дефекту, у 24 – передню. Клінічну характеристику хворих залежно від локалізації дефекту наведено в *табл. 1*.

Таблиця 1

Клінічна характеристика хворих із післяінфарктним розривом міжшлуночкової перегородки залежно від локалізації дефекту

Показник	Загальна група (n=65)	Передня локалізація (n=24)	Задня локалізація (n=41)
Чоловіки	44 (67,7 %)	11 (45,8 %)	33 (80,5 %)**
Жінки	21 (32,3 %)	13 (54,2 %)	8 (19,5 %)
Вік, роки			
Чоловіки	57,4±9,5	55,4±8,3	57,5±8,9
Жінки	62,2±11,7	64,4±12,5	60,8±10,7
Гостра серцева недостатність	40 (61,5 %)	19 (79,2 %)	21 (51,2 %)*
Гідроторакс	56 (86,1 %)	24 (100 %)	32 (78,0 %)**
Олігурія	19 (29,2 %)	9 (37,5 %)	10 (24,4 %)
Життєва ємність легенів, %	54,5±7,8	53,7±6,8	54,2±7,6*
II–III ФК за NYHA	30 (46,1 %)	11 (45,8 %)	19 (46,3 %)
I–IV ФК за NYHA	35 (53,9 %)	13 (54,2 %)	22 (53,4 %)
Необхідність у ШВЛ до операції	8 (12,3 %)	6 (25 %)	2 (4,9 %)*
ВАБК до або після операції	20 (30,8 %)	16 (66,7 %)	4 (9,75 %)**
Стенти в передопераційний період	5 (7,7 %)	3 (12,5 %)	2 (4,9 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з передньою локалізацією дефекту: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$. ШВЛ – штучна вентиляція легенів; ВАБК – внутрішньоаортальна балонна контрпульсація.

За результатами ехокардіографії зареєстровані помірна дилатація правих і лівих відділів серця, гіпертрофія міокарда ЛШ, гіпокінезія й акінезія верхівки і бічної стінки ЛШ, міжшлуночкової перегородки (МШП) з ознаками її розриву. Кінцеводіастолічний об'єм (КДО) ЛШ становив у середньому ($198,0 \pm 37,4$) мл, кінцевосистолічний об'єм (КСО) – ($116,0 \pm 27,2$) мл, ФВ ЛШ – ($43,1 \pm 5,7$) %. Розмір дефекту дорівнював ($2,11 \pm 1,6$) см. Множині дефекти визначалися у 26 (40 %) пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою пакета Statistica 6.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки представлено у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стюдента для залежних та незалежних вибірок. Різницю показників вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Ефективність лікування ПІРМШП визначається можливістю герметичного закриття дефекту. Необхідно враховувати, що в період гострої фази ІМ тканини серця досить тендітні, що утруднює накладання латки на місце розриву та підвищує ризик прорізання швів у ранній післяопераційний період. Процес регенерації та формування рубця розпочинається з третього тижня. Розрив виникає за принципом кровови-

ливу, який розшаровує міокард, на тлі порушення внутрішньошлуночкової гемодинаміки, що полягає в підвищенні внутрішньошлуночкового тиску. Підвищення внутрішньошлуночкового тиску при ІМ є відповіддю симпатoadреналової системи на пошкодження міокарда, при цьому в ділянці трансмурального геморагічного ІМ виникає колікваційний некроз, що призводить до міомаліяції з подальшим розривом МШП.

Нами досліджені патоморфологічні зміни в ділянці ПІРМШП у різні терміни після ІМ (табл. 2). Отримані дані свідчать що в перші 3 місяці після ІМ герметизація дефекту має проводитися за межами інфарктної зони із залученням здорової тканини, оскільки в зоні ІМ умови для герметичного закриття виникають лише через 3 місяці після ІМ. Такий термін вичікування недопустимий, враховуючи складність гемодинамічних змін у зоні розриву.

Виникнення ПІРМШП призводить до складних порушень гемодинаміки, ступінь яких обумовлений розмірами ПІРМШП, величиною викиду крові через розрив, розмірами зони ІМ, ступенем ураження вінцевих артерій та наявністю некрозу сосочкових м'язів. Важливими чинниками, які впливають на результати лікування ПІРМШП, є застійна серцева недостатність та кардіогенний шок. Основним фактором, який визначає розвиток застійної серцевої недостатності та кардіогенного шоку в пацієнтів з ПІРМШП передньої локалізації, є дисфункція ЛШ, яка виникає внаслідок поширеного некрозу міокарда.

Таблиця 2

Морфогістологічні зміни міокарда в різні часові проміжки після виникнення інфаркту міокарда

Кількість днів після ІМ	Візуальна оцінка країв ПІРМШП	Гістологічні дані
0–11	Витончення до 1–2 мм МШП розрив представлений рваними зазубреними краями	Ендокард набряклий, лейкоцитарна інфільтрація, формується вал на межі некрозу
12–20	Зазубрені, рвані, рихлі	Некроз кардіоміоцитів з лейкоцитарною інфільтрацією, тромбоз вінцевих артерій
21–27	Згладжені, набряклі	Некроз усієї товщі МШП, острівці грануляції, острівці лейкоінфільтрації
28–36	Краї гладкі, набряклі, тендітні	На тлі некрозу видно острівці тканини з лімфоцитами, фібробластами та ознаками фіброгенезу
43–67	Краї гладкі, щільні, синюшні	Фіброзне заміщення частини некротизованих кардіоміоцитів, проліферація фіброзної тканини
68–120	Краї гладкі, щільні, білі	Рубцева тканина

Особливостями клінічного стану пацієнтів з ПІРМШП є раптово виникла виражена серцево-легенева недостатність, кардіогенний шок, низька життєва ємність легень, одно- або двосторонній гідроторакс, стан набряку легень різного ступеня, оліго- або анурія, що вимагає негайного інтенсивного лікування.

Аналіз показників кардіогемодинаміки, отриманих при ехокардіографії і при зондуванні порожнин серця у пацієнтів, показав, що розміри ЛШ у цих випадках збільшені незначно, показовими у прогностичному аспекті були ФВ ЛШ і систолічний тиск у ЛА, оскільки ці показники залежать від розмірів розриву, його локалізації, ступеня і функціонального стану міокарда. Більшу цінність мають показники, отримані при зондуванні порожнин серця: кінцеводіастолічний тиск у ЛШ (КДТ ЛШ) – (22,9±4,2) мм рт. ст.; кінцеводіастолічний тиск у правому шлуночку (КДТ ПШ) – (24,0±5,3) мм рт. ст.; систолічний тиск у ЛА – (77,9±31,4) мм рт. ст.

ПІРМШП призводить до шунтування потоку крові з лівого в правий шлуночок, об'ємного переважання обох шлуночків і ЛА та, відповідно, до вторинної легеневої гіпертензії. Величина скиду крові з лівого в правий шлуночок залежить від багатьох чинників і є відображенням співвідношення системного тиску крові й систолічного тиску в ЛА.

Таким чином, виникнення ПІРМШП призводить до складних порушень гемодинаміки: скиду крові зліва направо, зниження ФВ ЛШ, зростання систолічного тиску в ЛА. Систолічний тиск у ЛА прямо пропорційно корелює з розмірами ПІРМШП. Тобто чим більший розмір дефекту, тим вищий тиск у ЛА. Інформативність цієї озна-

ки дуже висока: зростання тиску в динаміці сигналізує про збільшення декомпенсації та потребу в негайній ліквідації дефекту.

Спроби використання едоваскулярних методів (оклюдери) при всій логічності виявилися малоефективними. Повного закриття не відбувається. У 4 випадках, коли нами було використано оклюдери, систолічний тиск у ЛА значуще не зменшився. Це зумовлено неможливістю герметичного закриття з огляду на рихлі некротизовані тканини та наявність множинних дефектів.

Адекватною та ефективною тактикою лікування хворих з такою патологією є радикальна хірургічна корекція, яка передбачає геометричну реконструкцію порожнини ЛШ та реваскуляризацію міокарда. Пластику РМШП можна виконувати через розріз правого передсердя або стінку ЛШ, у деяких випадках – через неушкоджений міокард ЛШ. Пластика розриву через стінку ЛШ має великі переваги, оскільки добре видно дефект, трабекули перегороджують його просвіт, можна точно визначити, чи це один дефект, чи два, і більш якісно відновити цілісність перегородки.

В основу сучасних розробок щодо здійснення хірургічної корекції ПІРМШП лягла концепція, згідно з якою провідну роль у збереженні функції ЛШ відіграє збереження його геометрії. Його досягали шляхом накладання ендокардіальної латки («сандвіч» автоперикардом) з метою видалення некротизованого міокарда для відновлення геометрії ЛШ (рисунки). У хірургічній практиці ми використовуємо методику геометричної реконструкції ЛШ однією перикардіальною латкою з п-подібними швами, які дублюються: вилучаємо розрив МШП із

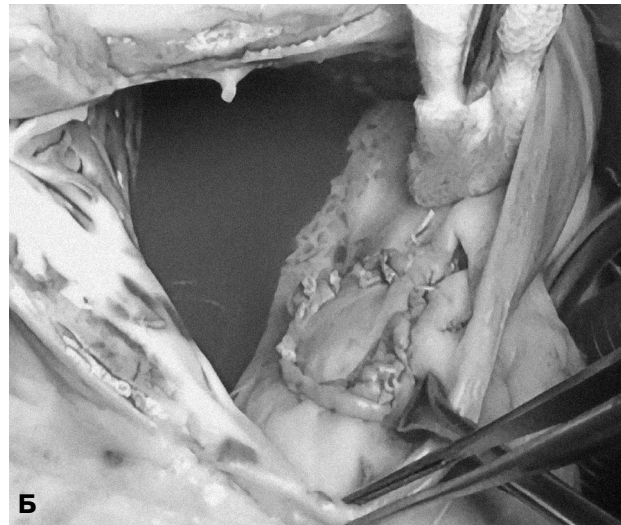


Рисунок. Загальний вигляд післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки до (А) і після (Б) накладання латки з автоперикарда.

Таблиця 3

Показники гемодинаміки до і після операції пластики післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки

Показник	До операції	Після операції
КДО ЛШ, мл	198,0±37,4	164,4±28,89
КСО ЛШ, мл	116,0±27,2	95,8±16,8
ФВ ЛШ, %	43,0±5,7	45,90±5,81
КДТ ЛШ, мм рт. ст.	22,9±4,2	–
КДТ ПШ, мм рт. ст.	24,0±5,3	–
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	77,9±31,4	44,1±9,3
Розмір дефекту, см	2,11±1,60	–

ділянки ЛШ, яка перебуває під впливом високого тиску.

Показники гемодинаміки до і після хірургічної корекції ПІРМШП наведено в табл. 3. Після виконання оперативного втручання спостерігали ускладнення у вигляді гострої серцевої недостатності, пневмонії, шлунково-кишкової кровотечі та недостатності мозкового кровообігу. Зафіксовано 9 (13,8 %) летальних випадків. Причинами післяопераційної смертності були гостра серцева недостатність (4 хворих), шлунково-кишкова кровотеча (2), гостра ниркова недостатність (1), недостатність мозкового кровообігу (1) та пневмонія (1). Аналіз свідчить, що в більшості випадків причиною летального наслідку був тяжкий вихідний стан хворого, зумовлений поліорганною недостатністю ще на доопераційному етапі.

Таким чином, наші дані свідчать що хірургічне лікування є адекватним методом корекції ПІРМШП. Ефективність цього методу вища порівняно з медикаментозною терапією та ендovasкулярними втручаннями. Ендovasкулярні методи лікування малоефективні через особливості патологоанатомічних змін у ділянці ІМ. Використання оклюдера Амплатца не може бути рекомендовано при розривах МШП, особливо при множинних розривах, оскільки вони мають протяжний зигзагоподібний хід, який розшаровує міокард МШП та стінки шлуночків серця. Використання цього альтернативного методу лікування може призвести до збільшення діаметра розриву МШП.

Висновки

1. Післяінфарктний розрив міжшлуночкової перегородки – це тяжке ускладнення інфаркту міокарда, яке загрожує життю пацієнта і супроводжується скидом крові зліва направо, зниженням фракції викиду лівого шлуночка, збільшенням кінцеводіастолічного та кінцево-сistolічного об'єму, збільшенням систолічного тиску в легеневій артерії. Систолічний тиск у легеневій артерії прямо пропорційно корелює з розмірами післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки.

2. Хірургічне лікування післяінфарктного розриву міжшлуночкової перегородки є методом вибору, оскільки воно найбільш ефективне, порівняно з медикаментозною терапією та ендо-

васкулярними методами, і забезпечує герметичне закриття дефекту та відновлення геометрії лівого шлуночка.

3. Терміни виконання операції визначаються ступенем вираження клінічної картини. Виражена дихальна недостатність, гостра серцева недостатність – це абсолютні показання до проведення негайного оперативного втручання. Знання всього комплексу змін серця при післяінфарктному розриві міжшлуночкової перегородки та дотримання оптимальних часових норм дає змогу проводити адекватну хірургічну корекцію.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Руденко А.В., Урсуленко В.І., Руденко М.Л. та ін. Особливості перебігу післяінфарктних розривів міжшлуночкової перетинки // Вісник серцево-судинної хірургії.– 2017.– Вип. 27.– С. 19–23.
2. Beith. A case of septal rupture // Tr. Path. Soc. London.– 1850.– Vol. 3.– P. 69.
3. Berger T.J., Blackstone E.H., Rirklin J.W. Postinfarction Ventricular Septal Defect // Cardiac Surgery / Eds. J.W. Kirklin, B.G. Barratt-Boyes.– N.Y.: Churchill Livingstone, 1993.– P. 403.
4. Crenshaw B.S., Granger C.B. et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction // Circulation.– 2000.– Vol. 101.– P. 27–32.
5. Jones B.M., Kapadia S.R., Smedira N.G. et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: a contemporary review // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35, Iss. 31 (14).– P. 2060–2068.
6. Menon V., Webb J. G., Hillis D. et al. Outcome and profile of ventricular septal rupture with cardiogenic shock after myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2000.– Vol. 36, N 3 (Suppl. A).– P. 1110–1111.
7. Poulsen S.H., Præsthholm M., Munk K. et al. Ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: clinical characteristics and contemporary outcome // Ann. Thorac. Surg.– 2008.– Vol. 85 (5).– P. 1591–1596.

Надійшла 30.10.2017 р.

Особенности постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки

А.В. Руденко, Н.Л. Руденко, А.А. Береговой

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии им. Н.М. Амосова НАМН Украины», Киев

Цель работы – определить наиболее информативные диагностические маркеры тяжести постинфарктного разрыва межжелудочковой перегородки (ПИРМЖП), а также наиболее эффективные методы коррекции данного осложнения на основании собственного опыта лечения больных.

Материал и методы. За период 1991–2017 гг. в НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины пролечено 65 больных с ПИРМЖП в возрасте в среднем (59,1±6,7) года: 44 (67,7 %) мужчины в возрасте 52–73 года (в среднем (57,4±9,5) года) и 21 (32,3 %) женщина в возрасте 64–76 лет (в среднем (62,2±11,7) года). У 41 пациента выявлена задняя локализация дефекта, у 24 – передняя.

Результаты. Возникновение ПИРМЖП приводит к сложным нарушениям гемодинамики, степень которых обусловлена размерами разрыва, величиной выброса крови из-за разрыва, размерами зоны инфаркта, степенью поражения венечных артерий и наличием некроза сосочковых мышц. Важными факторами, влияющими на результаты лечения ПИРМЖП, являются застойная сердечная недостаточность и кардиогенный шок. Основным фактором, определяющим развитие застойной сердечной недостаточности и кардиогенного шока у пациентов с ПИРМЖП передней локализации, является дисфункция левого желудочка, которая возникает в результате обширного некроза миокарда. В хирургической практике использовали методику геометрической реконструкции левого желудочка одной заплатой «сэндвич» аутоперикардом с п-образными швами, которые дублируются. Летальность составила 13,8 %. Основной причиной послеоперационной летальности была острая сердечная недостаточность.

Выводы. Хирургическое лечение ПИРМЖП является методом выбора, поскольку оно наиболее эффективно, по сравнению с медикаментозной терапией и эндоваскулярными методами, и обеспечивает герметичное закрытие дефекта и восстановление геометрии левого желудочка.

Ключевые слова: постинфарктный разрыв межжелудочковой перегородки, патоморфологические изменения, геометрическая реконструкция левого желудочка, давление в легочной артерии.

Specifics of postinfarction rupture of the interventricular septum

A.V. Rudenko, M.L. Rudenko, O.A. Beregovyy

M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the most informative diagnostic markers of severity of post-infarct interventricular septal rupture (PIIVSP), as well as the most effective methods of treatment of this complication based on their own experience in treating patients.

Material and methods. During the period from 1991 to 2017, 65 patients with PIIVSP were treated, average age (59.1±6.7) years: 44 (67.7 %) men aged 52–73 years (average 57.4±9.5 years) and 21 (32.3 %) women aged 64–76 years (average 62.2±11.7 years). 41 patients had a posterior localization of the defect, at 24 – anterior localization.

Results. PIIVSP leads to complicated hemodynamic disorders, related to the size of PIIVSP, the amount of blood loss through the gap, the size of the IM zone, the degree of damage to the coronary arteries and the presence of necrosis of the papillary muscles. Congestive heart failure and cardiogenic shock are important factors influencing the results of treatment of PIIVSP. A main factor determining the development of congestive heart failure and cardiogenic shock in patients with PIIVSP in its anterior localization is a left ventricular dysfunction, resulting from widespread myocardial necrosis. A method of surgical geometric reconstruction of left ventricle with one «sandwich» patch was used. The mortality was 13.8 %, mostly because of acute heart failure.

Conclusions. Surgical treatment of PIIVSP is a method of choice, since it is most effective compared to medication and endovascular therapy, providing defect closure and restoration of left ventricle geometry.

Key words: interventricular septum postinfarction rupture, pathomorphological changes, left ventricle geometric reconstruction, pulmonary artery pressure.

УДК 616-005.4:616.13-089

Результати холтерівського моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок та чинники, асоційовані з виявленими порушеннями

В.Й. Целуйко¹, О.Д. Ярова^{1, 2}¹ Харківська медична академія післядипломної освіти² Сумський обласний кардіологічний диспансер

КЛЮЧОВІ СЛОВА: атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок, ішемічна хвороба серця, холтерівське моніторування

Атеросклероз розглядають як полісистемний процес. Він є предметом дослідження сучасної медицини, що порушує низку практичних питань [8, 10, 18], серед яких – вивчення клініко-інструментальних особливостей недостатності артеріального кровоплину в пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок (АПАНК). Провідну роль у розвитку атеросклеротичного ураження відіграє зменшення рівня оксиду азоту [8], спричинене зниженням активності ендотеліальної NO-синтази (eNOs), що є генетично детермінованим і пов'язане з наявністю алеля С у положенні –786 промоторної ділянки гена eNOs [7, 15, 17]. Згідно з даними досліджень, на АПАНК страждають майже 10 % населення [16], а у віці понад 70 років – 15–20 % [13], серед яких ішемічну хворобу серця (ІХС) спостерігають у 62–65 % випадків [16, 20]. Смертність від АПАНК посідає третє місце серед серцево-судинної патології, поступаючись ІХС та мозковому інсульту [9]. Враховуючи такі дані, АПАНК розглядають як окремий предиктор серцево-судинних подій, що підвищує частоту фатальних випадків у 6 разів [16]. При цьому наявність ІХС документовано погіршує прогноз у хворих на АПАНК [6, 10]: ризик виникнення інфаркту міокарда (ІМ) у хворих на АПАНК підвищений втричі, а ішемічний інсульт розвивається у 4 рази частіше [13].

З огляду на те, що хворі на АПАНК через обмеження рухової активності несвоєчасно суб'єктивно виявляють перші клінічні ознаки коронарної недостатності, необхідним є дослідження стану коронарного кровоплину навіть за відсутності клінічних виявів ІХС. Окрему роль у діагностиці ішемії міокарда відведено добовому моніторуванню електрокардіограми (ЕКГ), яке дає змогу зареєструвати і динамічно оцінити ішемічні зміни як вияв коронарної недостатності та вивчити порушення ритму і провідності.

Мета роботи – оцінити результати добового моніторування електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок та дослідити наявність зв'язку з клінічними й генетичними (поліморфізм Т(–786)С промотора гена eNOs) показниками.

Матеріали і методи

У дослідження залучили 100 пацієнтів з АПАНК (усі чоловіки, середній вік (60,7±0,9) року), які лікувалися в хірургічному відділенні Сумської міської клінічної лікарні № 5.

Відповідно до Гельсінкської декларації всім пацієнтам надано інформацію про клінічне дослідження та взято згоду на участь у ньому. У комплексі дослідження, окрім загальноприйнятого обстеження хворих, застосовували ехокардіо-

графію, ультразвукове дослідження судин нижніх кінцівок та сонних артерій (СА) з кількісною оцінкою товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) за загальноприйнятими методиками на апараті Toshiba Aplio (Японія) [12]. Холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ проведено 75 (75,0 %) хворим.

Виявлення атеросклеротичних бляшок та/або значення ТКІМ понад 0,9 мм для СА [16] вважали об'єктивним критерієм атеросклеротичного ураження судин. При проведенні ХМ ЕКГ ішемію міокарда та порушення ритму оцінювали згідно зі стандартизованою методикою [1]. За аналізом архіву медичної документації, 18 (18 %) хворих мали дані про проведену селективну коронарну ангіографію (СКГ) методом селективної катетеризації вінцевих артерій (ВА) на установці Ziehm Vision (Німеччина) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою [3]. Оцінювали кількість ВА зі стенозом > 50 %, локалізацію стенозів у проксимальному або дистальному сегментах ВА за класифікацією Американської асоціації серця [11]. ІХС верифікували за наявності зміщень сегмента ST ішемічного характеру [1] при ХМ ЕКГ, ділянок локальної асинергії міокарда лівого шлуночка за даними ехокардіографії, з якими збігається локалізація патологічних зубців Q на ЕКГ, фіксованого стенозу > 50 % хоча б однієї з ВА за даними СКГ та перенесеного в анамнезі ІМ за критеріями ESC/ACC/AHA/WHF 2012 р. [19].

Вивчення алельного поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs проводили за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу з використанням наборів реактивів «SNP-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія). ДНК отримували з букального епітелію за допомогою реагенту «ДНК-Експрес» (ООО НПФ «Литех», Росія) згідно з інструкцією. Правильність розподілу частот генотипів визначали відповідністю рівноваги Харді – Вайнберга ($p^2+2pq+q^2=1$). Статистичну обробку отриманих даних здійснено за допомогою пакета статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc, США), Excel-2003. За нормального розподілу кількісні ознаки представлено у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення ($M\pm\sigma$). Відмінності якісних ознак у групах оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона з поправкою Йейтса для малих вибірок. Різницю вважали статистично значущою при $P<0,05$. Ймовірність впливу показників, що вивчалися, на вірогідність розвитку подій визна-

чали за відношенням шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ). Встановлення зв'язків між досліджуваними показниками проводили з використанням кореляційного аналізу [2].

Результати та їх обговорення

Середній вік маніфестації АПАНК у обстежених чоловіків становив ($53,76\pm 0,67$) року. Згідно з класифікацією Покровського – Фонтейна у 8 (8 %) з них діагностовано хронічну ішемію нижніх кінцівок ІІА стадії, у 14 (14 %) – ІІБ стадії, у 44 (44 %) – ІІІ стадії та у 34 (34 %) – ІІV стадії. У 37 (37 %) хворих було верифіковано ІХС. Серед них у 24 (24 %) обстежених діагноз встановлено при виявленні ішемічних змін методом ХМ ЕКГ. У інших 13 пацієнтів з ІХС діагноз було підтверджено за допомогою вивчення медичної документації: 9 пацієнтів мали дані про перенесений ІМ (серед них 7 – з патологічним зубцем Q) та у 4 хворих виявлено гемодинамічно значущі стенози ВА за даними СКГ. Особливий інтерес становить виявлення субклінічної коронарної недостатності. Але в нашому дослідженні не зареєстровано випадків безбольової ішемії міокарда, що, ймовірно, пов'язано з особливостями вибірки пацієнтів.

Хворих було розділено на дві клінічні групи залежно від наявності ІХС (табл. 1). До 1-ї групи увійшло 63 (63 %) чоловіки без верифікованої ІХС (середній вік ($62,65\pm 9,55$) року), 2-гу групу становили 37 (37 %) пацієнтів з ІХС (середній вік ($57,49\pm 6,88$) року). ХМ ЕКГ проведено всім пацієнтам 2-ї групи та 38 хворим 1-ї групи. Усі хворі 2-ї групи мали клінічні ознаки стабільної стенокардії напруження: у 20 (54,1 %) хворих діагностовано ІІ функціональний клас, а у 17 (45,9 %) хворих – ІІІ. ІМ перенесли 16 (43,3 %) хворих, при цьому повторні ІМ в анамнезі мали 2 (5,4 %) пацієнти. Одинадцять (29,7 %) хворих перенесли ІМ з патологічним зубцем Q та 5 (13,6 %) – без зубця Q. За даними СКГ, яку проведено 18 хворим, односудинне ураження ВА виявлено у 4 (22,2 %) осіб, двосудинне – у 10 (55,6 %), ураження трьох ВА – у 4 (22,2 %).

Згідно з даними, отриманими нами раніше [4], хворі 2-ї групи були молодшими ($P=0,005$), мали менший середній вік маніфестації АПАНК ($P=0,001$), більш тяжкий ступінь ішемічного ураження артерій нижніх кінцівок ($P=0,024$; див. табл. 1) та частіше виявлялися носіями мінорного алеля С і генотипу С/С поліморфізму

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Середній вік, роки	62,65±9,55	57,49±6,88		0,005	
Середній вік манифестації АПАНК, роки	55,46±7,01	50,86±4,97		0,001	
АПАНК					
IIA стадії	8 (12,7 %)	–	3,53	0,06	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
IIB стадії	12 (19,0 %)	2 (5,4 %)	3,60	0,06	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
III стадії	27 (42,9 %)	17 (45,9 %)	0,09	0,76	0,36 [0,16–0,85]; P=0,03
IV стадії	16 (25,4 %)	18 (48,7 %)	5,62	0,02	
Дисліпідемія ¹	46 (73,0 %)	27 (72,9 %)	0,01	0,97	1,00 [0,41–2,49]; P=0,82
Артеріальна гіпертензія	32 (50,8 %)	23 (62,2 %)	1,22	0,27	0,63 [0,28–1,44]; P=0,37
Тютюнокуріння	32 (50,8 %)	22 (59,5 %)	0,70	0,40	0,70 [0,32–1,60]; P=0,53
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,45±4,93	29,30±3,98		0,38	
Цукровий діабет 2-го типу	15 (23,8 %)	13 (35,1 %)	1,48	0,22	0,58 [0,24–1,39]; P=0,97
Обтяжена спадковість щодо раннього розвитку ССЗ ²	35 (55,6 %)	25 (67,6 %)	1,40	0,24	0,60 [0,26–1,41]; P=0,33
ГПМК в анамнезі	5 (7,9 %)	8 (21,6 %)	2,74	0,097	0,31 [0,10–1,04]; P=0,097
Атеросклероз СА	13 (20,6 %)	21 (56,8 %)	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49]; P=0,0005
Ожиріння	28 (44,5 %)	14 (37,8 %)	0,42	0,06	
ТКІМ	0,98±0,37	1,22±0,44		0,004	
ТКІМ ≥ 0,9 мм	13	21	13,55	0,0002	0,20 [0,09–0,49]; P=0,0005
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	73,78±11,66	66,97±10,63		0,004	
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м ²)	6 (9,5 %)	10 (27 %)	5,31	0,02	0,28 [0,10–0,87]; P=0,043

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. ССЗ – серцево-судинні захворювання; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації. ¹ До призначення ліпідознижувальної терапії. ² Для чоловіків вік < 55 років, для жінок < 65 років.

T(–786)C промотора гена eNOs: 56 (75,6 %) проти 53 (42,1 %) осіб (P=0,00001) та 22 (59,5 %) проти 19 (30,2 %) осіб (P=0,008) відповідно (табл. 2). Із джерел літератури [14] відомо, що наявність алеля C та генотипу C/C поліморфізму T(–786)C промотора гена eNOs розглядається як генетичне підґрунтя виникнення ІХС. При проведенні кореляційного аналізу в нашому дослідженні виявлено, що ішемічні зміни на ЕКГ, зафіксовані при добовому моніторингу в пацієнтів 2-ї групи, мають прямий статистичний зв'язок з молодим віком хворих (P=0,045) та раннім віком манифестації АПАНК (P=0,02), атеросклеротичним ураженням СА (P=0,004), вищою частотою перенесених ГПМК (P=0,007), наявністю алеля C означеного поліморфізму в генотипі хворих (P=0,002).

Враховуючи провідну роль традиційних чинників ризику в прогнозі та перебігу атеросклерозу [5, 18], в нашому дослідженні визначено їх вплив на клініко-лабораторні й інструментальні показники. Встановлено (див. табл. 1), що групи були однорідними за поширеністю таких чинників ризику, як обтяжена спадковість щодо ран-

нього розвитку ССЗ (діагностована у 60 % хворих), цукровий діабет 2-го типу (28 %), артеріальна гіпертензія (55 %), ожиріння (42 %), тютюнокуріння (54 %), дисліпідемія до призначення ліпідознижувальної терапії (73 %). Атеросклеротичне ураження СА статистично значуще частіше спостерігали у хворих 2-ї групи (56,8 проти 20,6 %, P=0,0002). Проте частота перенесених в анамнезі ГПМК не відрізнялася в обох групах. Зниження ШКФ менше ніж 60 мл/(хв · 1,73 м²), яке є негативним прогностичним маркером у хворих із ССЗ, частіше виявлялося у пацієнтів 2-ї групи (P=0,02) і згідно з даними кореляційного аналізу пов'язане з наявністю шлуночкових порушень ритму (P=0,03) та постійної форми фібриляції передсердь – ФП (P=0,02) при проведенні ХМ ЕКГ.

Суправентрикулярні порушення ритму мали хворі обох груп (табл. 3). При проведенні ХМ ЕКГ встановлено, що у 2-й групі частота суправентрикулярних та шлуночкових порушень ритму була статистично значуще вищою (P=0,002 та P=0,006 відповідно). Хворі II групи, в яких зареєстровані суправентрикулярні аритмії,

Таблиця 2

Частота виявлення генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип T/T	29 (46,0 %)	3 (8,1 %)	13,71	0,0002	9,67 [2,53–28,11]; P=0,0002
Генотип C/T	15 (23,8 %)	12 (32,4 %)	0,50	0,48	0,65 [0,27–1,58]; P=0,48
Генотип C/C	19 (30,2 %)	22 (59,5 %)	8,27	0,008	0,29 [0,13–0,70]; P=0,008
Алель C	53 (42,1 %)	56 (75,6 %)	19,91	0,00001	0,23 [0,13–0,45]; P=0,00001
Алель T	73 (57,9 %)	18 (24,4 %)	19,91	0,00001	4,29 [2,23–7,90]; P=0,00001

Таблиця 3

Результати добового моніторування ЕКГ у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок

Показник	1-ша група (n=63)	2-га група (n=37)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Синусовий ритм	38 (100 %)	33 (89,2 %)	4,34	0,04	10,34 [0,54–199,3]; P=0,12
Суправентрикулярні порушення ритму	14 (36,9 %)	28 (75,7 %)	9,9	0,002	0,19 [0,07–0,51]; P=0,001
Синусова тахікардія	6 (15,8 %)	6 (16,2 %)	0,003	0,96	0,97 [0,28–3,33]; P=0,96
Синусова брадикардія	2 (5,2 %)	1 (2,7 %)	0,32	0,57	2,0 [0,17–23,05]; P=0,58
Суправентрикулярна екстрасистолія	5 (13,0 %)	15 (40,6 %)	7,19	0,007	0,22 [0,07–0,70]; P=0,01
– поодинокі	3 (7,8 %)	2 (5,4 %)	0,19	0,67	1,5 [0,24–9,54]; P=0,67
– часті	2 (5,2 %)	13 (35,1 %)	10,46	0,001	0,10 [0,02–0,50]; P=0,005
Короткі пароксизми СВТ	1 (2,6 %)	3 (8,1 %)	1,12	0,29	0,30 [0,03–3,09]; P=0,32
ФП постійна форма	–	4 (10,8 %)	4,34	0,04	
Короткі пароксизми ФП	–	8 (21,6 %)	9,19	0,003	
Шлуночкові порушення ритму	8 (21 %)	19 (51,4 %)	7,47	0,006	0,25 [0,09–0,69]; P=0,008
Поодинокі шлуночкові екстрасистоли	7 (18,2 %)	12 (32,4 %)	1,95	0,16	0,47 [0,16–1,37]; P=0,17
Часті монотопні шлуночкові екстрасистоли (> 30 за 1 год)	1 (2,6 %)	4 (10,8 %)	2,02	0,16	0,22 [0,02–2,10]; P=0,19
Часті політопні шлуночкові екстрасистоли	–	3 (8,1 %)	3,2	0,07	
Монотопні парні шлуночкові екстрасистоли	–	4 (10,8 %)	4,34	0,04	
Шлуночкова парасистолія	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
Порушення провідності	1 (2,6 %)	8 (21,6 %)	6,4	0,01	0,10 [0,01–0,82]; P=0,03
АВ-блокада I ступеня	1 (2,6 %)	3 (8,1 %)	1,11	0,29	0,31 [0,03–3,09]; P=0,32
Транзиторна СА-блокада II ступеня	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
ПБЛНПГ	–	2 (5,4 %)	2,11	0,15	
З них транзиторна	–	1 (2,7 %)	1,04	0,31	
ПБПНПГ	–	2 (5,4 %)	2,11	0,15	
Ознаки ішемії міокарда	–	24 (64,9 %)	36,3	0	

Примітка. СВТ – суправентрикулярна тахікардія; АВ-блокада – атривентрикулярна блокада; СА-блокада – синоатріальна блокада; ПБЛНПГ – повна блокада лівої ніжки пучка Гіса, ПБПНПГ – повна блокада правої ніжки пучка Гіса.

частіше виявлялися носіями алеля С (P=0,008) (табл. 4).

ФП зафіксовано лише в пацієнтів 2-ї групи (див. табл. 3). Постійну форму ФП зареєстровано у 4 хворих, які мали генотип C/C означеного поліморфізму. А у 8 пацієнтів з пароксизмальною

формою ФП питома вага генотипів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs була такою: T/T – 1 (12,5 %) хворий, C/T – 1 (12,5 %) та C/C – 6 (75 %), при проведенні аналізу генетичних показників у цих пацієнтів статистично значуще вищою була частота виявлення алеля С

Таблиця 4

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих із суправентрикулярними порушеннями ритму

Показник	Без ІХС (n=14)	З ІХС (n=28)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	6 (42,8 %)	3 (10,7 %)	3,98	0,047	6,25 [1,27–30,90]; P=0,03
Генотип С/Т	4 (28,6 %)	8 (28,6 %)	0,13	0,72	1,0 [0,24–4,14]; P=1,0
Генотип С/С	4 (28,6 %)	17 (60,7 %)	2,68	0,10	0,26 [0,07–1,04]; P=0,06
Алель Т	16 (57,2 %)	14 (25 %)	7,06	0,008	4,0 [1,53–10,47]; P=0,005
Алель С	12 (42,8 %)	42 (75 %)	7,06	0,008	0,25 [0,10–0,66]; P=0,005

Таблиця 5

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих із суправентрикулярною екстрасистолією

Показник	Без ІХС (n=5)	З ІХС (n=15)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	3 (60,0 %)	1 (6,7 %)	3,75	0,053	21,0 [1,40–314,06]; P=0,03
Генотип С/Т	1 (20,0 %)	5 (33,4 %)	0	1,0	0,50 [0,04–5,74]; P=0,58
Генотип С/С	1 (20,0 %)	9 (59,9 %)	1,07	0,3	0,17 [0,02–1,88]; P=0,15
Алель Т	7 (70,0 %)	7 (46,7 %)	5,28	0,02	7,67 [1,56–37,80]; P=0,01
Алель С	3 (30,0 %)	23 (53,3 %)	5,28	0,02	0,13 [0,03–0,64]; P=0,01

Таблиця 6

Розподіл генотипів та алелів поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs у хворих з шлуночковими аритміями

Показник	Без ІХС (n=8)	З ІХС (n=19)	χ^2	P	ВШ [95 % ДІ]
Генотип Т/Т	5 (62,5 %)	2 (10,5 %)	5,44	0,02	14,17 [1,83–109,86]; P=0,01
Генотип С/Т	1 (12,5 %)	4 (21,0 %)	0	1,0	0,54 [0,05–5,72]; P=0,60
Генотип С/С	2 (25 %)	13 (68,5 %)	2,72	0,10	0,15 [0,02–0,99]; P=0,049
Алель Т	11 (68,8 %)	8 (21,1 %)	9,24	0,002	8,25 [2,22–30,69]; P=0,002
Алель С	5 (31,2 %)	30 (78,9 %)	9,24	0,002	0,12 [0,03–0,45]; P=0,001

(P=0,002). Проведений кореляційний аналіз показав, що реєстрація ФП пов'язана з наявністю перенесених ІМ (P=0,02, у тому числі повторними P=0,0001), зниженням ШКФ (P=0,02) та асоціювалася з реєстрацією шлуночкових порушень ритму (P=0,0001).

Суправентрикулярна екстрасистолія за даними ХМ була зафіксована у хворих обох клінічних груп (див. табл. 3): у 1-й групі – 5 пацієнтів (генотипи: Т/Т – 3 (60,0 %), С/Т – 1 (20,0 %), С/С – 1 (20,0 %)), у 2-й групі – 15 хворих (генотипи: 1 (6,7 %), 5 (33,4 %) та 9 (59,9 %) відповідно) (табл. 5). Поширеність суправентрикулярної екстрасистолії була вищою у хворих на АПАНК із супутньою ІХС (P=0,001). Згідно з даними проведеного нами генетичного аналізу (див. табл. 5) встановлено, що в пацієнтів 2-ї групи із суправентрикулярною екстрасистолією статистично значуще частіше траплявся алель С (P=0,02).

В обох групах не виявлено суттєвої різниці між частотою таких аритмій, як пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія, синусова тахі- та брадикардія. У 27 хворих на АПАНК виявлено шлуночкові порушення ритму (див. табл. 3). Серед них питома частота генотипів означеного

поліморфізму була такою (табл. 6): у 1-й групі генотип Т/Т виявлено у 5 (62,5 %) осіб, С/Т – у 1 (12,5 %) та С/С – у 2 (25 %) хворих, а у 2-й групі – у 2 (10,5 %), 4 (21,0 %) та 13 (68,5 %) пацієнтів відповідно. Порівняльний аналіз розподілу частот алелів і генотипів між обстеженими групами показав, що хворі на АПАНК із супутньою ІХС статистично значуще частіше є носіями алеля С (P=0,002).

Поодинокую та часту монотопну шлуночкову екстрасистолію реєстрували порівняно однаково в обох групах (див. табл. 3). Парні монотопні та часті політопні шлуночкові екстрасистоли було виявлено лише у хворих на ІХС.

За допомогою кореляційного аналізу, окрім зазначеного вище, встановлено прямий зв'язок між реєстрацією шлуночкових порушень ритму та обтяженим сімейним анамнезом за ССЗ (P=0,034) і тютюнокурінням (P=0,0001).

При проведенні ХМ ЕКГ (див. табл. 3) порушення провідності частіше виявляли у хворих на ІХС ($\chi^2=6,4$; P=0,01): транзиторну синоатріальну блокаду II ступеня мав 1 (2,7 %) хворий з поліморфізмом С/С, ПБЛНПГ – 2 (5,4 %) пацієнти, які були носіями генотипу С/С (50,0 %) та С/Т

(50,0 %), ПБПНПГ – 2 (5,4 %) чоловіки з генотипом С/С (50,0 %) та С/Т (50,0 %). Атріовентрикулярна блокада I ступеня однаково часто траплялася в обох групах, в генотипі пацієнтів переважав алель С ($\chi^2=6,25$; $P=0,01$).

Висновки

1. Ішемічні зміни електрокардіограми у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок статистично значуще частіше асоціюються з молодшим віком пацієнтів ($P=0,045$), більш ранньою маніфестацією атеросклерозу ($P=0,02$), наявністю алеля С поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs ($P=0,002$), ознаками ураження сонних артерій ($P=0,004$) та перенесеними гострими порушеннями мозкового кровообігу ($P=0,007$).

2. За даними холтерівського моніторування електрокардіограми порушення ритму і провідності виявлялися у хворих із клінічними ознаками як атеросклерозу периферичних артерій нижніх кінцівок, так і атеросклерозу вінцевих артерій. За наявності ішемічної хвороби серця статистично значуще вищими були поширеність суправентрикулярних ($P=0,002$) і шлуночкових ($P=0,006$) порушень ритму і частота виявлення алеля С ($P=0,008$ та $P=0,002$ відповідно). Порушення провідності реєстрували частіше у хворих на атеросклероз периферичних артерій нижніх кінцівок із супутньою ішемічною хворобою серця ($P=0,01$), проте не встановлено статистично значущого зв'язку з певним генотипом поліморфізму T(-786)C промотора гена eNOs.

3. Постійна форма фібриляції передсердь виявлена лише у хворих на ішемічну хворобу серця, які є носіями алеля С, і статистично значуще частіше траплялася в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда ($P=0,02$) та зниженням швидкості клубочкової фільтрації ($P=0,02$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, обробка матеріалу, статистичне опрацювання даних, написання статті – В.Ц., О.Я.; збір матеріалу – О.Я.; редагування статті – В.Ц.

Література

- Бобров В.О., Жарінов О.Й., Куць В.О. та ін. Амбулаторне моніторування ЕКГ. Сучасні технології, діагностичні можливості, показання: медичний посібник. Київська медична академія післядипломної освіти. – Л.: Медицина світу, 2014. – 68 с.
- Кочетов А.Г., Лянг О.В., Масенко В.П. и др. Методы стати-

стической обработки медицинских данных: Методические рекомендации для ординаторов и аспирантов медицинских учебных заведений, научных работников. – М.: РКНПК, 2012. – 42 с.

3. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. – К.: Морион, 2011. – 767 с.

4. Целуйко В.Й., Яковлева Л.М., Ярова О.Д. Клініко-генетичні чинники, пов'язані з виявами ішемічної хвороби серця у пацієнтів з атеросклерозом периферичних артерій нижніх кінцівок // Серце і судини. – 2016. – № 2. – С. 54–60.

5. Araki Y., Kumakura H., Kanai H. et al. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease // Atherosclerosis. – Vol. 223 (2). – 2012. – P. 473–477.

6. Bouisset F., Bongard V., Ruidavets J.B. et al. Prognostic usefulness of clinical and subclinical peripheral arterial disease in men with stable coronary heart disease // Amer. J. Cardiology. – 2012. – Vol. 10 (2). – P. 197–202.

7. Ciftci C., Melil S., Cebi Y. et al. Association of endothelial nitric oxide synthase promoter region (T(-786)C) gene polymorphism with acute coronary syndrome and coronary heart disease // Lipids in Health and Disease. – 2008. – Vol. 7 (5). doi: 10.1186/1476-511X-7-5.

8. Forstermann U. Nitric oxide and oxidative stress in vascular disease // Eur. J. Physiology. – 2010. – Vol. 459. – P. 923–939.

9. Fowkes F., Rudan P., Aboyans V. et al. Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis // Lancet. – 2013. – Vol. 382 (9901). – P. 1329–1340.

10. Hussein A., Uno K., Wolski K. et al. Peripheral arterial disease and progression of coronary atherosclerosis // Amer. J. Cardiology. – 2011. – Vol. 57 (10). – P. 1220–1225.

11. Jiangping S., Zhe Z., Wei W. et al. Assessment of coronary artery stenosis by coronary angiography // Circulation. – 2013. – Vol. 6. – P. 262–268.

12. Key Data Elements and Definitions for Peripheral Atherosclerotic Vascular Disease: a Report of the American College of Cardiology Foundation // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2012. – Vol. 59 (3). – P. 294–353.

13. Liu D., Jiang Z., Dai L. et al. Association between the 786T > C 1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis // Gene. – 2014. – Vol. 545 (1). – P. 175–183.

14. Mahmoodi K., Soltanpour M., Kamali K. Assessment of the role of plasma nitric oxide levels, T(-786)C genetic polymorphism, and gene expression levels of endothelial nitric oxide synthase in the development of coronary artery disease // Intern. J. Research Med. Sciences. – 2017. – Vol. 22. – P. 34.

15. Metzger I., Sertorio J., Tanus J. et al. Modulation of nitric oxide formation by endothelial nitric oxide synthase gene haplotypes // Free Radical Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 43. – P. 987–992.

16. Peach G., Griffin M., Jones K. et al. Diagnosis and management of peripheral arterial disease // Brit. Med. J. – 2012. – Vol. 345. – P. 36–41.

17. Salimi S., Naghavi A., Firoozrai M. et al. Association of plasma nitric oxide concentration and endothelial nitric oxide synthase T(-786)C gene polymorphism in coronary artery disease // Pathophysiology. – 2012. – Vol. 19 (3). – P. 157–162.

18. Selvin E., Erlinger T. Prevalence of and Risk Factors for Peripheral Arterial Disease in the United States // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 738–743.

19. Thygesen K., Alpert J., Jaffe A. et al. Third universal definition of myocardial infarction (Guidelines) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 2551–2567.

20. Tosaka A., Ishihara T., Iida O. Angiographic evaluation and clinical risk factors of coronary artery disease in patients with peripheral artery disease // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2014. – Vol. 63, Iss. 12.

Результаты холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей и факторы, ассоциированные с выявленными нарушениями

В.И. Целуйко¹, Е.Д. Яровая^{1,2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² Сумской областной кардиологической диспансер

Цель работы – оценить результаты суточного мониторирования электрокардиограммы у больных атеросклерозом периферических артерий нижних конечностей (АПАНК) и исследовать наличие связи с клиническими и генетическими (полиморфизм T(-786)C промотора гена eNOs) показателями.

Материал и методы. Обследовано 100 мужчин с АПАНК, средний возраст – (60,7±0,9) года. Кроме общепринятых исследований, проводили холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ, эхокардиографию, доплер-ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей и сонных артерий, селективную коронарную ангиографию. Аллельный полиморфизм T(-786)C гена eNOs исследовали с помощью полимеразной цепной реакции. Больные были разделены на две группы: 1-я – 63 (63 %) пациента без ишемической болезни сердца (ИБС), 2-я – 37 (37 %) пациентов с ИБС.

Результаты. Снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ), чаще регистрируемое во 2-й группе, было связано с желудочковыми нарушениями ритма (P=0,03) и фибрилляцией предсердий (P=0,02). Суправентрикулярные аритмии выявлены у 42 пациентов. Больные 2-й группы с суправентрикулярной аритмией чаще являлись носителями аллеля С (P=0,008). Желудочковые аритмии обнаружены у 27 больных. Среди них пациенты с сопутствующей ИБС чаще были носителями аллеля С (P=0,002). Выявлена связь между фибрилляцией предсердий и стенокардией (P=0,045), перенесенным инфарктом миокарда (P=0,02), снижением СКФ (P=0,02). Нарушение проводимости чаще регистрировали у больных 2-й группы (P=0,01).

Выводы. Ишемические изменения ЭКГ статистически значимо чаще ассоциируются с более молодым возрастом пациентов (P=0,045), более ранней манифестацией АПАНК (P=0,02), наличием аллеля С полиморфизма T(-786)C промотора гена eNOs (P=0,002), признаками поражения сонных артерий (P=0,004) и перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения (P=0,007). По данным ХМ ЭКГ нарушения ритма и проводимости регистрировали как у больных АПАНК, так и у пациентов с атеросклерозом венечных артерий. При наличии ИБС статистически значимо выше была распространенность суправентрикулярных (P=0,002) и желудочковых (P=0,006) нарушений ритма и встречаемость аллеля С (P=0,008 и P=0,002 соответственно). Нарушение проводимости чаще регистрировали у больных АПАНК с сопутствующей ИБС (P=0,01), однако не установлено статистически значимой связи с определенным генотипом полиморфизма T(-786)C промотора гена eNOs. Постоянная форма фибрилляции предсердий обнаружена только у больных ИБС, которые являются носителями аллеля С, и статистически значимо чаще встречается у пациентов с перенесенным инфарктом миокарда (P=0,02) и снижением СКФ (P=0,02).

Ключевые слова: атеросклероз периферических артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, холтеровское мониторирование.

Results of Holter ECG monitoring in patients with atherosclerosis of the arteries of lower extremities and factors associated with the revealed disorders

V.Y. Tseluyko¹, O.D. Yarova^{1,2}

¹ *Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

² *Sumy Regional Cardiology Dispanser, Sumy, Ukraine*

The aim – to evaluate the results of ECG daily monitoring in patients with peripheral arterial disease (PAD) of the lower extremities and to investigate association with clinical and genetic (T(-786)C polymorphism of the eNOs gene promoter parameters.

Material and methods. The study involved 100 men with lower extremities PAD, average age 60.7±0.9 years. We performed Holter monitoring, echocardiography, Doppler ultrasound of the lower extremities and carotid arteries, selective coronary angiography. The study of allelic polymorphism of eNOs gene promoter was performed by polymerase chain reaction.

Results and discussion. The patients were divided into 2 groups: I – 63 (63 %) without ischemic heart disease (IHD), II – 37 (37 %) patients with IHD. Decreased glomerular filtration rate (GFR), which was more often recorded in group II, was related to the ventricular arrhythmias (P=0.03) and atrial fibrillation (P=0.02). Supraventricular arrhythmias were found in 42 patients. Patients of the II group, in which supraventricular arrhythmias were registered, more often were carriers of C allele (P=0.008). Ventricular arrhythmias were detected in 27 patients. Among them, patients with concomitant coronary artery disease were more likely to be carriers of C allele (P=0.002). There was a relationship between atrial fibrillation and angina (P=0.045), past myocardial infarction (MI) (P=0.02, including repeated one, P=0.0001), decrease in GFR (P=0.02). Conduction defects were more often recorded in group II (P=0.01).

Conclusions. Ischemic ECG changes are significantly associated with the younger age (P=0.045), the earlier onset of PAD (P=0.02), the presence of the C allele the polymorphism eNOs promoter gene (P=0.002), symptoms of carotids damage (P=0.004) and suffered acute cerebrovascular disorders (P=0.007). According to Holter ECG monitoring, arrhythmias and blockades were detected in both clinical groups.

Key words: atherosclerosis of peripheral arteries of lower extremities, ischemic heart disease, Holter monitoring.

УДК 616.127.-005.8+616.124.2+616.126.42

Предиктори ішемічної мітральної недостатності в пацієнтів із систолічною дисфункцією лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда різної локалізації

Н.Д. Орищин^{1,2}, Ю.А. Іванів¹¹ Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького² Львівський обласний кардіологічний центр

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ішемічна мітральна недостатність, систолічна дисфункція, інфаркт міокарда, ехокардіографія

Ішемічна мітральна недостатність (МН) залишається одним із нерозв'язаних завдань у лікуванні ішемічної хвороби серця (ІХС). Ця патологія виникає внаслідок геометричного ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) за умови відсутності структурних змін стулок мітрального клапана (МК). На відміну від МН органічного походження ішемічна МН виникає в умовах первинно порушеної функції ЛШ, і вплив її на стан пацієнта та прогноз значно більший.

Встановлено, що ця патологія погіршує прогноз хворого (подвоює смертність після інфаркту міокарда (ІМ), при серцевій недостатності (СН), після аортокоронарного шунтування або стентування), є дуже поширеною серед пацієнтів із перенесеним ІМ, збільшує смертність навіть при малому ступені, а виживання хворих знижується пропорційно до зростання тяжкості МН [4, 7, 11, 20, 22, 28, 29, 38, 39]. Так, у дослідженні F. Grigioni, яке є фундаментальним у визначенні критичних кількісних критеріїв МН, котра вимагає хірургічної тактики, виявлено, що виживання пацієнтів зменшується вдвічі при площі ефективного отвору регургітації (effective regurgitant orifice area, EROA) понад 20 мм² (показник значно менший, ніж для органічної МН) [19]. Ішемічна МН подвоює 5-річну смертність після ІМ, збільшує ризик формування СН утричі [28]. Дослідження STICH підтвер-

дило негативне прогностичне значення ішемічної МН у пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією: 5-річна смертність у хворих з початковою МН становила 30 %, у той час як у пацієнтів із помірною та тяжкою МН була значно вищою – 47 та 55 % відповідно [11]. У дослідженні E. Agricola за участю хворих із функціональною МН і систолічною дисфункцією ЛШ (у 76,5 % з яких була ішемічна МН), незважаючи на оптимальне лікування, 5-річне виживання осіб із помірною і тяжкою МН було значно нижчим, ніж з легкою МН (57 і 55 % порівняно з 94 % відповідно) [3]. Про значущість проблеми свідчить значна поширеність ішемічної МН у пацієнтів після перенесеного ІМ: частота її становить 13–19,4 % [22].

Лікування хворих із ішемічною МН залишається викликом для кардіологів і кардіохірургів. Принципи хірургічного лікування та стандарти відбору до операції чітко не встановлені [35, 40]. Поширена практика корекції ішемічної МН способом анулопластики МК під час аортокоронарного шунтування виявилася недостатньо ефективною: частота рецидивів МН після операції залишається високою (до 30 % в окремих дослідженнях) [6, 38]. Причиною рецидиву МН вважають продовження процесу патологічного ремоделювання ЛШ [23, 34]. Запропонована низка додаткових способів хірургічної корекції ішемічної МН: обтинання хорд до передньої стулки МК,

пластика передньої стулки з метою її видовження, плікація ділянки післяінфарктного рубця при ІМ нижньої локалізації, процедура Дора, відновлення форми перегородки [9, 33, 39]. Частина авторів обстоює переваги протезування МК при ішемічній МН [8, 10, 16].

Особливо актуальною є проблема ішемічної МН у пацієнтів зі зниженою скоротливістю ЛШ після ІМ [29, 38]. Відсутність єдиного алгоритму хірургічного підходу до лікування таких хворих диктує необхідність подальших досліджень цієї проблеми [9, 15, 44]. З'ясування механізмів МН у пацієнтів із систолічною дисфункцією після ІМ різної локалізації необхідне для того, щоб обґрунтовано вибирати спосіб хірургічного втручання для її корекції.

Мета роботи – оцінити значення геометричних показників ремоделювання лівого шлуночка як предикторів мітральної недостатності в пацієнтів зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка після перенесеного інфаркту міокарда різної локалізації.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 99 пацієнтів після перенесеного ІМ із систолічною дисфункцією ЛШ та МН (від легкого ступеня до тяжкої), котрі перебували на лікуванні у Львівському кардіологічному центрі у 2013–2016 рр. Серед обстежуваних було 48 хворих, які перенесли ІМ передньої локалізації (передній ІМ), віком 24–82 років (медіана віку – 61,8 року), з них 42 чоловіки, та 51 пацієнт після ІМ задньонижньої локалізації (задньонижній ІМ), віком 39–77 років (медіана віку – 63,3 року), з них 46 чоловіків.

Контрольну групу (n=21) становили здорові особи (19 чоловіків, 2 жінки) без відомої хвороби серця зі збереженою скоротливістю ЛШ та збереженою замикальною функцією МК, віком 46–73 роки (медіана віку – 62,8 року).

Критеріями залучення пацієнтів у дослідження були: систолічна дисфункція ЛШ із фракцією викиду (ФВ) ЛШ менше 45 %; ознаки ішемічного ураження ЛШ, підтверджені за допомогою коронарографії або за наявністю перенесеного ІМ в анамнезі за даними історії хвороби; структурно нормальні стулки МК; МН легкого, помірного та тяжкого ступеня; ехокардіографічна візуалізація, достатня для оцінки регургітації на МК та для вимірювання показників ремоделювання ЛШ і деформації МК.

Таблиця 1

Основні клінічні показники у групах пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда

Показник	Передній ІМ (n=48)	Задньонижній ІМ (n=51)
Вік, роки	61,8 (56–69)	63,3 (57–70)
Чоловіки / Жінки	42/6	46/5
Попередня реваскуляризація	8	7
Кількість сегментів з асинергією	7 (5–8)	5 (4–7)
Стеноз		
ЛВА	35/35	27/30
ОГ ЛВА	24/35	26/30
ПВА	27/35	27/30
Кількість уражених судин	2,46 (2–3)	2,58 (2–3)
ФК СН за NYHA		
I	4 (8,3 %)	5 (9,8 %)
II	33 (68,8 %)	30 (58,8 %)
III	8 (23,5 %)	12 (23,5 %)
IV	3 (6,3 %)	3 (5,9 %)

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартиль). ЛВА – ліва вінцева артерія; ОГ – обвідна гілка; ПВА – права вінцева артерія; ФК – функціональний клас.

Критерії вилучення: ІМ або гострий коронарний синдром в анамнезі, перенесений менше як 21 день тому; ознаки структурної патології МК (пролапс, відрив хорди, звапнення, ревматизм); аортальна недостатність, більша за легку; аортальний стеноз середнього ступеня і тяжчий; клінічні або ехокардіографічні ознаки клапанної або природженої вади серця, перикардиту, інфільтративної хвороби серця; субоптимальне ехокардіографічне вікно, недостатне для оцінки функції МК та анатомічних змін ЛШ і МК.

Пацієнти із перенесеним ІМ передньої локалізації, ІМ задньонижньої локалізації та особи контрольної групи не відрізнялися за віком та розподілом статей. Не було відмінностей між групами осіб з перенесеним ІМ щодо кількості уражених вінцевих артерій, попередніх реваскуляризацій та кількості сегментів з асинергією (табл. 1). Розподіл хворих з перенесеним ІМ за ФК СН за NYHA також статистично значуще не відрізнявся в групах (див. табл. 1)

ФВ ЛШ у пацієнтів становила від 20 до 45 % (медіана – 36 %; квартилі 30,0–42,5). Ішемічна МН у хворих була різного ступеня: від легкої у 21 пацієнта (у 12 з ІМ передньої локалізації, у 9 з ІМ задньої локалізації) до помірної і тяжкої у 78

осіб. Показник EROA становив від 3 до 72 мм² (медіана – 17 мм²; квартилі 13–26 мм²).

У 65 хворих виконано коронарографію (у 35 пацієнтів з ІМ передньої локалізації та у 30 – задньої), у більшості виявили багатосудинне ураження вінцевих артерій. Медіана кількості судин із обструктивним ураженням становила 2,46 (квартилі 2–3) у хворих з перенесеним ІМ передньої локалізації, 2,58 (квартилі 2–3) – у пацієнтів з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації. Після перенесеного переднього ІМ обструктивне ураження ЛВА (передньої низхідної гілки) виявили у 35 (100 %) осіб, ОГ ЛВА – у 24 (68,6 %), ПВА – у 27 (77,1 %). Після перенесеного задньонижнього ІМ обструктивне ураження ЛВА виявили у 27 (90 %) осіб, ОГ ЛВА – у 26 (86,7 %), ПВА – у 27 (90 %) хворих (див. табл. 1).

У всіх пацієнтів виконали трансторакальну ехокардіографію з визначенням показників глобального і локального ремоделювання ЛШ та деформації МК. Ехокардіографічне обстеження виконували на апаратах Sonoline Versa Plus і Philips HD 11 XE датчиком 3,5 МГц із парастернального й верхівкового доступів.

МН оцінювали кількісно методом проксимальної конвергенції, визначали показник EROA. Візуалізували потік регургітації в чотирикамерній проекції з верхівкового доступу, використовуючи кольорову доплерографію зі зниженням шкали швидкостей до досягнення ефекту aliasing (спотворення кольору), EROA визначали за М. Enriquez-Sarano [14, 30, 31, 35]. Особливу увагу звертали на особливості морфології та руху стулок МК для диференціації функціональної ішемічної МН від інших причин МН (відрив хорди МК, пролапс МК, кальциноз МК). У 35 пацієнтів (15 із ІМ передньої локалізації та 10 – з ІМ задньої локалізації) для досягнення оптимальної візуалізації виконали черезстравохідне обстеження у зв'язку з планованим хірургічним втручанням (аортокоронарне шунтування) [5]. МН вважали значущою у разі величини EROA 10 мм² і більше [9]. Двоє пацієнтів були вилучені з дослідження, оскільки МН у них була зумовлена відривом хорд до стулок МК.

Глобальну скоротливість ЛШ (показник ФВ) визначали за методом Сімпсона у чотири- та двокамерній проекціях з верхівкового доступу. Для оцінки сегментарної скоротливості використовували поділ ЛШ на 16 сегментів згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, регіонар-

ну скоротливість ЛШ оцінювали за 4-бальною шкалою [1, 32]. Індекс локальної скоротливості як інтегральний показник сегментарної скоротливості розраховували із суми балів усіх сегментів, поділеної на кількість візуалізованих сегментів [1, 32].

Показники деформації МК. Площу напінання (тенту) стулок МК визначали як площу трикутника між площиною кільця МК та стулками МК під час систоли в парастернальній проекції довгої осі ЛШ (рис. 1) [30, 31]. Висоту коаптації визначали як відстань від точки коаптації стулок МК під час систоли до площини кільця МК (див. рис. 1).

Показники локального ремоделювання ЛШ визначали під час систоли. Для вимірювання заднього і латерального зміщення папілярних м'язів (ПМ) використовували парастернальну проекцію короткої осі на рівні ПМ. Геометричну лінію, яка з'єднує точки кріплення міжшлуночкової перегородки використовували як референтну для вимірювання заднього зміщення обох ПМ. Заднє зміщення ПМ вираховували як довжину перпендикуляра від лінії кріплення міжшлуночкової перегородки до основи переднього і заднього ПМ [2, 30, 43]. Відстань між ПМ вимірювали в парастернальній проекції короткої осі на рівні ПМ під час систоли – від тіла до тіла ПМ (рис. 2).

Довжину натягу ПМ (tethering) вимірювали в чотирикамерній та двокамерній верхівкових проекціях як відстань від головки переднього і заднього ПМ до контралатеральної точки кільця МК [26]. Висоту ПМ вимірювали як відстань від

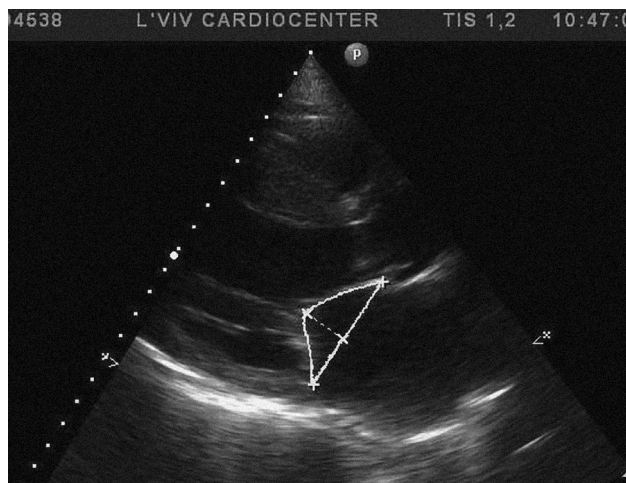


Рис. 1. Площа напінання (тенту) стулок МК (контур по центру рисунка) і висота коаптації стулок (пунктирна лінія).

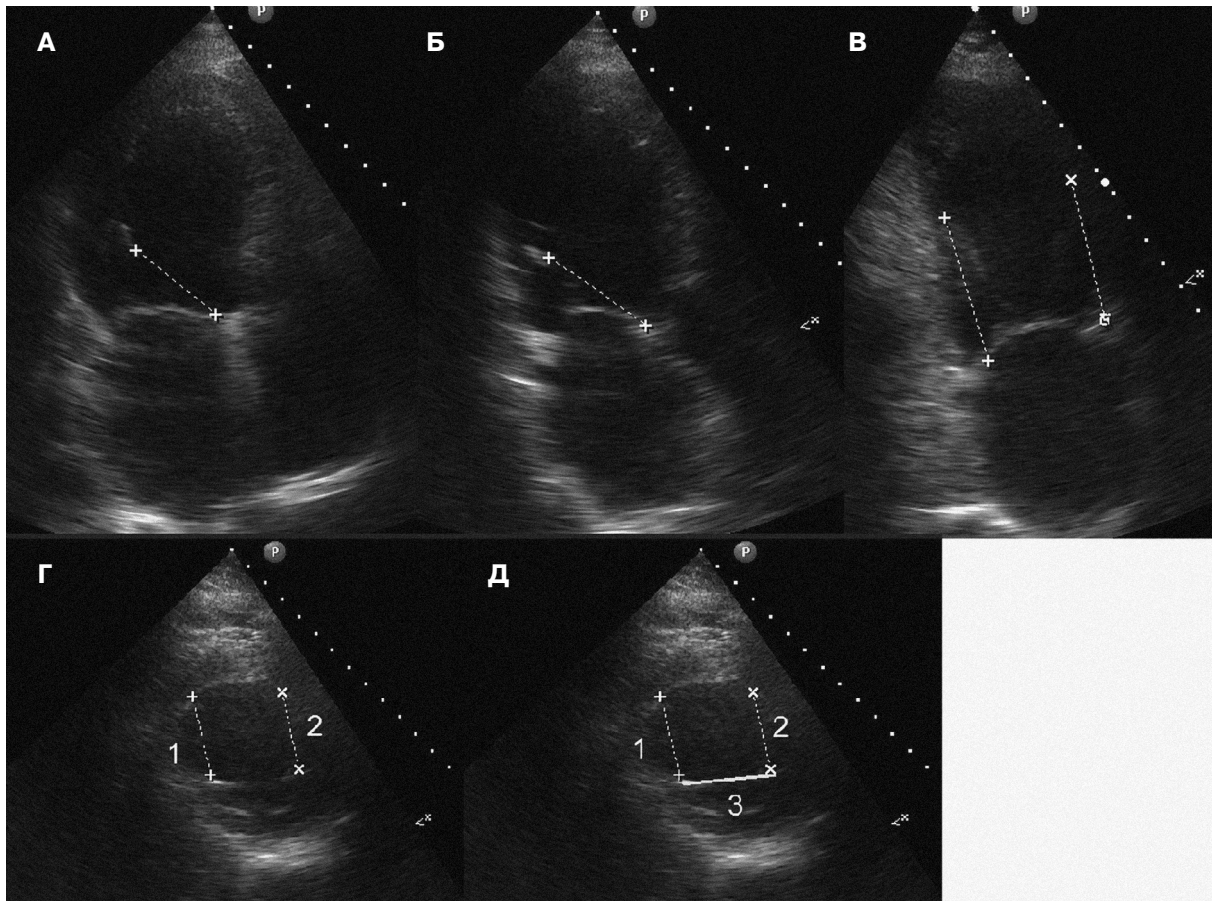


Рис. 2. Показники локального ремоделювання лівого шлуночка: А – довжина натягу латерального папілярного м'яза, Б – довжина натягу заднього папілярного м'яза, В – висота заднього і переднього папілярного м'яза, Г – задне зміщення заднього (1) і переднього (2) папілярного м'яза, Д – відстань між папілярними м'язами (3).

тіла ПМ до іпсилатеральної точки кільця МК (див. рис. 2).

Визначали індекс локальної скоротливості переднього і заднього ПМ. Індекс локальної скоротливості передньолатерального ПМ вираховували як індекс базальних і середніх сегментів передньої і бічної стінок ЛШ, задньомедіального ПМ – як індекс базальних і середніх сегментів задньої і нижньої стінки ЛШ [2].

Показники глобального ремоделювання ЛШ. Кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ визначали з верхівкових чотири- та двокамерної проєкції за методом Сімпсона [1, 33]. Індекс сферичності ЛШ визначали як співвідношення довжини короткої та довгої осі ЛШ з чотирикамерної верхівкової проєкції під час систоли (рис. 3) [14]. Індекс локальної скоротливості як інтегральний показник сегментарної скоротливості розраховували із суми балів усіх сегментів,

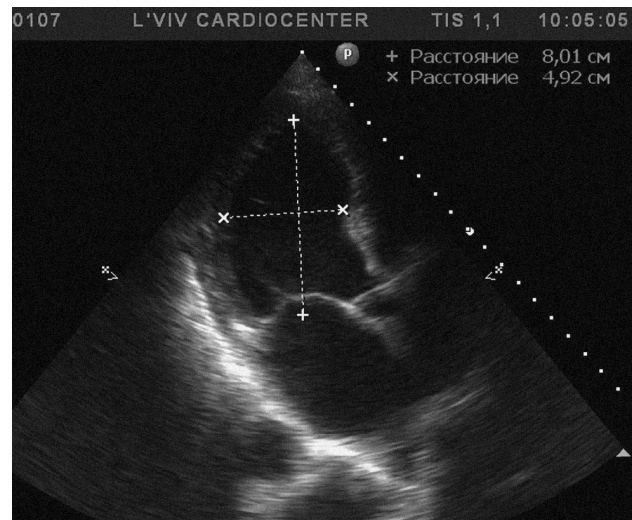


Рис. 3. Індекс сферичності лівого шлуночка (вимірювання довгої і короткої осі лівого шлуночка під час систоли).

Таблиця 2

Ехокардіографічні показники глобального і локального ремоделювання у пацієнтів із ішемічною мітральною недостатністю та у здорових осіб

Показник	Контрольна група (n=21)	Передній ІМ (n=36)	Задньонижній ІМ (n=43)
Вік, роки	62 (59–69)	64 (55–68,5)	65 (57–70)
Чоловіки / Жінки	19/2	36/4	43/5
КДО ЛШ, мл	87 (84–92)	175 (156–190)*	166,5 (150–186)*
КСО ЛШ, мл	39 (36–42,5)	118 (100–144)*	108 (99–121)*
ФВ ЛШ, %	60	35 (30–39,5)*	36 (30–45)*°
ЕРОА, мм ²	0	20 (16–28)*	18 (14–28)*
Індекс сферичності	0,41 (0,39–0,43)	0,56 (0,5–0,6)*	0,5 (0,47–0,55)*°°
Площа напінання тенту стулок МК, см ²	0,6 (0,5–0,7)	3,35 (2,65–3,8)*	3 (2,6–3,5)*
Висота коаптації стулок МК, мм	4 (3–4)	11 (10–12)*	12 (9–13)*
Довжина натягу переднього ПМ, мм	28 (26–29)	37 (36–42)*	36 (34–38)*°
Довжина натягу заднього ПМ, мм	28 (27–28)	37 (36–42)*	37 (35–39)*
Передньозадній розмір кільця МК, мм	33 (29–35)	37 (35–39)*	37 (35–39)*
Бікомісуральний розмір кільця МК, мм	35 (30–35)	38 (36–42)*	38 (35–39)*
Заднє зміщення переднього ПМ, мм	20 (17–22)	32,5 (29–34,5)*	30 (26–33)*°
Заднє зміщення заднього ПМ, мм	20 (17–21)	32 (28,5–33,5)*	29 (27–33)*
Відстань між ПМ, мм	18 (17–19)	30 (27,5–32,5)*	28 (26–30)*°
Висота переднього ПМ, мм	35 (34–36)	53 (47–57)*	48 (46,5–50)*°°
Індекс скоротливості задньомедіального ПМ	1	1,5 (0–2)*	3 (2,5–3)*°°
Індекс скоротливості передньолатерального ПМ	1	1,5 (1,5–2)*	1,5 (0–2)*

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартиль). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи: * $P < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ІМ передньої локалізації: ° $P < 0,05$; °° $P < 0,01$.

поділеної на кількість візуалізованих сегментів [1, 33].

Фактичний матеріал опрацьовано на персональному комп'ютері Intel Cor Duo в програмі Excel-2007. Статистичну обробку результатів виконано у програмі Statistica 5.0, MedCalc з використанням описової статистики. Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності згідно з критерієм Шапіро – Вілка, їх описували за медіаною (перший – третій квартиль). Статистично значущою вважали різницю при $P < 0,05$. Використовували коефіцієнт рангової кореляції τ Кендалла для встановлення зв'язку між ступенем МН, кількісним її критерієм (ЕРОА) і між показниками локального і глобального ремоделювання ЛШ та деформації МК.

Результати

Для порівняння змін показників деформації МК та показників ремоделювання ЛШ відібрали хворих із МН помірного ступеня і тяжкою (n=79). Сформували групи пацієнтів: перша (n=36) –

хворі з перенесеним ІМ передньої локалізації, друга (n=43) – з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації. Медіана віку в першій групі становила 64 роки (квартилі 55–68), у другій групі – 65 років (квартилі 57–70). Пацієнти першої, другої груп та особи контрольної групи не відрізнялися за віком та статевим розподілом. Медіана ФВ у цих хворих становила 35 % (квартилі 30–42 %), медіана показника ЕРОА – 20 мм² (квартилі 15–28 мм²). Ехокардіографічні показники осіб контрольної групи та пацієнтів з МН помірного ступеня і тяжкою у групах залежно від локалізації ІМ наведено в табл. 2.

У пацієнтів обох груп з ішемічною дисфункцією ЛШ після перенесеного ІМ виявлено статистично значуще більші показники глобального ремоделювання ЛШ (КДО, КСО, індекс сферичності) та показники локального ремоделювання (довжина натягу переднього і заднього ПМ, заднє зміщення переднього та заднього ПМ, відстань між ПМ, розміри кільця МК), ніж у контрольній групі ($P < 0,0001$).

Показники деформації МК у пацієнтів обох груп були статистично значуще більшими, ніж у

контрольній групі ($P < 0,0001$). У хворих з перенесеним переднім ІМ спостерігали тенденцію до більшого ступеня деформації МК (площа напінання тенту $3,35$ проти $3,0$ см^2 у хворих з перенесеним задньонижнім ІМ; див. табл. 2).

У пацієнтів з перенесеним ІМ обох груп показники глобального ремоделювання ЛШ були статистично значуще більшими, ніж у здорових осіб (див. табл. 2). КДО і КСО ЛШ під час систоли і діастолі були дещо більшими в пацієнтів з перенесеним ІМ передньої локалізації, ніж у хворих з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації, однак різниця була статистично незначуща. У хворих із МН з перенесеним ІМ передньої локалізації був статистично значуще ($P = 0,003$) вищий індекс сферичності ЛШ, що вказує на інтенсивніший процес ремоделювання ЛШ у цих осіб. Загальна скоротливість ЛШ була нижчою в пацієнтів з перенесеним переднім ІМ (див. табл. 2).

Усі показники локального ремоделювання у хворих з перенесеним ІМ обох груп були більшими, ніж у осіб контрольної групи. Показники локального ремоделювання були статистично значуще більшими в осіб з перенесеним ІМ передньої локалізації, і зміни стосувалися довжини натягу переднього ПМ, заднього зміщення переднього ПМ, висоти тіла переднього ПМ, відстані між ПМ (див. табл. 2). Не було відмінностей між групами щодо величини натягу та заднього зміщення заднього ПМ. Передньозадній та бікомісуральний розмір кільця МК у пацієнтів обох груп був більший, ніж у контрольній групі, і не відрізнявся у групах хворих з перенесеним ІМ. Індекс локальної скоротливості заднього ПМ був статистично значуще вищий у групі з перенесеним ІМ задньонижньої локалізації, у той час як індекс локальної скоротливості переднього ПМ не відрізнявся в групах.

Показник EROA у обстежених становив від 0 до 72 мм^2 , медіана – $17,5$ (12 – 25 мм^2). Найсильнішу кореляцію з показником EROA як критерієм МН в усій когорті обстежених хворих продемонстрували показники деформації МК – площа напінання тенту стулок МК і висота коаптації стулок МК (τ Кендалла $0,55$ та $0,57$ відповідно; $P < 0,0001$). Виявили кореляційну залежність між EROA та показниками глобального ремоделювання ЛШ – КДО, КСО та індексом сферичності (τ Кендалла $0,42$, $0,36$, та $0,34$ відповідно; $P < 0,0001$), а також кореляцію з показниками локального ремоде-

лювання ЛШ, причому найсильнішою була залежність від довжини натягу заднього ПМ та передньозаднього розміру кільця МК (τ Кендалла $0,42$ і $0,42$ відповідно; $P < 0,0001$). Однак у групах з ІМ передньої і задньонижньої локалізації кореляційні зв'язки ступеня МН мали певні відмінності.

В обох групах пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією ступінь МН корелював з показниками ремоделювання ЛШ (КДО, КСО).

У групі з ІМ передньої локалізації виявили тісний кореляційний зв'язок показника EROA з індексом сферичності ЛШ (τ Кендалла $0,46$; $P < 0,0001$; рис. 4), у той час як групі з ІМ задньонижньої локалізації цей кореляційний зв'язок був значно слабшим (τ Кендалла $0,23$, $P = 0,016$).

У пацієнтів з перенесеним переднім ІМ виявили тісний кореляційний зв'язок між показником EROA та довжиною натягу переднього і заднього ПМ (τ Кендалла $0,41$ та $0,52$ відповідно; $P < 0,0001$; рис. 5). У хворих з перенесеним задньонижнім ІМ встановлено кореляційний зв'язок лише з довжиною натягу заднього ПМ (τ Кендалла $0,36$; $P < 0,0001$; рис. 6А).

В обох групах виявили залежність ступеня МН від розміру кільця МК (як передньозаднього, так і бікомісурального), причому при задньонижньому ІМ ця залежність була сильнішою (τ Кендалла $0,48$ та $0,41$ відповідно ($P < 0,0001$) проти $0,36$ і $0,20$ для переднього ІМ ($P = 0,0003$ та $P = 0,04$); рис. 6Б).

У пацієнтів з перенесеним ІМ передньої локалізації виявили кореляційну залежність показника EROA із заднім зміщенням як переднього, так і заднього ПМ (τ Кендалла $0,32$ та

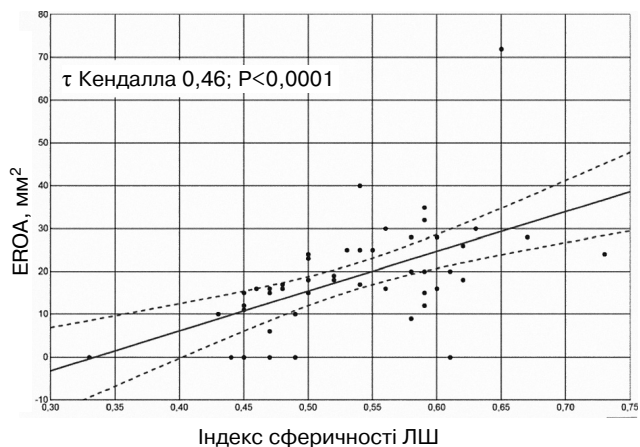


Рис. 4. Кореляція площі ефективного отвору регургітації з індексом сферичності лівого шлуночка в пацієнтів після перенесеного ІМ передньої локалізації.

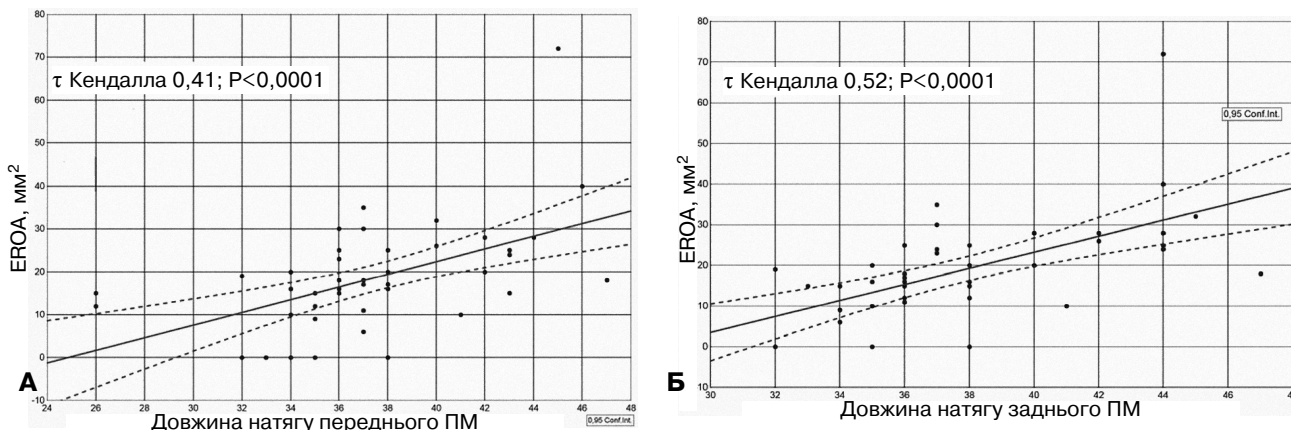


Рис. 5. Кореляція EROA з довжиною натягу переднього (А) і заднього (Б) папілярного м'яза в пацієнтів після перенесеного ІМ передньої локалізації.

0,35 відповідно; $P=0,001$ та $P=0,0003$), при цьому сильнішою була залежність від зміщення заднього ПМ. При задньонижньому ІМ виявлено слабкий кореляційний зв'язок лише із заднім зміщенням заднього ПМ (τ Кендалла 0,24; $P=0,01$). Кореляція показника EROA з відстанню між ПМ була сильнішою у хворих з перенесеним ІМ передньої локалізації і слабшою – у пацієнтів з ІМ задньонижньої локалізації (τ Кендалла 0,30 та 0,24; $P=0,002$ і $P=0,01$ відповідно).

В обох групах виявили кореляційний зв'язок між показником EROA і кількістю уражених вінцевих судин: при передньому ІМ сильна пряма залежність від кількості стенозованих судин (τ Кендалла 0,48, $P<0,0001$). У хворих з перенесеним ІМ передньої локалізації виявлено тісний кореляційний зв'язок між ураженням ОГ ЛВА та ПВА і ступенем МН ($P=0,0008$ та $P=0,002$ відповідно), що підтверджує гіпотезу про те, що при

ІМ передньої локалізації МН формується частіше у випадку додаткового ураження басейнів інших артерій, не пов'язаних із перенесеним ІМ. При ІМ задньонижньої локалізації спостерігали слабку зворотну кореляцію показника EROA з кількістю уражених стенозом судин ($P=0,003$).

Із показників сегментарної скоротливості у хворих з перенесеним ІМ передньої локалізації найсильніший кореляційний зв'язок показника EROA виявлено з акінезією нижнього сегмента верхівки ЛШ та індексом локальної скоротливості заднього ПМ (τ Кендалла 0,71 та 0,51 відповідно, $P<0,0001$; рис. 7).

Основними детермінантами EROA в пацієнтів з перенесеним ІМ передньої локалізації були індекс сферичності ЛШ, довжина натягу ПМ, акінезія верхівково-заднього сегмента ЛШ та показники деформації МК (площа напінання ступок та висота коаптації). У хворих з перенесеним

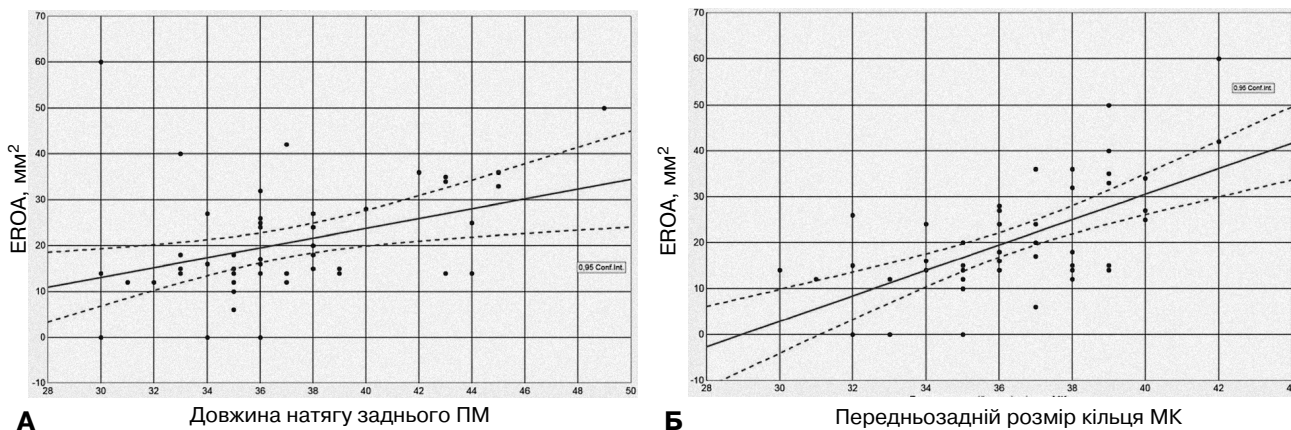


Рис. 6. Кореляція площі ефективного отвору регургітації з довжиною натягу заднього папілярного м'яза (А) та передньозаднім розміром кільця мітрального клапана (Б) у пацієнтів після перенесеного ІМ задньої локалізації.

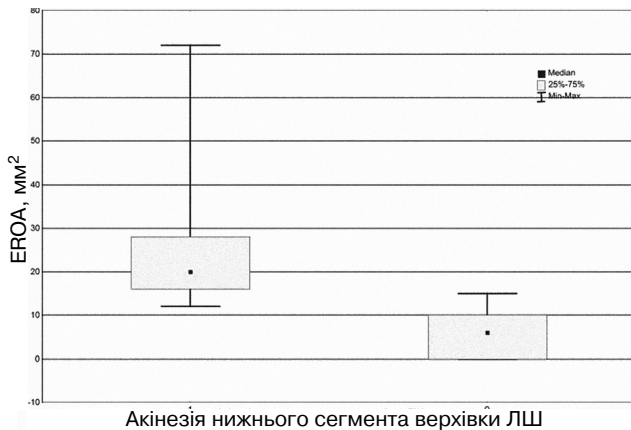


Рис. 7. Площа ефективного отвору регургітації та акінезія нижнього сегмента верхівки лівого шлуночка в пацієнтів після переднього ІМ: 1 – акінезія нижнього сегмента верхівки, 0 – нормокінезія нижнього сегмента верхівки лівого шлуночка.

ІМ задньонижньої локалізації основними детермінантами EROA були передньозадній розмір кільця МК та показники деформації МК.

Обговорення

Розуміння механізмів ішемічної МН зазнало значної еволюції упродовж останніх десятиліть. Якщо перші дослідники вважали цю патологію результатом дисфункції ПМ чи дилатації кільця, то наступні дослідження спростували такий підхід [17, 18, 22, 24, 25, 27, 36, 37]. Основним фактором у патогенезі ішемічної МН вважають ремоделювання ЛШ із систолічним підтягуванням стулок (tethering) [21, 27, 36]. Виділено два різні типи недостатності клапана: симетричний та асиметричний [2]. Однак немає одностайного визнання головних чинників формування цієї патології, особливо в пацієнтів із систолічною дисфункцією ЛШ. Лише поодинокі дослідження визначали детермінанти ішемічної МН залежно від локалізації ІМ і залучали при цьому велику частку хворих зі збереженою ФВ, особливо це стосувалося нижнього ІМ [26, 41, 43]. Праця, в якій досліджували детермінанти МН у пацієнтів із систолічною дисфункцією, стосувалася функціональної МН не лише ішемічного генезу [43], окремі дослідники вивчали предиктори ішемічної МН при дисфункції ЛШ лише при передній локалізації рубця [12, 44]. Велику когорту пацієнтів із систолічною дисфункцією та ішемічною МН вивчали в дослідженні STICH, яке охоплювало хворих лише з перенесеним переднім ІМ [16].

Отримані результати не виявили єдиного потужного предиктора тяжкості ішемічної МН, причиною цього автори вважають значну гетерогенність обстежуваної когорти пацієнтів.

У цьому дослідженні ми вперше аналізували відмінності формування ішемічної МН у хворих із систолічною дисфункцією після ІМ передньої і задньонижньої локалізації. В обох групах пацієнтів із ішемічною МН були статистично значуще збільшені показники об'ємів ЛШ (як КДО, так і КСО) і знижена скоротливість ЛШ (медіана 35 і 38 % відповідно, див. табл. 2). У пацієнтів з перенесеним ІМ передньої локалізації ФВ ЛШ була дещо нижчою, ніж у хворих із перенесеним ІМ задньонижньої локалізації. Це відрізняє наше дослідження від попередніх, в яких у залучених пацієнтів після задньонижнього ІМ скоротливість була значно кращою [2, 26, 44].

Результати дослідження показали, що у хворих з ішемічною кардіоміопатією внаслідок переднього і задньонижнього ІМ механізми МН відрізняються. Хоча загальні клінічні характеристики пацієнтів подібні (кількість уражених вінцевих артерій, відсоток відновлення коронарного кровоплину під час гострого ІМ, розподіл за ФК СН), однак показники ремоделювання ЛШ у хворих з МН відрізняються, як і предиктори виникнення ішемічної МН.

У пацієнтів із перенесеним ІМ передньої локалізації виявлено тенденцію до більшої величини об'ємів ЛШ (КДО, КСО). Водночас виявлено статистично значущу різницю між групами щодо показника індексу сферичності ЛШ, який був значущо більшим у пацієнтів з перенесеним ІМ передньої локалізації. Аналіз локального ремоделювання ЛШ показав, що в разі переднього ІМ процес дислокації ПМ інтенсивніший, ніж при задньому ІМ: це стосується довжини натягу та заднього зміщення обох ПМ, висоти ПМ та відстані між ПМ. Збільшення цих показників є наслідком глобального ремоделювання шлуночка та більшої його сферизації після переднього ІМ. У групах хворих не було статистично значущих відмінностей щодо заднього зміщення і натягу заднього ПМ, тобто, після перенесеного ІМ передньої локалізації в пацієнтів з МН цей м'яз зазнавав досить значного зміщення, подібного до такого ж у хворих із перенесеним ІМ задньонижньої локалізації.

Наше дослідження підтверджує попередні дані про те, що механізмом формування ішемічної МН є підтягування (tethering) ПМ, зумовлене

ремоделюванням ЛШ [2, 21, 36, 43]. Наші результати підтвердили спостереження попередніх авторів про те, що в пацієнтів зі зниженою ФВ ЛШ зміщення обох ПМ – це важливий визначальний фактор формування ішемічної МН як при передньому, так і при нижньому ІМ. Але внесок зміщення переднього ПМ і заднього ПМ у групах пацієнтів не однаковий. У той час як при ІМ передньої локалізації шлуночок набуває більш сферичної форми і обидва ПМ зазнають апікального і заднього зміщення, то при задньому ІМ превалюють процеси локального ремоделювання в зоні заднього ПМ. Предиктором ішемічної МН при ІМ передньої локалізації є довжина натягу переднього і заднього ПМ, у той час як при нижніх ІМ – лише натяг заднього ПМ. Оскільки при ІМ задньонижньої локалізації предиктором ішемічної МН є натяг заднього ПМ і збільшення передньозаднього розміру кільця МК, це може свідчити про більший вплив дилатації кільця, особливо в передньозадній площині, на формування ішемічної МН при задній локалізації ІМ та про потенційний ефект анулопластики та плікації задньої стінки при її випинанні.

При аналізі залежності ступеня МН від кількості уражених вінцевих судин при передньому ІМ встановлено кореляційну залежність МН від кількості звужених судин, а також кореляційну залежність між ураженням ОГ ЛВА і ПВА та ступенем МН. Це підтверджує гіпотезу про те, що при ІМ передньої локалізації МН формується частіше у випадку додаткового ураження басейнів інших артерій, не пов'язаних із перенесеним ІМ. Клінічне значення виявленої залежності може полягати в обґрунтуванні потреби в ревазуляризації басейнів ПВА та ОГ ЛВА навіть за відсутності стенокардитичного синдрому в таких пацієнтів для зменшення МН та стримування процесу ремоделювання ЛШ.

Виявлений тісний кореляційний зв'язок ступеня МН з акінезією нижнього сегмента верхівки ЛШ та індексом локальної скоротливості заднього ПМ при перенесеному ІМ передньої локалізації вказує на значення поширення переднього ІМ на задню стінку ЛШ для формування ішемічної МН. Наші дані щодо особливої ролі акінезії нижніх сегментів верхівки у формуванні ішемічної МН збігаються з результатами досліджень М. Deja та співавторів, С. Yusefy та співавторів [12, 44]. У праці М. Deja автори вивчали предиктори формування ішемічної МН у пацієнтів і з кардіоміопатією після переднього ІМ, застосову-

ючи магнітно-резонансну томографію серця з вимірюванням різних показників геометрії ЛШ. Дослідники виявили стоншення міокарда дистальніше від місця кріплення заднього ПМ у хворих зі значущою МН на відміну від пацієнтів без МН і трактували це як внесок нижньої експансії переднього ІМ у формування ішемічної МН [12]. С. Yusefy та співавтори досліджували вплив акінезії апікальних сегментів на формування ішемічної МН у хворих після переднього ІМ без поширення ІМ на нижню стінку ЛШ, без істотної дилатації чи дисфункції ЛШ [44]. Автори виявили, що акінезія нижніх сегментів верхівки має вплив на механіку ЛШ, сприяючи підтягуванню заднього ПМ і формуванню ішемічної МН. Ці дані були підтвержені дослідниками в експерименті.

Таким чином, детермінантами МН у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією після перенесеного ІМ передньої локалізації є зміщення ПМ. Частково цей процес зумовлений глобальною сферизацією ЛШ, поширенням ІМ з розтягненням неуражених ділянок, а частково – додатковим ураженням басейну ПВА з акінезією нижніх сегментів верхівки ЛШ. В обох випадках хірургічна корекція у вигляді редуційної анулопластики виглядає потрібною, але недостатньою. Патогенетично доцільними є ревазуляризація не пов'язаних з переднім ІМ басейнів (ПВА та ОГ ЛВА), додаткове втручання на ЛШ – процедура Дора або відновлення форми перегородки (septal reshaping) з метою відновлення геометричних співвідношень ЛШ [9]. Детермінантами ішемічної МН у пацієнтів після перенесеного ІМ задньонижньої локалізації є натяг заднього ПМ і дилатація кільця МК, особливо його передньозаднього розміру, тому доцільною є анулопластика МК, а у випадках екстенсивного рубця задньої/нижньої стінки з випинанням – плікація зони ІМ.

Висновки

1. У хворих з ішемічною кардіоміопатією після перенесеного інфаркту міокарда передньої локалізації інтенсивніший процес сферизації лівого шлуночка та більші показники дислокації папілярних м'язів порівняно з пацієнтами з перенесеним інфарктом міокарда задньонижньої локалізації.

2. Детермінантами мітральної недостатності у хворих з ішемічною кардіоміопатією з перенесеним інфарктом міокарда передньої локалізації є зміщення папілярних м'язів (апикальне і заднє),

акінезія нижніх сегментів верхівки лівого шлуночка, обструктивне ураження інфарктнезалежних артерій (правої вінцевої артерії і обвідної гілки лівої вінцевої артерії).

3. Предикторами мітральної недостатності у хворих з ішемічною кардіоміопатією після перенесеного інфаркту міокарда задньонижньої локалізації є локальні показники ремоделювання: натяг заднього папілярного м'язу та збільшення передньозаднього розміру кільця мітрального клапана.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу, статистична обробка даних, огляд літератури, написання статті – Н.О.; аналіз матеріалу – Н.О., Ю.І.; редагування тексту – Ю.І.

Література

1. Коваленко В.М., Сичов О.С., Іванів Ю.А., Долженко М.М. та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії». – К., 2013.
2. Agricola E., Oppizzi M., Maisano F. et al. Echocardiographic classification of chronic ischemic mitral regurgitation caused by restricted motion according to tethering pattern // Eur. J. Echocardiogr.– 2004.– Vol. 5.– P. 326–334.
3. Agricola E., Ielasi A., Oppizzi M. et al. Long-term prognosis of medically treated patients with functional mitral regurgitation and left ventricular dysfunction // Eur. J. Heart Fail.– 2009.– Vol. 11.– P. 581–587.
4. Amigoni M., Meris A., Thune J. J. Mitral regurgitation in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both: prognostic significance and relation to ventricular size and function // Eur. Heart J.– 2007.– Vol. 28.– P. 326–333.
5. Bach D.S., Deeb G.M., Bolling S.F. Accuracy of intraoperative transesophageal echocardiography for estimating the severity of functional mitral regurgitation // Am. J. Cardiol.– 1995.– Vol. 76.– P. 508–512.
6. Benedetto U., Melina G. et al. Does combined mitral valve surgery improve survival when compared to revascularization alone in patients with ischemic mitral regurgitation? A meta-analysis on 2479 patients // J. Cardiovasc. Med.– 2009.– Vol. 10 (2).– P. 109–114.
7. Bursi F., Enriquez-Sarano M. et al. Heart failure and death after myocardial infarction in the community: the emerging role of mitral regurgitation // Circulation.– 2005.– Vol. 111.– P. 295–301.
8. Calafiore A.M., Gallina S., Di Mauro M. et al. Mitral valve procedure in dilated cardiomyopathy: repair or replacement? // Ann. Thorac Surg.– 2001.– Vol. 71.– P. 1146–1153.
9. Calafiore A.M., Di Mauro M., Varone E. Echocardiographically based treatment of chronic ischemic mitral regurgitation // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2011.– Vol. 141 (5).– P. 1150–1156.
10. Chan V., Ruel M., Mesana T. Mitral valve replacement is a viable alternative to mitral valve repair for ischemic mitral regurgitation: a case-matched study // Ann. Thorac. Surg.– 2011.– Vol. 92.– P. 1358–1366.
11. Deja M.A., Grayburn P.A., Sun B. et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial // Circulation.– 2012.– Vol. 125.– P. 2639–2648.
12. Deja M.A., Janusiewicz P., Grushchynska K. et al. Mechanisms of functional mitral regurgitation in cardiomyopathy secondary to anterior infarction // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2014.– Vol. 45 (6).– P. 1089–1096.
13. Di Donato M., Dabic P., Castelvechio S. et al. Left ventricular geometry in normal and post-anterior myocardial infarction patients: sphericity index and 'new' conicity index comparisons // Eur. J. Cardiothorac. Surg.– 2006.– Vol. 29.– P. S225–S230.
14. Enriquez-Sarano M., Miller F. J., Hayes S. et al. Effective mitral regurgitant orifice area: clinical use and pitfalls of the proximal isovelocity surface area method // J. Am. Coll. Cardiol.– 1995.– Vol. 25.– P. 703–709.
15. Golba K., Mokrzycki K., Drozd J. et al. Mechanisms of functional mitral regurgitation in ischemic cardiomyopathy determined by transesophageal echocardiography (from the Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure Trial) // Am. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 112.– P. 1812–1818.
16. Goldstein D., Moskowitz A.J., Gelijns A.C. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation // New Engl. J. Med.– 2016.– Vol. 374 (4).– P. 344–353.
17. Gorman R.C., McCaughan J.S., Ratcliffe M.B. et al. Pathogenesis of acute ischemic mitral regurgitation in three dimensions // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1995.– Vol. 109.– P. 684–693.
18. Gorman J.H., Jackson B.M., Enomoto Y., Gorman R.C. The effect of regional ischemia on mitral valve annular saddle shape // Ann. Thorac. Surg.– 2004.– Vol. 77.– P. 544–548.
19. Grigioni F., Enriquez-Sarano M., Zehr K.J. et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment // Circulation.– 2001.– Vol. 103.– P. 1759–1764.
20. Grossi E.A., Crooke G.A. Impact of moderate functional mitral insufficiency in patients undergoing surgical revascularization // Circulation – 2006.– Vol. 114 (Suppl. 1).– P. I573–I576.
21. He S., Fontaine A.A., Schwammenthal E. et al. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies // Circulation.– 1997.– Vol. 96.– P. 1826–1834.
22. Hickey M.S., Smith L.R., Muhlbaier L.H. et al. Current prognosis of ischemic mitral regurgitation: Implications for future management // Circulation.– 1988.– Vol. 78.– P. I-51
23. Hung J., Papakostas L., Tahta S.A. et al. Mechanism of recurrent ischemic mitral regurgitation after annuloplasty: continued LV remodeling as a moving target // Circulation.– 2004.– Vol. 110 (Suppl. II).– P. II-85–II-90.
24. Kaji S., Nasu M., Yamamuro A. et al. Annular Geometry in Patients With Chronic Ischemic Mitral Regurgitation // Circulation.– 2005.– Vol. 112.– P. I-409–I-414.
25. Kono T., Sabbah H.N., Rosman H. et al. Left ventricular shape is the primary determinant of functional mitral regurgitation in heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 1992.– Vol. 20.– P. 1594–1598.
26. Kumanohoso T., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Mechanism of higher incidence of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior myocardial infarction: quantitative analysis of left ventricular and mitral valve geometry in 103 patients, with prior myocardial infarction // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2003.– Vol. 125.– P. 135–143.
27. Kwan J., Shiota T., Agler D.A. et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study // Circulation.– 2003.– Vol. 107.– P. 1135–1140.
28. Lamas G.A., Mitchell G.F., Flaker G.C. et al. Clinical significance of mitral regurgitation after acute myocardial infarction. Survival and Ventricular Enlargement Investigators // Circulation.– 1997.– Vol. 96.– P. 827–833.
29. Lancellotti P., Gérard P.L., Piérard L.A. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 1528–1532.

30. Lancellotti P., Moura L., Pierard L.A. et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease) // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2010.– Vol. 11.– P. 307–332.
31. Lancellotti P., Tribouilloy C., Hagendorff A. et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J.– Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 14.– P. 611–644.
32. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al., Members of the Chamber Quantification Writing Group. 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.
33. Liel-Cohen N., Guerrero J.L., Otsuji Y. et al. Design of a new surgical approach for ventricular remodeling to relieve ischemic mitral regurgitation: insights from three-dimensional echocardiography // *Circulation* 2000.– Vol. 101.– P. 2756–2763.
34. Magne J., Pibarot P., Dumensil J.G., Sénéchal M. Continued global left ventricular remodeling is not the sole mechanism responsible for late recurrence of ischemic mitral regurgitation after restrictive annuloplasty // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 22.– P. 1256–1264.
35. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R. et al. AHA/ACC Guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. e521–e643.
36. Otsuji Y., Handschumacher M., Schwammenthal E. et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry // *Circulation.*– 1997.– Vol. 96.– P. 1999–2008.
37. Otsuji Y., Kumano-hoso T., Yoshifuku S. et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39.– P. 1651–1656.
38. Rossi A., Dini F.L., Faggiano P. et al. Independent prognostic value of functional mitral regurgitation in patients with heart failure: a quantitative analysis of 1256 patients with ischaemic and non-ischaemic dilated cardiomyopathy // *Heart.*– Vol. 97.– 2011.– P. 1675–1680.
39. Szymanski C., Levine R.A., Tribouilloy C. Impact of mitral regurgitation on exercise capacity and clinical outcomes in patients with ischemic left ventricular dysfunction // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 1714–1720.
40. Vahanian A., Baumgartner H., Bax J. et al. Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology; ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the management of valvular heart disease: The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 230–268.
41. Watanabe N., Ogasawara Y., Yamaura Y. et al. Geometric differences of the mitral valve tenting between anterior and inferior myocardial infarction with significant ischemic mitral regurgitation: quantitation by novel software system with transthoracic real-time three-dimensional echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 19.– P. 71–75.
42. Watanabe N., Ogasawara Y., Yamaura Y. et al. Mitral annulus flattens in ischemic mitral regurgitation: geometric differences between inferior and anterior myocardial infarction: a real-time 3-dimensional echocardiographic study // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 1458–462.
43. Yiu S.F., Enriquez-Sarano M., Tribouilloy C. et al. Determinants of the degree of functional mitral regurgitation in patients with systolic left ventricular dysfunction: a quantitative clinical study // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 1400–1406.
44. Yosefy C., Beerli R., Guerrero J.L. et al. Mitral regurgitation after anteroapical myocardial infarction: new mechanistic insights // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. 1529–1536.
45. Zhang H., Otsuji Y., Uemura, T. et al. Different mechanisms of ischemic mitral regurgitation in patients with inferior and anterior myocardial infarction // *J. Echocardiogr.*– 2008.– Vol. 3.– P. 74–83.

Надійшла 21.07.2017 р.

Предикторы ишемической митральной недостаточности у пациентов с систолической дисфункцией левого желудочка после перенесенного инфаркта миокарда разной локализации

Н.Д. Орыщин^{1,2}, Ю.А. Иванив¹

¹ Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

² Львовский областной кардиологический центр

Цель работы – оценить значение геометрических показателей ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) как предикторов митральной недостаточности (МН) у пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) разной локализации.

Материал и методы. Всего в исследование включено 99 пациентов с перенесенным ИМ с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и МН от легкой степени до тяжелой. МН оценивали при помощи эхокардиографии с использованием показателя площади эффективного отверстия регургитации (EROA), определяли показатели глобального и локального ремоделирования ЛЖ. МН умеренной и больше степени выявили у 36 пациентов после перенесенного переднего ИМ (первая группа) и у 43 пациентов после перенесенного заднеинфарктного ИМ (вторая группа). В контрольную группу включили 21 практически здорового человека.

Результаты. У пациентов с перенесенным ИМ обеих групп показатели глобального и локального ремоделирования ЛЖ были значительно выше, чем в контрольной группе ($P < 0,0001$). У пациентов первой группы индекс сферичности ЛЖ был больше, чем во второй группе ($P = 0,003$). Показатели локального ремоделирования были выше у пациентов первой группы, изменения касались расстояния подтягивания передней папиллярной

мышцы (ПМ) ($P=0,03$), заднего смещения передней ПМ ($P=0,03$), высоты тела передней ПМ ($P=0,01$), расстояния между ПМ ($P=0,02$). В первой группе выявили корреляцию EROA с индексом сферичности ЛЖ (τ Кендалла 0,46; $P<0,0001$), в то время как во второй группе эта связь была значительно слабее (τ Кендалла 0,23; $P=0,016$). У пациентов первой группы выявили корреляцию EROA с длиной подтягивания передней и задней ПМ (τ Кендалла 0,41 и 0,52 соответственно; $P<0,0001$), у пациентов второй группы – корреляцию EROA с подтягиванием задней ПМ и с переднезадним размером кольца МК (τ Кендалла 0,36 и 0,48 соответственно; $P<0,0001$). В первой группе выявили сильную корреляционную связь EROA с акинезией нижнего сегмента верхушки ЛЖ и с индексом локальной сократимости задней ПМ (τ Кендалла 0,71 и 0,51 соответственно; $P<0,0001$) и зависимость МН от поражения огибающей ветви левой венечной артерии и правой венечной артерии ($P=0,0008$ и $P=0,002$ соответственно).

Выводы. У пациентов с систолической дисфункцией после перенесенного ИМ передней локализации процесс сферизации ЛЖ и показатели дислокации ПМ – более интенсивные по сравнению с пациентами после перенесенного ИМ задненижней локализации. Детерминантами МН у пациентов с ишемической кардиомиопатией после перенесенного переднего ИМ являются смещение ПМ (апикальное и заднее), акинезия нижних сегментов верхушки ЛЖ, обструкция инфарктнезависимых артерий (огибающей ветви левой венечной артерии и правой венечной артерии), тогда как у пациентов после перенесенного задненижнего ИМ – подтягивание задней ПМ и увеличение переднезаднего размера кольца МК. Полученные данные могут определять выбор хирургического подхода к коррекции ишемической МН.

Ключевые слова: ишемическая митральная недостаточность, систолическая дисфункция, инфаркт миокарда, эхокардиография.

Predictors of ischemic mitral insufficiency in patients with systolic left ventricular dysfunction after myocardial infarction of different localization

N.D. Oryshchyn^{1,2}, Yu.A. Ivaniv¹

¹ Danylo Galytskyi Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

² Lviv Regional Centre of Cardiology, Lviv, Ukraine

The aim – to estimate the role of geometric parameters of mitral valve deformation and remodeling of the left ventricle (LV) in the formation of mitral insufficiency in patients with systolic dysfunction after myocardial infarction (MI) of different localization.

Material and methods. We assessed 99 patients with left ventricular (LV) systolic dysfunction after MI with mild to severe mitral insufficiency. We evaluated mitral insufficiency by means of echocardiography through determining EROA (effective regurgitant orifice area), assessed indexes of LV global and local remodeling. Mitral insufficiency was moderate and severe in 36 patients with anterior MI (group 1) and in 43 patients with inferior/posterior MI (group 2), the control group consisted of 21 healthy individuals.

Results. In both groups of patients rates of global and local LV remodeling were significantly higher than in the control group ($P<0.0001$). Sphericity index was significantly higher in group 1, compared to group 2 ($P=0.003$). The indexes of local remodeling were significantly higher in group 1, especially anterior papillary muscle (PM) tethering distance ($P=0.03$), posterior displacement of the anterior PM ($P=0.03$), PM height ($P=0.01$), interpapillary distance ($P=0.02$). Correlation between EROA and sphericity index in group 1 was revealed (Kendall τ 0.46, $P<0.0001$), in group 2 this correlation was weak (Kendall τ 0.23, $P=0.016$). In group 1 correlation of EROA with anterior and posterior PM tethering distance was revealed (Kendall τ 0.41 and 0.52, $P<0.0001$). In group 2 EROA correlation with posterior PM tethering distance and anteroposterior mitral valve diameter was revealed (Kendall τ 0.36 and 0.48, $P<0.0001$). Correlation between EROA and inferior apical segment akinesia and WMSI of posterior PM was revealed in group 1 (Kendall τ 0.71 and 0.51, $P<0.0001$), and relation between mitral insufficiency and obstructive lesion in circumflexus (Cx) and right coronary artery (RCA) ($P=0.0008$ та $P=0.002$) in this group.

Conclusions. LV spherisation and PM dislocation are more pronounced in ischemic CMP after anterior MI, compared to inferoposterior MI. Apical and posterior PM displacement, akinesia of inferior apical segment, Cx and RCA obstruction are major determinants of ischemic mitral insufficiency after anterior MI, while posterior PM tethering and anteroposterior mitral annular dilatation are determinants of mitral insufficiency after inferoposterior MI. The obtained data might determine surgical approaches in ischemic mitral insufficiency of different mechanisms.

Key words: ischemic mitral regurgitation, systolic dysfunction, myocardial infarction, echocardiography.

УДК 616.12-008.46-036.12+616.124.2]-036.8-055"450.2"

Вживаність упродовж 24 місяців та її предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від статі

Л.Г. Воронков, О.Л. Філатова, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Н.Г. Ліпкан

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: серцева недостатність, вживаність, предиктори, стать

На сьогодні проблема серцевої недостатності (СН) набуває величезних масштабів. Незважаючи на істотний прогрес методів лікування, прогноз для таких пацієнтів залишається невтішним [2, 9, 14]. У ситуацію, що склалася, внесло свої корективи збільшення тривалості життя, тобто постаріння популяції. На цей час у світі на СН страждає 22 млн осіб, тоді як щорічна захворюваність – 2 млн осіб [1, 3]. Близько половини пацієнтів з маніфестованою хронічною серцевою недостатністю (ХСН) помирають протягом 4 років, а серед хворих з тяжкою ХСН смертність протягом найближчого року становить 50 % [13, 18]. Чоловіча стать вважається одним із чинників ризику несприятливого прогнозу виживання в пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями [17, 19], беручи до уваги кардіопротекторну дію естрогенів у жінок [1, 10]. Тому основна увага лікарів-практиків і вчених у світі прикута саме до чоловічої когорти пацієнтів. Однак у жінок ХСН розвивається в середньому на 10 років пізніше [1, 11], ніж у чоловіків, і припадає на вік, коли захисту естрогенів уже немає внаслідок менопаузи. Така недооцінка ХСН у жінок стала приводом для перегляду уявлень, пов'язаних зі статевими відмінностями в епідеміології, клінічній картині та прогнозі виживання цієї категорії хворих. У жодній із доступних нам робіт, присвячених прогнозуванню перебігу ХСН

у пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) [4, 12, 16], не проводився аналіз предикторів виживання залежно від статі. Таким чином, дослідження предикторів виживання в цієї категорії хворих є актуальним.

Мета роботи – порівняти показники виживання протягом 24 місяців та їх клінічні предиктори в чоловіків і жінок із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

Матеріал і методи

У дослідженні взяло участь 356 пацієнтів віком від 30 до 75 років із ХСН (II–IV функціонального класу за NYHA), зумовленою ішемічною хворобою серця, у яких ФВЛШ становила менше 40 %. Серед них було 259 чоловіків та 97 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України» у 2010–2013 рр. з подальшим спостереженням в амбулаторній групі. За початкову точку спостереження брали дату першого загальноклінічного обстеження. У 88 % пацієнтів реєстрували супутню артеріальну гіпертензію. Серед обстежених 241 (68 %) пацієнт мав постійну або персистентну форму фібриляції передсердь, 111 (31 %) – інфаркт міокарда в анамнезі, 48 (13 %) – мозко-

вий інсульт, 111 (31 %) – цукровий діабет 2-го типу, 82 (23 %) – хронічне обструктивне захворювання легень, 72 (20 %) – анемію 1-го ступеня.

У дослідженні не брали участь хворі з вадами клапанів, запальними ураженнями серця, гострою формою ішемічної хвороби серця, інсультом або транзиторною ішемічною атакою давністю менше ніж 6 місяців, онкологічними, ендокринними (зокрема, інсулінозалежним цукровим діабетом), хронічними інфекційними хворобами, а також нефрологічними захворюваннями (хронічним піелонефритом, хронічним гломеруло-нефритом, амілоїдозом нирок).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування СН та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [8, 15].

Обов'язкові методи обстеження пацієнтів передбачали: ехокардіографію за стандартною методикою [7], рутинну електрокардіографію, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні) відповідно до чинних стандартів діагностики [8, 15], які виконували на базі біохімічної лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Усім хворим проводили лікування згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів [8, 15], яке передбачало застосування діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інших препаратів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм SPSS 13.1 та Excel [5, 6]. Незалежні чинники, що впливають на час виживання хворих, визначали за допомогою регресії Кокса, побудови кривих виживання за методом Каплана – Мейєра, кластерного аналізу, методів описової статистики та методів інтервального оцінювання [5, 6].

Результати та їх обговорення

Проведений нами аналіз виживаності хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ показав, що кумулятивне виживання протягом 24 міс становило 68 і 76 % для чоловіків і жінок відповідно. Незважаючи на виявлену тенденцію до дещо кращого виживання жінок, різниця була статистично незначущою ($P=0,092$). Графік кумулятивного виживання хворих представлено на *рисунку*.

За допомогою уніваріантного аналізу із застосуванням регресії Кокса визначено предиктори виживання пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ, з подальшим оцінюванням відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для них. Проаналізувавши виявлені предиктори, що впливають на смертність хворих з ХСН, зафіксували істотні відмінності між групами чоловіків та жінок. Так, для чоловіків предикторами виживання протягом 24 міс стали: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка (ПШ), рівень С-реактивного білка (С-РБ), рівень креатиніну в крові, кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ) та їх індекси, розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), ФВЛШ. Серед них більшою мірою пов'язаними з летальним наслідком виявилися: товщина стінки ПШ, наявність у діагнозі стенокардії напруження, підвищення рівня С-РБ (*табл. 1*). Такі чинники, як вік, тривалість симптомів СН, наявність в анамнезі інфаркту міокарда, порушення мозкового кровообігу, фібриляції передсердь, товщина стінок ЛШ, лінійні розміри порожнин серця, рівень глюкози, сечової кислоти та інші клінічні й біохімічні показники, статистично значущого самостійного впливу на виживаність чоловіків із ХСН та зниженою ФВЛШ не мали. Наявність хронічного обструктивного захворювання легень або цукрового діабету 2-го типу також не мала значного впливу на 2-річну смертність чоловіків цієї категорії.

У групі жінок із ХСН та зниженою ФВЛШ, як і у групі чоловіків, одним із чинників, які мали вплив на 2-річне виживання хворих, була ФВЛШ.

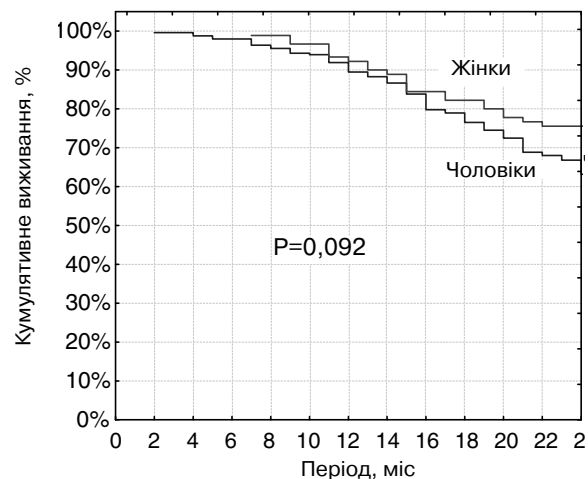


Рисунок. Криві виживання хворих із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців.

Таблиця 1

Предиктори виживаності чоловіків із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців

Змінна (коваріата)	P	ВШ	β	95,0 % ДІ
Товщина стінки ПШ	0,011	1,598	0,469	1,113–2,294
Стенокардія напруження	0,014	1,590	0,464	1,097–2,303
С-РБ	0,028	1,043	0,042	1,005–1,082
Креатинін	0,005	1,010	0,010	1,003–1,016
Індекс КСО ЛШ	0,000	1,008	0,008	1,004–1,013
Індекс КДО ЛШ	0,003	1,006	0,006	1,002–1,010
КСО ЛШ	0,000	1,004	0,004	1,002–1,006
КДО ЛШ	0,011	1,003	0,003	1,001–1,005
ШКФ	0,001	0,981	-0,019	0,970–0,992
ФВЛШ	0,000	0,927	-0,076	0,904–0,950

Доволі значний вплив на показники смертності жінок вищезначеної когорти мали такі чинники: розмір лівого передсердя, КДО та КСО ЛШ, середній тиск у легеневій артерії, товщина стінок ЛШ (табл. 2). Найбільш вагомими з них були: кінцевосистолічний розмір ЛШ, розмір лівого передсердя, середній тиск у легеневій артерії. Інші проаналізовані чинники статистично значущого впливу на виживаність цієї когорти жінок не мали.

Утім для з'ясування, який саме рівень показників є прогностично значущим для хворих залежно від статі, ми провели кластерний аналіз числових даних. За допомогою такого аналізу виявлено конкретні рівні показників, найбільшою мірою пов'язаних з настанням летального наслідку. При цьому відзначено суттєві розбіжності між хворими з ХСН та зниженою ФВЛШ чоловічої та жіночої статі.

У чоловіків найбільший вплив на виживаність хворих упродовж 24 міс мали: товщина задньої стінки ЛШ менше 0,75 см, рівень сечової кислоти понад 627 мкмоль/л, індекс КСО більше 110 мл/м² та ФВЛШ менше 25 %. Інформативними у зазначеному сенсі виявилися також розміри та об'єми ЛШ, товщина стінки ПШ і рівень гемоглобіну менше 120 г/л (табл. 3).

Водночас у жінок з ХСН та зниженою ФВЛШ на чільному місці серед предикторів летального наслідку були рівень глюкози крові понад 11,4 ммоль/л, КСО ЛШ більше 287 мл та КДО ЛШ більше 302 мл. Як і в чоловіків, у жінок доволі важливими предикторами смертності

Таблиця 2

Предиктори виживаності жінок із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців

Змінна (коваріата)	P	ВШ	β	95,0 % ДІ
КСР ЛШ	0,003	1,684	0,521	1,196–2,370
Розмір ЛП	0,032	1,666	0,510	1,045–2,655
Середній тиск у ЛА	0,049	1,065	0,063	1,000–1,135
КДР ЛШ	0,002	1,045	0,044	1,016–1,074
КСО ЛШ	0,010	1,006	0,006	1,002–1,011
КДО ЛШ	0,038	1,004	0,004	1,000–1,008
ФВЛШ	0,001	0,924	-0,079	0,882–0,969
ТЗСЛШ	0,049	0,415	-0,880	0,173–0,997
ТМШП	0,030	0,116	-2,152	0,017–0,812

Примітка. КСР – кінцевосистолічний розмір; ЛП – ліве передсердя; ЛА – легенева артерія; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка; КДР ЛШ – кінцеводіастолічний розмір; ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки.

Таблиця 3

Предиктори летального наслідку впродовж 24 місяців у чоловіків із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Змінна (коваріата)	P	ВШ	95,0 % ДІ
ТЗСЛШ < 0,75 см	0,021	6,832	1,119–48,321
Сечова кислота > 627 ммоль/л	0,014	6,254	1,354–28,132
Індекс КСО ЛШ > 110 мл/м ²	0,026	6,085	1,612–211,64
ФВЛШ < 25 %	0,029	6,032	1,140–22,654
КДО ЛШ > 340 мл	0,036	5,650	1,964–20,376
КСР ЛШ > 5,6 см	0,000	3,732	2,275–19,205
КСО ЛШ > 150 мл	0,015	3,214	1,132–12,632
Індекс КДО ЛШ > 94 см/м ²	0,013	3,127	1,633–9,129
Ударний об'єм ЛШ < 48 мл	0,021	3,105	1,164–14,564
Гемоглобін < 120 ммоль/л	0,036	2,853	1,132–56,391
КДР ЛШ > 6,4 см	0,018	2,829	1,376–6,862
Товщина стінки ПШ > 0,6 см	0,034	2,230	1,143–5,012

хворих були розміри й об'єми ЛШ та їх індекси, ФВЛШ менше 20 %, товщина задньої стінки ЛШ, рівень креатиніну крові понад 134 мкмоль/л. На відміну від чоловіків, у жінок на виживаність таких хворих мали доволі значний вплив індекс маси тіла менше 25 см/м², низька (менше 51 мл/(хв · 1,73 м²)) розрахункова ШКФ та підвищений систолічний тиск у легеневій артерії (більше 66 мм рт. ст.) (табл. 4).

Обговорення

Попередні дані, отримані в загальній популяції пацієнтів із симптомною ХСН – тобто без

Таблиця 4

Предиктори летального наслідку впродовж 24 місяців у жінок із ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Змінна (коваріата)	P	ВШ	95,0 % ДІ
Глюкоза > 11,4 ммоль/л	0,070	16,176	1,218–12,026
КСО ЛШ > 287 мл	0,039	16,143	1,841–309,681
КДО ЛШ > 302 мл	0,009	13,750	1,611–117,350
КСР ЛШ > 6,5 см	0,012	13,034	1,528–111,155
ТМШП < 0,7 см	0,041	11,921	1,206–117,832
Індекс КДО ЛШ > 176 см/м ²	0,024	11,200	1,288–97,403
Креатинін > 134 мкмоль/л	0,040	8,143	1,051–5,144
Індекс КСО ЛШ > 109 мл/м ²	0,013	7,857	1,563–39,501
ФВЛШ < 20 %	0,006	6,923	1,755–27,311
ТМШП > 1,3 см	0,042	4,795	1,096–20,982
Індекс маси тіла < 25 см/м ²	0,017	4,327	1,410–142,608
Систолічний тиск у ЛА > 66 мм рт. ст.	0,042	4,293	1,152–15,998
КДР ЛШ > 6,8 см	0,036	3,429	1,196–9,828
ШКФ < 51 мл/(хв · 1,73 м ²)	0,027	3,150	1,228–8,082

врахування варіанта СН (зі зниженою або зі збереженою ФВЛШ) – зумовили панівну думку щодо кращої довготермінової виживаності серед жінок, що страждають на ХСН, порівняно з чоловіками [9, 13, 20]. Утім наше дослідження свідчить про те, що в популяції хворих на ХСН зі зниженою ФВЛШ (менше 40 %) прогноз 2-річного виживання чоловіків та жінок істотно не відрізняється. Водночас встановлено, що предиктори летального наслідку в чоловіків та жінок мають певні відмінності, які, очевидно, варто враховувати у процесі їх диспансерного ведення. Так для чоловіків з ХСН та зниженою ФВЛШ, на відміну від жінок, окрім показників ремоделювання серця, статистично значущий вплив на виживання хворих мають: високий рівень сечової кислоти та рівень гемоглобіну нижче 120 г/л. Водночас серед жінок, що страждають на ХСН, подібний вплив на виживання хворих мають: високий рівень глюкози крові, індекс маси тіла менше 25 см/м² та значне підвищення артеріального тиску в легеневій артерії. Отримані дані можуть слугувати базою для здійснення наступного етапу роботи, а саме створення прогностичної математичної моделі виживання хворих із ХСН з урахуванням статевої приналежності пацієнтів.

Висновки

1. Виживання чоловіків та жінок із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців статистично значущо не розрізнялося та становило 68 і 76 % відповідно.

2. У чоловіків із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців спостереження предикторами виживання, за результатами уніваріантної моделі Кокса, стали: наявність у діагнозі стенокардії напруження, товщина стінки правого шлуночка, рівень С-реактивного білка, рівень креатиніну крові, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка, індекси цих об'ємів, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації, фракція викиду лівого шлуночка. За даними кластерного аналізу клініко-інструментальних показників, найбільш вагомими предикторами летального наслідку у них були такі: товщина задньої стінки лівого шлуночка менше 0,75 см, рівень сечової кислоти понад 627 мкмоль/л, індекс кінцевосистолічного об'єму більше 110 см/м², фракція викиду лівого шлуночка менше 25 % та кінцеводіастолічний об'єм більше 340 мл (відношення шансів від 6,8 до 5,7).

3. У жінок із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка впродовж 24 місяців спостереження предикторами виживання, за результатами уніваріантної моделі Кокса, стали: розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка, середній тиск у легеневій артерії, товщина стінок лівого шлуночка. За даними кластерного аналізу клініко-інструментальних показників, найбільш вагомими предикторами летального наслідку в жінок були: рівень глюкози понад 11,4 ммоль/л, кінцевосистолічний об'єм лівого шлуночка більше 287 мл, кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка більше 302 мл, кінцевосистолічний розмір лівого шлуночка більше 6,5 см, товщина міжшлуночкової перегородки менше 0,7 см, індекс кінцеводіастолічного об'єму більше 176 см/м² (відношення шансів від 16,2 до 11,2).

4. Отримані результати можуть бути використані при створенні прогностичної моделі хро-

нічної серцевої недостатності, яка б враховувала статеву приналежність пацієнтів, та у практиці диспансерного спостереження.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проект дослідження – Л.В.; формування бази даних – О.Ф., Н.Л.; статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Ф.; проведення ехокардіографічного дослідження – А.Л., Н.Т.; редагування тексту – Л.В., А.Л.

Література

1. Біловол А.Н., Бобронникова Л.П., Ільченко І.А. Патогенетичні аспекти розвитку хронічної серцевої недостатності в залежності від статі та віку // Укр. терапевт. журн.– 2014. – № 3–4. – С. 9–13.
2. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз даних популярних пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012. – № 1 (1). – С. 8–13.
3. Дадашова Г.М. Гендерные особенности хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина.– 2015. – № 1. – С. 71–75.
4. Кузьмин А.Г., Горбунов В.В., Сепп А.В. Клинические и морфологические маркеры неблагоприятного течения хронической сердечной недостаточности // Дальневосточный мед. журн.– 2014. – № 2. – С. 6–9.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине.– К.: Геотар-Мед, 2003.– 143 с.
6. Реброва О.Ю. Статистичний аналіз медичних даних. Застосування пакету прикладних програм Statistica.– М.: Медіф Сфера, 2002.– 305 с.
7. Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко, М.И. Лутай, Л.Г. Воронков и др.– К.: Морион, 2008.– 1424 с.
8. 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.
9. Gastelurrutia P., Gastelurrutia M.A., Faus M.J., Bayes-Genis A. Common health problems management uncertainties in heart failure: a qualitative study // Farmacia hospitalaria.– 2012. – N 36 (6). – P. 498–505.
10. Karas R.H., Eickels van M., Lydon J.P. A complex role for the progesterone receptor in the response to vascular injury // J. Clin. Invest.– 2001.– Vol. 108 (4). – P. 611–618.
11. Khalid A., Bhatti S.K., Al-Amoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging // Missouri Medicine.– 2012.– Vol. 109 (6). – P. 489–492
12. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G., Chioncel O. EUR Observational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // Eur. J. Heart Fail.– 2013.– Vol. 15.
13. Mozaffarian E.J., Benjamin A.S. Go heart disease and stroke statistics-2016 update: A report from the American Heart Association // Circulation.– 2016.– Vol. 133 (4). – P. e38–360.
14. O'Connor C.M., Abraham W.T., Albert N.M. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) // Amer. Heart J.– 2008.– Vol. 156 (4). – P. 662–673.
15. Ponikowski P., Voors A., Anker S. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (27). – P. 2129–2200.
16. Regitz-Zagrosek V., Oertelt-Prigione S., Seeland U., Hetzer R. Sex and gender differences in myocardial hypertrophy and heart failure // Circulation J.– 2010.– 74.– P. 3111–3120.
17. Tarride J.E., Lim M., Des Meules M. A review of the cost of cardiovascular disease // Canad. J. Cardiology.– 2009.– Vol. 25 (6). – P. 195–202.
18. Tsuchihashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction // Circulation.– 2009.– Vol. 73 (10). – P. 1893–1900.
19. Tsuchihashi-Makaya M., Hamaguchi S., Kinugawa S. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction // Circulation.– 2009.– Vol. 73 (10). – P. 1893–1900.
20. Yancy C., Jessup M., Bozkurt B. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation.– 2016.– Vol. 134 (13). – P. 282–291.

Надійшла 19.10.2017 р.

Выживаемость в течение 24 месяцев и ее предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от пола

Л.Г. Воронков, Е.Л. Филатова, А.В. Ляшенко, Н.А. Ткач, Н.Г. Липкан

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

Цель работы – сравнить показатели выживаемости на протяжении 24 месяцев и их клинические предикторы у мужчин и женщин с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ).

Материал и методы. В исследовании принимали участие 356 пациентов с ХСН и ФВЛЖ меньше 40 %, которым проводилось обследование и лечение ХСН согласно рекомендациям Ассоциации кардиологов Украины и Европейского общества кардиологов. Независимые факторы, влияющие на выживаемость больных, определяли при помощи регрессии Кокса, построения кривых выживаемости по методу Каплана – Мейера, кластерного анализа, методов описательной статистики и методов интервальной оценки.

Результаты. Анализ выживаемости больных с ХСН и сниженной ФВЛЖ показал, что кумулятивная выживаемость на протяжении 24 мес наблюдения статистически значимо не различалась ($P=0,092$) и составила 68 %

для мужчин, 72 % для женщин. Факторы, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом выживания, имели различия в зависимости от пола. Так, у мужчин предикторами выживания на протяжении 24 мес были: наличие в диагнозе стенокардии напряжения, толщина стенки правого желудочка, уровень С-реактивного белка, уровень креатинина крови, конечнодиастолический (КДО) и конечносистолический (КСО) объемы ЛЖ, их индексы, расчетная скорость клубочковой фильтрации, ФВ ЛЖ. При помощи кластерного анализа клинико-инструментальных показателей выявлены предикторы летального исхода. Наиболее значимые из них: толщина задней стенки ЛЖ меньше 0,75 см, уровень мочевой кислоты больше 627 мкмоль/л, индекс КСО больше 110 см/м², ФВ ЛЖ меньше 25 %, КДО больше 340 мл (отношение шансов 6,8–5,7). У женщин среди показателей, связанных с неблагоприятным прогнозом выживания за указанный период наблюдения, были: размер левого предсердия, КДО и КСО ЛЖ, среднее давление в легочной артерии, толщина стенок ЛЖ. По данным кластерного анализа клинико-инструментальных показателей, ведущими показателями, в наибольшей мере связанными с неблагоприятным прогнозом выживания у женщин, были: уровень глюкозы выше 11,4 ммоль/л, КСО ЛЖ больше 287 мл, КДО ЛЖ больше 302 мл, конечносистолический размер ЛЖ больше 6,5 см, толщина межжелудочковой перегородки меньше 0,7 см, индекс КДО больше 176 см/м² (отношение шансов 16,2–11,2).

Выводы. Выживаемость мужчин и женщин с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ на протяжении 24 месяцев наблюдения статистически значимо не различается, в то время как среди предикторов наступления летального исхода обнаруживаются определенные различия.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, выживаемость, предикторы, пол.

Predictors of 24-month survival in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on gender

L.G. Voronkov, O.L. Filatova, A.V. Lyashenko, N.A. Tkach, N.G. Lipkan

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

The aim – to compare survival rates and predictors of the onset of lethal outcome in men and women with chronic heart failure (CHF) with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) during 24-months follow-up.

Material and methods. 356 patients with ischemic CHF (NYHA II–IV) and LVEF < 40 % were examined. Cumulative survival was calculated by Kaplan – Meier method. Comparison of survival in groups was performed by Mantel – Cox test. Predictors of survival were determined by multiple logistic regression. Cut-off values of clinical variables associated with non – survival during 24 months of follow-up were determined.

Results. Analysis of survival in patients with CHF and reduced LVEF showed that cumulative survival at the end of 24 month of follow-up was not significantly different ($P=0.092$), 68 % in men and 72 % in women. Factors associated with poor prognosis varied significantly depending on gender. We determined indicators associated with poor survival by cluster analysis. In men these were: left ventricle free wall thickness < 0,75 cm, ureic acid > 627 мкмоль/л, LVESV index > 110 cm/m², LVEF < 25 %, LVEDV > 340 mL (OR 6.8–5.7). In women, these were glucose level > 11,4 I/L, LVESV > 287 mL, LVEDV > 302 mL, LVESD > 6,5 cm, IVS thickness less than 0,7 cm, LVEDV index > 176 cm/m² (OR 16.2–11.2).

Conclusion. Survival of men and women with CHF and reduced LVEF during 24-month of follow-up not significantly different, while predictors of lethal outcome are different.

Key words: heart failure, survival, predictors, gender.

УДК 616.12+616-097.1

Предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму: місце поліморфізму rs10465885 гена конексину-40

Т.В. Міхалева¹, О.С. Сичов¹, Т.В. Гетьман¹, В.Г. Гур'янов², К.О. Міхалев³¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ³ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** фібриляція передсердь, рецидив, синусовий ритм, rs10465885, конексин-40

Упродовж останнього десятиліття спостерігається величезний прогрес у вивченні генетичної архітектури фібриляції передсердь (ФП). Традиційні й новітні генетичні дослідження дозволили виявити як рідкісні, так і більш поширені генетичні варіанти, асоційовані з ФП [6, 9, 11, 22]. Одним із таких генетичних варіантів (однонуклеотидних поліморфізмів, ОНП) є rs10465885, розташований у регуляторному ТАТА-боксі (ТАТА box або Hogness box) промотора В гена, що кодує білок щілинних з'єднань (gap junction protein) конексин-40 (Cx40) [10, 32]. У тканинах серця виявлено множинні типи конексинів, зокрема Cx40, який головним чином експресується в передсердях і провідній системі [30].

Міокардіальні конексини позиціонуються як важливі чинники виникнення ФП. Згідно з результатами проведених на сьогодні досліджень, зокрема із застосуванням оптичного мапування високої роздільної здатності та імунофлуоресценції, вважається, що зміна рівня експресії і розподілу (топології) Cx40 у міокарді передсердь порушує електричне спряження кардіоміоцитів. Це своєю чергою сприяє формуванню клітинного субстрату для виникнення і підтримання ФП [12, 30].

На сьогодні в базі даних Ensemble доступна інформація про розподіл поліморфних варіантів rs10465885 у популяціях європеоїдів без ФП (проекти 1000 Genomes Project і HapMap Project) [3]. Окрім того, у 2015 р. опубліковано дані щодо розподілу варіантів rs10465885 в українській популяції (пацієнти з ФП неклапанного генезу та контрольні особи) [5].

У теперішній час одним із найбільш складних і дискусійних питань у сфері вивчення ФП є імплементація отриманих результатів фундаментальних досліджень у клінічну практику. Закриття цієї «трансляційної прогалини» шляхом вивчення асоціацій різноманітних патомеханізмів (зокрема генетичних) з фенотиповими ознаками пацієнтів із ФП та її клінічним перебігом – перспективне завдання в аритмології, до реалізації якого сьогодні залучені кілька міжнародних консорціумів, зокрема EUTRAF [9, 25]. При цьому важливим є виявлення групи (чи груп) пацієнтів із ФП, які, ймовірно, дадуть адекватну (чи навпаки – неадекватну) відповідь на певні стратегії лікування або продемонструють ті чи інші особливості клінічного перебігу аритмії (наприклад, у контексті її рецидивування після відновлення синусового ритму (СР),

прогресування і виникнення ускладнень) [15, 19, 31].

Мета роботи – визначити предиктори виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу після відновлення синусового ритму, а також встановити роль rs10465885 гена конексину-40 у його виникненні.

Матеріал і методи

У період з грудня 2011 р. до червня 2013 р. послідовно залучили та обстежили 104 пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що виникла на тлі гіпертонічної хвороби (ГХ), ішемічної хвороби серця (ІХС), їх поєднання, міокардіофіброзу, а також метаболічної кардіоміопатії. Серед обстежених пацієнтів були 80 (76,9 %) чоловіків і 24 (23,1 %) жінки віком 25–65 років, у середньому (53 ± 10) років. Індекс маси тіла (ІМТ) становив 28,3 (26,0–31,8) $\text{кг}/\text{м}^2$ (тут і далі в роботі кількісні показники представлено як медіана (перший – третій квартилі)). Ожиріння реєстрували у 33 (31,7 %) осіб.

ГХ була у 70 (67,3 %) пацієнтів: у 5 (7 %) – I стадії, 45 (64 %) – II, 20 (29 %) – III стадії. Діагностику стабільної ІХС ($n=62$; 59,6 %) здійснювали згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2013 р. [29]: дифузний кардіосклероз діагностували у 51 (82 %) пацієнта; стабільну стенокардію напруження – в 11 (18 %) (I функціонального класу – в 1 пацієнта; II – у 9; III – в 1). У 2 (1,9 %) зі 104 залучених пацієнтів зареєстрували післяінфарктний кардіосклероз (перенесений в анамнезі інфаркт міокарда (ІМ) без зубця Q). Міокардіофіброз діагностували у 37 (35,6 %) пацієнтів, метаболічну кардіоміопатію – у 5 (4,8 %).

У 5 (4,8 %) пацієнтів були дані про перенесене в анамнезі гостре порушення мозкового кровообігу (інсульт або транзиторну ішемічну атаку).

У 81 (77,9 %) пацієнта були ознаки хронічної серцевої недостатності (СН): I стадії – у 64 (79 %), II стадії – у 17 (21 %). Серед них функціональний клас СН за класифікацією NYHA був визначений у 70 пацієнтів: I – у 33 (47 %), II – у 37 (53 %).

У 5 (4,8 %) пацієнтів був цукровий діабет 2-го типу. Серед них компенсований – у 3, субкомпенсований – у 2; легкого ступеня – у 2, середньої тяжкості – у 3 осіб. Дані про хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) були

у 6 (5,8 %) пацієнтів. Хронічну хворобу нирок (ХХН) діагностували у 7 пацієнтів (10,2 %): хронічний пієлонефрит – у 5, сечокам'яну хворобу – в 1, полікістозну хворобу – в 1. Структурну патологію (ЩЗ) діагностовано у 33 (41 %) осіб. Дані про функціональний стан ЩЗ були доступні у 86 (82,7 %) пацієнтів: еутиреоз – у 75 (87 %), латентний гіпотиреоз – в 11 (13 %).

Серед обстежених пацієнтів у 29 (27,9 %) була пароксизмальна форма ФП, у 75 (72,1 %) – персистентна (у тому числі у 10 – тривала персистентна). У 17 (16,4 %) пацієнтів була констеляція ФП і тріпотіння передсердь (ТП). У 43 (41,3 %) пацієнтів ФП діагностовано вперше. Середній вік дебюту ФП становив 49 (39–55) років (мінімальний – 20, максимальний – 65 років, в одного пацієнта).

Розподіл пацієнтів за ризиком інсульту, який оцінювали за шкалою CHA₂DS₂-VASc, був таким: 0 балів – 26 (25,0 %); 1 бал – 37 (35,6 %); ≥ 2 бали – 41 (39,4 %) (у середньому 1 (1–2) бал; мінімально – 0 балів, максимально – 5 балів).

Розподіл пацієнтів за класами шкали EHRA [25] був таким: I – 26 (25,0 %) осіб; II – 63 (60,6 %); III – 14 (13,5 %); IV – 1 (0,9 %).

Критерії незалучення у дослідження: вік понад 65 років; природжені вади серця; набуті ураження клапанів серця запального або дегенеративного генезу; величина фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) < 45 %; СН ІІБ–ІІІ стадії; кардіоміопатії (гіпертрофічна, дилатаційна, рестриктивна); пухлини серця; нестабільна стенокардія упродовж останнього місяця; документовані ІМ упродовж останніх трьох місяців; гострий міокардит; наявність додаткових провідних шляхів; цукровий діабет 1-го типу; тяжкий, а також декомпенсований цукровий діабет 2-го типу; ХОЗЛ III–IV стадії; ХХН IV–V стадій (розрахована швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 $\text{мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$); хронічні захворювання печінки у фазі декомпенсації; системні захворювання сполучної тканини; тиреотоксикоз; декомпенсований гіпотиреоз; злоякісні новоутворення; вагітність; гематологічні захворювання, у тому числі анемічний синдром середнього та тяжкого ступеня; клінічно виражена патологія опорно-рухового апарату, у тому числі загострення подагричного артриту; вагітність; відсутність інформованої згоди, зокрема некомплаєнтність щодо лікування.

Усім пацієнтам виконували трансторакальну ехокардіографію із застосуванням стандартних

методик. Масу міокарда ЛШ визначали за кубічною формулою R.V. Devereux у модифікації Американського товариства фахівців з ехокардіографії [20].

Алельну дискримінацію T-26→C rs10465885 [3] вивчали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі та відповідного програмного забезпечення (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) із застосуванням набору TaqMan SNP Genotyping Assay C_2694726_10 [4]. Референтний (дикий, мажорний) алель був представлений тимідиловим нуклеотидом (T), мінорний – цитидиловим (C). Розподіл поліморфних варіантів rs10465885 серед 73 (70,2 %) пацієнтів, яким виконували полімеразну ланцюгову реакцію, був таким: TT – 17 (23,3 %) пацієнтів, CT – 33 (45,2 %), CC – 23 (31,5 %).

Серед залучених у дослідження 104 пацієнтів ретроспективно проаналізували 122 випадки відновлення СР: 32 (26,2 %) випадки медикаментозної кардіоверсії (МК) (29 пацієнтів: у 3 пацієнтів – 3 повторних випадки); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (ЕКВ) (53 пацієнти: у 6 пацієнтів – 10 повторних випадків); а також 27 (22,2 %) випадків відновлення СР у результаті проведення радіочастотної абляції (РЧА) (22 пацієнти: у 5 пацієнтів – 5 повторних випадків). Загалом у 12 пацієнтів додатково аналізували 18 повторних випадків.

МК відбулася на тлі застосування окремих антиаритмічних препаратів (ААП) – парентерально (прокаїнамід, аміодарон) та/або перорально (пропафенон, аміодарон). Структура тривалості епізодів ФП, з приводу яких здійснювали МК, була такою (n=32): < 24 год – 13 (41 %) випадків; ≥ 24 год (1 доба) – < 1 міс – 9 (28 %) випадків; ≥ 1 міс – 10 (31 %) випадків.

Структура тривалості епізодів ФП, з приводу яких здійснювали ЕКВ (n=63), була представлена таким чином: < 1 міс – в 11 (17 %) випадках; ≥ 1 міс – < 12 міс – 49 (78 %) випадків; ≥ 12 міс – 3 (5 %) випадки.

У групі 27 випадків РЧА анамнестичний плановий прийом ААП I класу здійснювався у 15 (56 %) випадках, III класу – у 17 (63 %). Рефрактерність до одного ААП I/III класів в анамнезі відзначено в 9 (33 %) випадках, двох – 8 (30 %), трьох – 2 (7 %), а також чотирьох – 3 (11 %). Розподіл проаналізованих випадків РЧА за типами втручання був таким: ізоляція легеневих вен (ІЛВ) – 9 (33 %); абляція (блок) каватрикуспі-

дального перешийка (каватрикуспідальний блок, КТБ) – 4 (12 %); ІЛВ/КТБ – у 14 (52 %) випадках (у пацієнтів з поєднаним перебігом ФП/ТП).

Тривалість динамічного спостереження становила 23 (15–29) місяці. Протирецидивна антиаритмічна терапія була представлена препаратами IC (пропафенон – у 20 (16,4 %) випадках, етацизин – 3 (2,5 %), флекаїнід – 1 (0,8 %)) і III класів (аміодарон – у 79 (64,8 %) випадках, соталол – у 9 (7,4 %)).

Клінічний наслідок «рецидив ФП» констатували у випадку документально підтвердженого(-их) епізоду(-ів) аритмії (за допомогою стандартної електрокардіограми або її моніторингу за Холтером). З урахуванням тривалості динамічного спостереження у кожному конкретному випадку, наприкінці цього періоду СР зберігався у 37 (30,3 %) випадках (МК – 9; ЕКВ – 16; РЧА – 12); клінічно значущі рецидиви ФП реєстрували у 85 (69,7 %) випадках (МК – 23; ЕКВ – 47; РЧА – 15). На умовних проміжних етапах динамічного спостереження відношення випадків збереження СР/рецидив ФП було таким: 3 місяці (90 днів) – 69/53 (n=122); півроку (180 днів) – 61/61 (n=122); 1 рік (360 днів) – 40/76 (n=116); 1,5 року (540 днів) – 26/79 (n=105); 2 роки (720 днів) – 14/83 (n=97); 2,5 року (900 днів) – 7/84 (n=91); 3 роки (1080 днів) – 1/85 (n=86).

Серед 23 випадків рецидиву ФП після МК повторне виникнення клінічно значущого епізоду аритмії відбулося в такі терміни: < 1 місяця – в 1 випадку; ≥ 1 місяця – < 1 року – у 18 випадках; ≥ 1 року – у 4 випадках.

Рецидиви ФП після проведення ЕКВ стратифікували відповідно до профільних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [27, 28]. Серед 47 випадків неутримання СР після ЕКВ початково неефективною процедура була в 1 випадку; негайний рецидив ФП був зареєстрований у 4 випадках; рецидив у термін ≤ 5 діб – у 6 випадках. У решті 36 випадків рецидив ФП зафіксовано у термін > 5 діб після ЕКВ: у термін до < 1 міс – 11 випадків; ≥ 1 міс – < 6 місяців – 13 випадків; ≥ 6 місяців – < 12 міс – 6 випадків; ≥ 12 міс – 6 випадків.

Рецидиви ФП після проведення РЧА (15 випадків) інтерпретували відповідно до рекомендацій консенсусних документів HRS/EHRA/ECAS [7, 8]: ранні рецидиви (реєстрували як упродовж 3-місячного сліпого періоду, так і після його

завершення) – 8 випадків; власне рецидиви (у період від 3 до 12 місяців) – 5 випадків; пізні (дуже пізні) рецидиви (у період ≥ 12 міс) – 2 випадки.

З урахуванням сучасних підходів до комплексного аналізу генетичних та епігенетичних даних у пацієнтів з ФП [9, 13, 19, 31], один із етапів дослідження передбачав встановлення взаємозв'язків фенотипових ознак залучених пацієнтів з rs10465885 гена Sx-40 за допомогою нейромережевого генетичного алгоритму [14]. Дані про це опубліковано нами раніше [2, 21].

У результаті роботи нейромережевого генетичного алгоритму були відібрані такі ознаки, асоційовані з rs10465885 (умовні наслідки – генотип CC проти об'єднаної групи генотипів (TT + CT)): вік дебюту ФП (градації за декадами), СН (градації немає СН, СН I стадії і СН IIA стадії), товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (градації норма, потовщення I та II ступенів [20]), середньостінкове фракційне укорочення ЛШ (градації норма, зниження I, II та III ступенів [20]), а також маса міокарда ЛШ/зріст^{2.7} (градації норма, збільшення I, II і III ступенів [20]). Виявлено такі операційні характеристики нелінійної нейронної мережі – НМ (багат шаровий перцептрон з одним прихованим шаром), яка описувала досліджувані взаємозв'язки: площа під характеристичною кривою 0,862 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,784–0,920); чутливість 78,6 % (95 % ДІ 59,0–91,7 %); специфічність 79,8 % (95 % ДІ 69,6–87,7 %); діагностична точність 79,5 % (95 % ДІ 72,0–87,0 %).

За допомогою побудованої НМ (багат шаровий перцептрон), з огляду на її операційні характеристики, було визначено ймовірність носійства альтернативного поліморфного варіанта rs10465885 (за величиною функції активації) у 31 пацієнта, яким не проводили генотипування (умовно висока ймовірність носійства варіантів CC або не-CC: 6 і 25 пацієнтів відповідно).

На основі встановлених фенотипових показників, за допомогою самоорганізованих НМ Кохонена [14], виділено чотири фенотипові кластери (ФК). Розподіл за приналежністю до ФК залучених у дослідження 104 пацієнтів, в яких аналізували зазначені 122 випадки відновлення CP, був таким: ФК₁ – 43 пацієнти (57 випадків), ФК₂ – 24 (26), ФК₃ – 18 (20) та ФК₄ – 19 (19). Також були сформовані інтегральні кластери (групи) (ІК) пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що враховували прина-

лежність до ФК та носійство (чи умовно високу ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 не-CC чи CC: ІК₁ (ФК₁ + не-CC) – 26 пацієнтів (32 випадки відновлення CP); ІК₂ (ФК₁ + CC) – 17 (25); ІК₃ (ФК₂₃₄ + не-CC) – 49 (50); ІК₄ (ФК₂₃₄ + CC) – 12 (15) [2, 21].

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США), Statistica Neural Networks v. 4.0e (StatSoft Inc., США), SPSS v. 24.0 (Armonk, NY: IBM Corp., США), MedCalc v. 17.9 (MedCalc Software bvba, Бельгія), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., США), MedStat v. 1.0 [1] та EZR v. 1.36. Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіана (перший і третій квартилі). Порівняння кількісних ознак у двох незалежних вибірках здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, у трьох – за допомогою непараметричного дисперсійного аналізу Краскела – Уолліса. Порівняння частот виявлення якісних показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона та/або точного критерію Фішера, а також з використанням z-тесту і процедури Мараскуїло – Ляха – Гур'янова (МЛГ) [1]. Для аналізу функції дожиття без рецидиву ФП застосовували метод побудови кривих Каплана – Мейєра. Порівняння кривих дожиття проводили за допомогою логарифмічного рангового критерію (log-rank test (Мантела – Кокса)) та тесту Вілкоксона (узагальнення Бреслоу критерію Вілкоксона), з їх подальшими парними зіставленнями. Для виявлення предикторів рецидиву ФП застосовували метод побудови й аналізу моделі пропорційних ризиків Кокса, а також логістичний регресійний аналіз. Для всіх тестів рівень статистичної значущості був $P < 0,05$ (з урахуванням поправки Бонферроні).

Результати та їх обговорення

Згідно з результатами мультivarіантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, варіант відновлення CP і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявилися незалежно і значуще асоційованими з рецидивом ФП (табл. 1). Так, ризик рецидиву аритмії після ЕКВ (електроімпульсної терапії, ЕІТ) був у 1,429 (95 % ДІ 1,065–1,919) разу вищим за такий після РЧА (тобто, вищим на 42,9 %) ($P=0,017$). Поряд з цим ризик рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення CP у пацієнтів з

Таблиця 1

Результати регресійної моделі пропорційних ризиків Кокса (мультиваріантний аналіз) (n=122)*

Показник		β	СП	W	df	P	BP (95 % ДІ)
Відновлення синусового ритму	РЧА (реф) (n=27)	–	–	6,543	2	0,038	–
	МК (n=32)	0,045	0,171	0,070	1	0,791	1,046 (0,748–1,463)
	ЕКВ (EIT) (n=63)	0,357	0,150	5,652	1	0,017	1,429 (1,065–1,919)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	0 (реф) (n=35)	–	–	7,355	2	0,025	–
	1 (n=43)	–0,439	0,163	7,221	1	0,007	0,645 (0,468–0,888)
	≥ 2 (n=44)	0,230	0,149	2,388	1	0,122	1,259 (0,940–1,685)

Примітка. * Нецензуровані випадки / цензуровані випадки: 85/37; β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда χ^2 ; BP – відношення ризиків; реф – референтна категорія; «узгодженість» моделі з даними: $\chi^2=14,110$; df=4; P=0,007 (omnibus-test).

Таблиця 2

Частота виявлення випадків збереження синусового ритму в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу залежно від варіанта його відновлення

Етап спостереження	Кількість випадків зі збереженням CP ¹			χ^2	P
	МК (n=32)	ЕКВ (EIT) (n=63)	РЧА (n=27)		
3 місяці (90 днів)	21 (66 %)	29 (46 %)	19 (70 %)	6,008	0,050
6 місяців (180 днів)	16 (50 %)	27 (43 %)	18 (67 %)	4,286	0,117
1 рік (360 днів)	12/31 (39 %)	18/61 (29 %)	10/24 (42 %)	1,462	0,482
1,5 року (540 днів)	6/27 (22 %)	14/57 (25 %)	6/21 (29 %)	0,258	0,879
2 роки (720 днів)	3/26 (11 %)	6/51 (12 %)	5/20 (25 %)	2,279	0,320
2,5 року (900 днів)	1/24 (4 %)	2/48 (4 %)	4/19 (21 %)	6,037	0,049*
3 роки (1080 днів)	1/24 (4 %)	0/47	0/15	2,614	0,271

Примітка. ¹ Дані подано у вигляді n (%) або n/N (%). * – результат нестійкий; у процедурі МЛГ немає статистично значущої різниці при парних зіставленнях.

1 балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc був у 1,550 разу нижчим за такий як у пацієнтів з кількістю балів 0, так і ≥ 2 (відношення ризиків (BP) 0,645 [95 % ДІ 0,468–0,888]; P=0,007; див. табл. 1 і табл. 1 електронного додатку (е-Додаток¹)). Водночас ризик рецидиву аритмії в пацієнтів з балом 0 за шкалою CHA₂DS₂-VASc був зіставним з таким в осіб з кількістю балів ≥ 2 (табл. 1 е-Додатку).

Ураховуючи те, що зазначені вище два показники виявилися найбільш значущими предикторами рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення CP у моделі пропорційних ризиків Кокса, ми додатково проаналізували частоту виявлення випадків збереження CP (і, навпаки, рецидиву аритмії) на різних етапах динамічного спостереження залежно від варіанта відновлення CP і градації балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (табл. 2–3).

Так, при динамічному спостереженні упродовж 3 міс (етап 90 днів) встановлено тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків збереження CP у групах МК чи РЧА (70 і 66 % відповід-

но), на відміну від групи EIT (46 %; P=0,050). Водночас при спостереженні упродовж 2,5 міс (етап 900 днів) зафіксували тенденцію щодо більшої частоти виявлення випадків збереження CP після РЧА (21 %), порівняно з МК (4 %) та EIT (4 %) (P=0,049; немає статистично значущих відмінностей у процедурі МЛГ) (табл. 2). Випадки збереження CP частіше траплялися у групі з 1 балом за шкалою CHA₂DS₂-VASc на етапах 90, 180 і 360 днів динамічного спостереження, порівняно з групами 0 і ≥ 2 бали; однак, ця закономірність набула статистичної значущості в процедурі МЛГ лише на етапі 360 днів: 54 % у групі з 1 балом проти 23 % у групі з ≥ 2 бали (P=0,029). Слід також зазначити, що частота випадків збереження CP після його відновлення у групах 0 балів і ≥ 2 бали була зіставною на всіх трьох часових етапах динамічного спостереження (90, 180 і 360 днів).

Виходячи з результатів мультиваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса, додаткового підвищення ризику рецидиву ФП після відновлення CP у пацієнтів з генотипом rs10465885 CC порівняно з не-CC не виявлено. У зв'язку з цим, для встановлення

¹ Електронний додаток до статті розміщено на веб-сайті журналу: <http://journal.ukrcardio.org/>. Заходити в меню «Архів номерів» – 2017 рік – № 6 2017. Опубліковано у форматі pdf на сторінці зі статтею.

Таблиця 3

Частота виявлення випадків збереження СР після його відновлення у пацієнтів з ФП неклапанного генезу залежно від кількості балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc

Етап спостереження	Кількість випадків зі збереженням СР ¹			χ^2	P
	0 балів (n=35)	1 бал (n=43)	≥ 2 бали (n=44)		
3 місяці (90 днів) ^z	18 (51 %)	31 (72 %)	20 (45 %)	6,806	0,033
6 місяців (180 днів) ^z	14 (40 %)	29 (67 %)	18 (41 %)	8,087	0,018
1 рік (360 днів) ^z	9/34 (26 %)	21/39 (54 %)	10/43 (23 %)	9,838	0,007*
1,5 року (540 днів)	5/30 (17 %)	11/32 (34 %)	10/43 (23 %)	2,695	0,260
2 роки (720 днів)	3/28 (11 %)	5/28 (18 %)	6/41 (15 %)	0,581	0,748
2,5 року (900 днів)	2/27 (7 %)	2/26 (8 %)	3/38 (8 %)	0,005	0,997
3 роки (1080 днів)	0/25	0/24	1/37 (3 %)	1,340	0,512

Примітка. ¹ Дані подано у вигляді n (%) або n/N (%). ^z – статистично значуща різниця у z-тесті (стовпчики); * – статистично значуща різниця у процедурі МЛГ: $P_{1 \rightarrow 2} = 0,029$.

потенційної ролі цього ОНП у виникненні досліджуваного клінічного наслідку, подальший етап аналізу полягав у вивченні ризику рецидиву ФП з урахуванням генотип-фенотипових асоціацій.

У табл. 2–4 е-Додатку наведено окремі демографічні, генетичні, клінічні, параклінічні та ехокардіографічні характеристики ФК, сформованих на основі фенотипових ознак, асоційованих з rs10465885 (див. розділ «Матеріал і методи»). З урахуванням відсутності статистично значущих відмінностей за більшістю досліджуваних показників між ФК₂, ФК₃ і ФК₄, порівняльний аналіз, з методологічних міркувань, проводили між ФК₁ (n=43) та об'єднаною групою ФК₂₃₄ (ФК₂ + ФК₃ + ФК₄) (n=61).

Так, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався залученням більш молодих пацієнтів (46 (36–52) проти 57 (52–60) років; $P < 0,001$). Пацієнти ФК₁, порівняно з іншими кластерами, мали вищий середній зріст: 1,79 (1,75–1,83) проти 1,75 (1,68–1,80) м у ФК₂₃₄; $P = 0,004$. ІМТ у ФК₂₃₄ був статистично значуще більшим за такий у ФК₁ (29,4 (27,4–32,9) проти 26,4 (24,5–28,9) кг/м² відповідно; $P < 0,001$; табл. 2 е-Додатку).

Гендерні відмінності вказаних кластерів полягали в більшій частоті виявлення чоловіків у ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄: 88 проти 69 %; $P = 0,020$.

Аналіз сумарної частоти виявлення генотипових і прогнозованих поліморфних варіантів rs10465885 показав, що пацієнти з генотипом CC та високою ймовірністю його носійства траплялися у ФК₁ статистично значуще частіше порівняно з ФК₂₃₄: 39 проти 20 % відповідно ($P = 0,026$).

Виявлено відмінності щодо нозологічної структури порівнюваних кластерів. ГХ частіше

траплялася у ФК₂₃₄ порівняно з ФК₁: 89 проти 37 % відповідно ($P < 0,001$). Окрім того, у ФК₂₃₄ була більшою частота виявлення пацієнтів з ГХ III стадії (31 проти 2 % у ФК₁ відповідно) ($P < 0,001$). При цьому тривалість артеріальної гіпертензії у ФК₂₃₄ була статистично значуще більшою порівняно з ФК₁: 6 (3–10) проти 3 (2–6) років відповідно ($P = 0,006$).

ФК₁ характеризувався меншою частотою виявлення пацієнтів з ІХС (33 проти 79 % у ФК₂₃₄ відповідно; $P < 0,001$), а також домінуванням пацієнтів з міокардіофіброзом (61 проти 18 % у ФК₂₃₄; $P < 0,001$). Поряд з цим ознаки СН частіше виявляли у ФК₂₃₄ (98 проти 49 % у ФК₁ відповідно; $P < 0,001$).

При аналізі параклінічних лабораторних показників (табл. 2 е-Додатку) виявлено дещо вищий середній рівень глікемії натще серед пацієнтів ФК₂₃₄ порівняно з пацієнтами ФК₁. Окрім того, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався більш високим середнім показником ШКФ: 81,9 (74,5–99,2) проти 72,9 (63,5–83,6) мл/(хв · 1,73 м²) відповідно ($P < 0,001$). Така відмінність була зумовлена більшою частотою виявлення пацієнтів із ШКФ ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²) у ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄: 34 проти 15 % відповідно ($P = 0,048$).

При зіставленні ехокардіографічних показників у досліджуваних кластерах (табл. 3 е-Додатку) встановлено, що ФК₂₃₄ порівняно з ФК₁ характеризувався більш вираженими змінами структурно-функціонального стану міокарда лівого передсердя і ЛШ.

Клінічні характеристики ФП у пацієнтів, що належали до різних ФК, наведено в табл. 4 е-Додатку. У цілому, ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ характеризувався більш раннім дебютом ФП:

40 (33–51) проти 51 (45–57) року відповідно ($P < 0,001$), – головним чином, за рахунок пацієнтів, в яких аритмія дебютувала у віці до 40 років, а також у діапазоні від 61 до 65 років. Окрім того, спостерігали тенденцію до більш тривалого анамнезу ФП (без урахування пацієнтів з тривалістю анамнезу до 1 місяця) у FK_{234} порівняно з FK_1 : 24 (6–72) проти 12 (2–60) місяців ($P = 0,066$). У FK_1 порівняно з FK_{234} частіше траплялися пацієнти із субклінічною ФП: 37 проти 16 % відповідно ($P = 0,016$). FK_1 порівняно з FK_{234} характеризувався нижчим ризиком інсульту за шкалою CHA_2DS_2-VASc (0 (0–1) проти 2 (1–2) балів відповідно; $P < 0,001$).

Згідно з результатами регресійної моделі Кокса, ризик рецидиву ФП після відновлення СР серед пацієнтів з ФП, що належали до чотирьох зазначених вище ФК, був зіставним. Окрім того, цей ризик був також зіставним і серед пацієнтів з ФП та двома альтернативними поліморфними варіантами rs10465885 (носійство або умовно висока ймовірність носійства варіанта не-СС проти СС). У зв'язку з цим, з метою комплексного оцінювання ризику рецидиву аритмії після відновлення СР, були сформовані ІК пацієнтів з ФП неклапанного генезу, що враховували приналежність до ФК та носійство (або високу ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 не-СС або СС (див. розділ «Матеріал і методи»). Зазначені ІК були зіставними за способами відновлення СР.

Середній вік на момент здійснення відновлення СР у пацієнтів, що належали до IK_1 та IK_2 , був меншим за такий в IK_3 : 48 (36–55), 46 (39–49) і 57 (52–60) років відповідно ($P < 0,001$ для обох зіставлень). Окрім того, IK_2 характеризувався також молодшим середнім віком пацієнтів на момент здійснення відновлення СР, порівняно з таким в IK_4 , який становив 57 (45–61) років ($P < 0,001$). Зазначені вікові особливості були зумовлені відмінностями у віковій структурі ІК: в IK_1 і IK_2 домінували випадки відновлення СР, які виконували у пацієнтів віком менше 50 років включно (60 і 88 % відповідно), у той час як в IK_3 та IK_4 переважали випадки відновлення СР у віці ≥ 51 року (80 і 74 % відповідно; $P < 0,001$).

Гендерна структура IK_1 , IK_2 та IK_4 була зіставною (жінки траплялися із частотою 11; 12 та 8 % відповідно), водночас в IK_3 частота виявлення жінок була вищою (37 %; $P = 0,020$).

IK_2 , порівняно з іншими ІК, характеризувався найбільш раннім дебютом ФП, а саме 38 (32–46)

років. Цей показник був статистично значуще меншим за такий в IK_3 (51 (45–57) рік; $P < 0,001$), і не відрізнявся від IK_1 (43 (34–53) роки). Така закономірність була зумовлена, в першу чергу, частотою виявлення пацієнтів з дебютом ФП у віці ≤ 30 років, які в IK_1 та IK_2 траплялися відповідно з частотою 19 і 18 %, а в IK_3 та IK_4 взагалі не виявлялися ($P = 0,006$).

На рис. 1 е-Додатку наведено криві дожиття (Каплана – Мейера) без повторного виникнення ФП у кожній точці часу після базової окремо для різних ІК: IK_1 , IK_2 , IK_3 та IK_4 . Результати аналізу відмінностей кривих дожиття були такими: 1) тест Вілкоксона (узагальнення Бреслоу критерію Вілкоксона): $\chi^2 = 10,260$; $df = 3$; $P = 0,016$; 2) log-rank (Мантела – Кокса) тест: $\chi^2 = 7,581$; $df = 3$; $P = 0,056$; 3) парні зіставлення: IK_2 проти IK_4 ($P = 0,012$).

Таким чином, були виявлені ранні (статистично значущі) і пізні (на рівні тенденції) відмінності за частотою дожиття без повторного виникнення ФП після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу за ходом часу: медіана дожиття після відновлення СР у пацієнтів IK_1 , IK_2 , IK_3 та IK_4 становила відповідно 240 (95 % ДІ 90–480), 91 (95 % ДІ 60–308), 91 (95 % ДІ 30–313) та 686 (95 % ДІ 370–772) днів.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу пропорційних ризиків Кокса (IK_4 – референтна категорія), ризик незбереження СР після його відновлення у пацієнтів, що належать до IK_2 , був на 52,9 % (ВР 1,529 [95 % ДІ 1,027–2,275]); $P = 0,036$) вищим за такий у випадку IK_4 . При цьому IK_4 порівняно з IK_2 та IK_3 характеризувався найбільшою частотою виявлення випадків збереження СР на етапі через 3 міс (93; 44 і 48 % відповідно; $P = 0,023$ і $P = 0,016$ відповідно) і через 6 міс (87; 36 і 44 % відповідно; $P = 0,031$ і $P = 0,047$ відповідно) спостереження. Випадки збереження СР в IK_4 траплялися частіше, ніж в IK_2 , також і при спостереженні упродовж 1 року (69 проти 20 % відповідно; $P = 0,025$), хоча ця відмінність не досягла статистичної значущості в процедурі МЛГ. Подібну закономірність на рівні тенденції спостерігали також і на етапах 540 і 720 днів динамічного спостереження (табл. 5 е-Додатку).

У результаті покровокового мультиваріантного аналізу трьох наведених вище показників (варіант відновлення СР; градація балів за шкалою CHA_2DS_2-VASc ; ІК), в остаточну модель пропорційних ризиків Кокса були введені два

показники – варіант відновлення СР і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (див. табл. 1 і табл. 1 е-Додатку).

У зв'язку з цим, для визначення найбільш значущих предикторів (чи предиктора) виникнення рецидиву ФП на окремих часових етапах (зрізах) динамічного спостереження (90, 180 і 360 днів після відновлення СР), зазначені три показники були введені також до мультиваріантного логістичного регресійного аналізу. Більш віддалені часові зрізи не аналізували у зв'язку з відносно низькою ймовірністю дожиття зі збереженням СР на цих етапах динамічного спостереження.

Відповідно до результатів мультиваріантного логістичного регресійного аналізу (часові зрізи – 90 і 180 днів динамічного спостереження), ІК (порівняно з іншими двома показниками) виявився найбільш тісно асоційованим з рецидивом ФП через 90 і 180 днів після відновлення СР: ІК₂ проти ІК₄ на етапі 90 днів (відношення шансів (ВШ) 2,581 [95 % ДІ 1,146–5,814]; P=0,022); ІК₃ проти ІК₄ на етапі 90 днів (ВШ 2,197 [95 % ДІ 1,082–4,461]; P=0,029); ІК₂ проти ІК₄ на етапі 180 днів (ВШ 2,388 [95 % ДІ 1,127–5,058]; P=0,023). Однак відповідно до результатів мультиваріантного аналізу на часовому етапі 360 днів динамічного спостереження, незалежним предиктором рецидиву ФП неклапанного генезу після відновлення СР, на відміну від ІК, виявилася кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc: 1 бал проти 0 чи ≥ 2 (ВШ 0,431 [95 % ДІ 0,250–0,745]; P=0,002) (більш детальні характеристики зазначених моделей логістичної регресії наведено в табл. 6 е-Додатку).

Таким чином, згідно з результатами мультиваріантного аналізу в моделі пропорційних ризиків Кокса, спосіб відновлення СР і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc виявилися найбільш значущими предикторами дожиття без рецидиву аритмії в пацієнтів з ФП неклапанного генезу після відновлення СР. Це, зокрема, узгоджується із сучасними даними літератури щодо значущості шкали CHA₂DS₂-VASc як інструмента прогнозування рецидивів ФП [16]. Однак у нашому дослідженні не виявили пропорційного збільшення ризику рецидиву ФП у групі випадків відновлення СР у пацієнтів з 1 балом порівняно з 0 за цією шкалою (навіпаки, він був нижчим); при цьому слід також урахувати відсутність пропорційного зниження ризику рецидиву аритмії в групі з балом 0 по відно-

шенню до групи з з кількістю балів ≥ 2 (за умови позиціонування останньої градації як референтної категорії).

Поряд із цим кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc була також єдиним статистично значущим предиктором рецидиву аритмії в пацієнтів з ФП неклапанного генезу на етапі 1-річного спостереження (360 днів) після відновлення СР. Тим не менше, подібно до моделі пропорційних ризиків Кокса, ми не виявили чіткого лінійного збільшення ризику виникнення рецидиву аритмії в міру збільшення чи, навпаки, зменшення градації бального показника за цією шкалою (по відношенню до референтної категорії). Ймовірно, доцільним є подальший пошук інших, не введених до шкали CHA₂DS₂-VASc, предикторів рецидиву ФП після відновлення СР, – насамперед у осіб з 0 балів, серед яких потенційну роль відіграють і генетичні чинники.

Утім поліморфізм rs10465885 гена Sx40 відповідно до результатів аналізу даних нашої вибірки пацієнтів з ФП неклапанного генезу не мав самостійного значення як предиктор рецидиву аритмії після відновлення СР. Це диктувало необхідність додаткового вивчення генотип-фенотипових асоціацій з метою встановлення відмінностей ризику рецидиву аритмії у групах пацієнтів, які би комплексно враховували як досліджуваний ОНП, так і їхні фенотипові особливості.

Як зазначено в розділі «Матеріал і методи», взаємозв'язки rs10465885 гена Sx40 з окремими фенотиповими ознаками, виявлені у результаті нейромережевого моделювання, концептуально узгоджуються з даними раніше проведених епідеміологічних досліджень із залученням генетичних фрагментів [11, 31]. Окрім того, на основі виділених фенотипових ознак, асоційованих із rs10465885, було проведено кластерний аналіз із метою формування фенотипових «портретів» пацієнтів з ФП неклапанного генезу. Такий підхід є однією з тенденцій на сучасному етапі наукових розробок у сфері ФП, суть якого полягає у стратифікації пацієнтів на основі комплексного урахування клінічних і молекулярних даних [9, 19].

У результаті проведення кластерного аналізу відібрана фенотипова група (кластер) пацієнтів з ФП неклапанного генезу, в якій спостерігали вищу частоту виявлення поліморфного варіанта rs10465885 СС (з урахуванням осіб з умовно високою ймовірністю його носійства) і яка,

головним чином, була представлена чоловіками віком менше 40 років без значущих змін структурно-функціонального стану міокарда ЛШ. Комплексному усередненому «портрету» пацієнтів зазначеної групи (кластеру) були притаманні такі клінічні особливості ФП: більш ранній дебют аритмії, більша частота виявлення випадків субклінічної ФП, а також менший ризик інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Зіставність ризиків рецидиву ФП після відновлення СР у випадку різних ФК (ФК₁ проти ФК₂₃₄), а також у групах з двома альтернативними поліморфними варіантами rs10465885 (СС проти не-СС), спонукала до формування інтегральних груп (кластерів) пацієнтів з ФП, які можуть бути одним із варіантів комплексного врахування фенотипових особливостей та носійства (або високої ймовірності носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС. Ураховуючи результати аналізу відмінностей кривих дожиття зазначених чотирьох ІК, для уточнення виявлених закономірностей на різних часових зрізах динамічного спостереження було додатково проведено логістичний регресійний аналіз.

Відповідно до результатів логістичного регресійного аналізу, носійство (чи умовно висока ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС у пацієнтів з ФП неклапанного генезу не підвищує додатково ризик (шанс) рецидиву аритмії на етапах принаймні 90 і 180 днів після відновлення СР, порівняно з особами, що є носіями (або мають умовно високу ймовірність носійства) альтернативного варіанта rs10465885 не-СС, і яким притаманні риси того самого (зіставного) усередненого фенотипового «портрету» (ФК₁ або ФК₂₃₄).

З іншого боку, носійство (або встановлена умовно висока ймовірність носійства) поліморфного варіанта rs10465885 СС, навпаки, додатково підвищує ризик (шанс) рецидиву аритмії на етапах спостереження принаймні 3 і 6 міс (90 і 180 днів відповідно) після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу, яким притаманні риси усередненого «портрету» ФК₁, порівняно з особами, що належать до альтернативної фенотипової групи (ФК₂₃₄).

Коментуючи наведені вище результати, варто вказати на нещодавно опубліковане, близьке за ідеологією нашому дослідженню D. Као та співавторів [17], у якому представлено аналіз асоціацій генетичних чинників із фенотиповими ознаками та наявністю СН зі збере-

женою ФВ ЛШ (СНзбФВ) у пацієнтів, залучених до Cardiovascular Health Study. Для фенотипування застосовували такі показники, як вік на момент залучення в дослідження; стать; расова приналежність; ІМТ; артеріальна гіпертензія; цукровий діабет; ФП; ІХС; анемія; ХОЗЛ; наявність ХХН ≥ 4 стадії, а також ехокардіографічні параметри. Окрім того, геномний фрагмент дослідження передбачав генотипування за $\approx 50\,000$ ОНП. У процесі аналізу даних було умовно виділено 4 кластери пацієнтів: кластер 1 [СНзбФВ(-); фенотип(-)]; кластер 2 [СНзбФВ(-); фенотип(+)]; кластер 3 [СНзбФВ(+); фенотип(-)] та кластер 4 [СНзбФВ(+); фенотип(+)]. Автори виявили асоціацію семи ОНП (3 – значущу і 4 – наближену до значущої) із СНзбФВ за відсутності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 1 проти кластера 3), а також трьох ОНП (наближену до значущої) – із СНзбФВ за наявності досліджуваних фенотипових ознак (кластер 2 проти кластера 4). Обговорюючи отримані результати, дослідники вказали на те, що асоціації «ОНП–СНзбФВ» за відсутності певних фенотипових ознак (наприклад, артеріальна гіпертензія), можуть відобразити механізми, що є значущими для патофізіології СНзбФВ, а також пов'язані з фізіологією конкретного фенотипу. За наявності тих чи інших фенотипових ознак генетичні порушення можуть бути менш значущими в реалізації певного патогенетичного шляху. Навпаки, за відсутності обтяженого фенотипового тла патофізіологічна значущість генетичних чинників у формуванні СНзбФВ відповідно може зростати. Проводячи паралель з нашим дослідженням, можна припустити, що при порівнянні ризику (шансу) рецидиву аритмії після відновлення СР у двох пацієнтів з ФП й однаковим поліморфним варіантом rs10465885 гена Sx40, а саме СС, потенційна патогенетична сутність асоційованих з ним механізмів, ймовірно, більшою мірою реалізується на менш обтяжливому фенотиповому тлі.

Встановлені закономірності щодо можливих «часових рамок» існування відмінностей щодо ризику неутримання СР після його відновлення у пацієнтів з ФП, що належать до різних ІК, узгоджується з результатами дослідження M. Kiliszek та співавторів [18], за участю 238 пацієнтів, яким була проведена ІЛВ. Медіана динамічного спостереження становила 45 місяців. Виявлено асоціацію між поліморфним варіантом rs2200733 ТТ

та ризиком рецидиву після ІЛВ у короткостроковій перспективі (упродовж перших 6 місяців спостереження). Відомо, що ОНП rs2200733 розміщений поблизу гена PITX2 у хромосомі 4q25 і, як вважається, модулює його експресію. Окрім того, в численних дослідженнях виявлена асоціація rs2200733 як із самою ФП, так і з її клінічним перебігом [24]. Однак закономірність, виявлена М. Kiliszek та співавторами [18], не простежувалася у більш віддалений період (при спостереженні упродовж більше ніж 6 місяців).

Ймовірно, на більш віддалених етапах динамічного спостереження на ризик рецидиву ФП після відновлення СР, особливо в осіб з відносно необтяжливим фенотиповим «портретом», можуть впливати й інші, окрім досліджуваного, генетичні чинники. Таке припущення «підкріплюється» експериментальними даними про участь у регуляції цілісності вставних дисків між кардіоміоцитами транскрипційного чинника Pitx2 [26], який, як відомо, впливає на розвиток муфт легневих вен, а також пригнічує лівобічне спрямування ембріогенезу синусового вузла [23]. Окрім того, у контексті тривалого динамічного спостереження і вивчення генетичних аспектів виникнення рецидиву ФП залежно від стратегії відновлення СР, досить цікавими мають стати результати дослідження SABANA, яке на сьогодні є найбільшим проспективним міжнародним проектом з порівняння катетерної абляції і фармакотерапії з приводу ФП (стратегія контролю СР/частоти шлуночкових скорочень), що містить також і генетичний фрагмент (субдослідження SABANAgene, який є репозитарієм зразків ДНК пацієнтів-учасників дослідження SABANA) [15].

Перспективним напрямом подальших розробок у сфері обговорюваної проблематики є проведення більш масштабних досліджень з метою поглиблення розуміння комплексної взаємодії рідкісних і поширених генетичних варіантів, епігенетичних механізмів, гендерних та середовищних чинників у реалізації спадкового компонента патогенезу ФП [31]. Окрім того, поряд із повногеномними дослідженнями, перспективними також є і повнофеномні дослідження, які можуть не лише відтворювати відомі генетичні асоціації, а й ідентифікувати численні фенотипи, асоційовані зі специфічними геномними варіантами [13]. Така інформація може мати велике наукове і практичне значення, оскільки сприятиме виділенню окремих клінічних

патернів пацієнтів з ФП, при яких доцільним є тестування з пошуком специфічних генів [11]. Практичне значення генетичного тестування може визначатися такими аспектами: 1) ідентифікація осіб високого ризику, що є носіями генетичного субстрату для ФП, чи в яких є високою ймовірність її ускладнень, наприклад, інсульту; 2) ідентифікація тих пацієнтів із ФП, які потребуватимуть більш ретельного динамічного спостереження, з огляду на підвищений ризик її прогресування та ускладнень; 3) виявлення потенційних додаткових детермінант відповіді на терапію ФП; 4) відбір пацієнтів, які є «адекватними» кандидатами для специфічного лікування ФП, зокрема катетерної абляції [33].

Реалізація цих завдань у майбутньому сприятиме оптимізації персоніфікованого підходу до лікування ФП, який передбачає таргетний вплив на причинні патофізіологічні механізми у кожного конкретного пацієнта, і має перспективи щодо поліпшення клінічних наслідків та мінімізації побічних явищ [23].

Конфлікт інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу, огляд літератури, написання проекту статті – Т.М.; статистична обробка даних – В.Г., К.М.; критичний огляд матеріалу щодо змісту – О.С. і Т.Г.

Література

1. Лях Ю.Е., Гурьянов В.Г., Хоменко В.Н., Панченко О.А. Основы компьютерной биостатистики. Анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом Medstat. – Донецк: Издатель Папакица Е.К., 2006. – 214 с.
2. Михалева Т.В., Сичов О.С., Гетьман Т.А. та ін. Гендерні аспекти фібриляції передсердь неклапанного генезу: поліморфізм rs10465885 гена конексину-40, фенотипові кластери пацієнтів та клінічні характеристики аритмії: матеріали VII Науково-практичної конференції Асоціації аритмологів України, (Київ, 18–19 травня 2017 р.) // Аритмологія. – 2017. – № 2. – С. 42–43.
3. Режим доступу: https://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Explore?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=5960621.
4. Режим доступу: <https://www.lifetechnologies.com/order/genome-database/browse/genotyping/keyword/rs10465885?CID=uc-snp-rs10465885>.
5. Сычев О.С., Михалева Т.В., Талаева Т.В. и др. Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза // Укр. кардіол. журн. – 2015. – № 1. – С. 27–39.
6. Vapat A., Anderson C., Ellinor P., Lubitz S. Genomic basis of atrial fibrillation // Heart. – Published Online First: 11 September 2017.
7. Calkins H., Hindricks G., Cappato R. et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation // Heart Rhythm. – 2017. – Vol. 14 (10). – P. e275–e444.
8. Calkins H., Kuck K., Cappato R. et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS

- Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: Recommendations for Patient Selection, Procedural Techniques, Patient Management and Follow-up, Definitions, Endpoints, and Research Trial Design // *J. Intervent. Cardiac Electrophysiology.*– 2012.– Vol. 33 (2).– P. 171–257.
9. Camm J., Savelieva I., Potpara T. et al. The changing circumstance of atrial fibrillation – progress towards precision medicine // *J. Intern. Medicine.*– 2016.– Vol. 279.– P. 412–427.
10. Christophersen I., Holmegard H., Jabbari J. et al. Rare Variants in GJA5 Are Associated With Early-Onset Lone Atrial Fibrillation // *Canad. J. Cardiology.*– 2013.– Vol. 29.– P. 111–116.
11. Fatkin D., Santiago C., Huttner I. et al. Genetics of Atrial Fibrillation: State of the Art in 2017 // *Heart, Lung and Circulation.*– 2017.– Vol. 26 (9).– P. 894–901.
12. Gemel J., Levy A., Simon A. et al. Connexin40 abnormalities and atrial fibrillation in the human heart // *J. Molec. Cell. Cardiology.*– 2014.– Vol. 76.– P. 159–168.
13. Hall J., Ryan J., Bray B. et al. Merging Electronic Health Record Data and Genomics for Cardiovascular Research: A Science Advisory From the American Heart Association // *Circulation: Cardiovascular Genetics.*– 2016.– Vol 9 (2).– P. 192–202.
14. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines.*– London: Pearson; 3rd edition, 2008.– 936 p.
15. Huang H., Darbar D. Genotype influence in responses to therapy for atrial fibrillation // *Expert Review Cardiovasc. Therapy.*– 2016.– Vol. 14 (10).– P. 1119–1131.
16. Jacobs V., May H., Bair T. et al. The impact of risk score (CHADS₂ versus CHA₂DS₂-VASc) on long-term outcomes after atrial fibrillation ablation // *Heart Rhythm.*– 2015.– Vol. 12 (4).– P. 681–686.
17. Kao D., Stevens L., Hinterberg M., Görg C. Phenotype-Specific Association of Single-Nucleotide Polymorphisms with Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: a Genome-Wide Association Analysis of the Cardiovascular Health Study // *J. Cardiovasc. Translational Research.*– 2017.– Vol. 10 (3).– P. 285–294.
18. Kiliszek M., Kozluk E., Franaszczyk M. et al. The 4q25, 1q21, and 16q22 polymorphisms and recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation // *Archives of Medical Science.*– 2016.– Vol. 12 (1).– P. 38–44.
19. Kirchhof P., Breithardt G., Bax J. et al. A roadmap to improve the quality of atrial fibrillation management: proceedings from the fifth Atrial Fibrillation Network/European Heart Rhythm Association consensus conference // *Europace.*– 2016.– Vol. 18.– P. 37–50.
20. Lang R., Badano L., 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. Soc. Echocardiography.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.e14.
21. Mikhaliyeva T., Sychov O., Getman T. et al. Integral clusters of patients with non-valvular atrial fibrillation, based on rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene and phenotype: the risk of arrhythmia recurrence after sinus rhythm restoring // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (Suppl. 1).– P. 884.
22. Pérez-Serra A., Campuzano O., Brugada R. Update about atrial fibrillation genetics // *Current Opinion in Cardiology.*– 2017.– Vol. 32 (3).– P. 246–252.
23. Roberts J., Marcus G. The burgeoning field of ablatogenomics // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2015.– Vol. 8 (2).– P. 258–260.
24. Shoemaker M., Bollmann A., Lubitz S. et al. Common Genetic Variants and Response to Atrial Fibrillation Ablation // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2015.– Vol. 8 (2).– P. 296–302.
25. Tada H., Kawashiri M., Yamagishi M., Hayashi K. Atrial fibrillation: an inherited cardiovascular disease – a commentary on genetics of atrial fibrillation: from families to genomes // *J. Human Genetics.*– 2016.– Vol. 61.– P. 3–4.
26. Tao Y., Zhang M., Li L. et al. Pitx2, an atrial fibrillation predisposition gene, directly regulates ion transport and intercalated disc genes // *Circulation: Cardiovascular Genetics.*– 2014.– Vol. 7 (1).– P. 23–32.
27. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.
28. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
29. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
30. Tribulova N., Egan Benova T., Szeiffova Bacova B. et al. New aspects of pathogenesis of atrial fibrillation: remodeling of intercalated discs // *J. Physiol. Pharmacology.*– 2015.– Vol. 66 (5).– P. 625–634.
31. Weng L., Lunetta K., Müller-Nurasyid M. et al. Genetic Interactions with Age, Sex, Body Mass Index, and Hypertension in Relation to Atrial Fibrillation: The AFGen Consortium // *Scientific Reports.*– 2017.– Vol. 7 (1): 11303.
32. Wirka R., Gore S., Van Wagoner D. et al. A Common Connexin-40 Gene Promoter Variant Affects Connexin-40 Expression in Human Atria and Is Associated With Atrial Fibrillation // *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology.*– 2011.– Vol. 4 (1).– P. 87–93.
33. Xiao J., Liang D., Chen Y. The genetics of atrial fibrillation: from the bench to the bedside // *Annual Review of Genomics and Human Genetics.*– 2011.– Vol. 12.– P. 73–96.

Надійшла 13.10.2017 р.

Предикторы рецидива аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза после восстановления синусового ритма: место полиморфизма rs10465885 гена коннексина-40

Т.В. Михалева¹, О.С. Сычев¹, Т.В. Гетьман¹, В.Г. Гурьянов², К.О. Михалев³

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

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, Киев

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

Цель работы – определить предикторы возникновения рецидива аритмии у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза после восстановления синусового ритма (СР), а также установить роль rs10465885 гена коннексина-40 (Cx40) в его возникновении.

Материал и методы. Обследовали 104 пациентов с переходящими формами ФП неклапанного генеза (средний возраст (53±10) года, 80 (76,9 %) мужчин). Распределение вариантов rs10465885 гена Cx40 (n=73) было следующим: ТТ – 17 (23,3 %) пациентов, СТ – 33 (45,2 %), СС – 23 (31,5 %). Проанализировали 122 случая вос-

становлення СР: 32 (26,2 %) – в результаті медикаментозної кардіоверсії (29 пацієнтів); 63 (51,6 %) – електричної кардіоверсії (53 пацієнта); 27 (22,2 %) – радіочастотної абляції (22 пацієнта). Медіана динамічного спостереження складала 23 місяці. На основі фенотипічних ознак, асоційованих з rs10465885, були сформовані фенотипічні кластери (ФК): ФК₁ – 43 пацієнта (57 випадків відновлення СР), ФК₂ – 24 (26), ФК₃ – 18 (20) і ФК₄ – 19 (19). Були також сформовані інтегральні кластери (ИК), які враховували належність до ФК і носільство (або умовно високу ймовірність носільства) варіантів rs10465885 не-СС або СС: ИК₁ (ФК₁ + не-СС) – 26 пацієнтів (32 випадки відновлення СР); ИК₂ (ФК₁ + СС) – 17 (25); ИК₃ (об'єднана група (ФК₂₃₄) + не-СС) – 49 (50); ИК₄ (ФК₂₃₄ + СС) – 12 (15).

Результати. Ризик рецидива ФП після електричної кардіоверсії був в 1,429 разів вище такого після радіочастотної абляції. Наряду з цим, ризик рецидива ФП після відновлення СР у пацієнтів з 1 баллом за шкалою CHA₂DS₂-VASc був в 1,550 разів нижче такого у пацієнтів з 0 і ≥ 2 балами. ФК₁ порівняно з ФК₂₃₄ асоціювалося з більш високою частотою виявлення варіанта rs10465885 СС (з урахуванням осіб з умовно високою ймовірністю його носільства), був представлений, в основному, чоловіками в віці до 40 років, без виражених змін структурно-функціонального стану серця лівого шлуночка; характеризувався більш раннім дебютом аритмії, більшою частотою виявлення випадків субклінічної ФП, а також меншим ризиком інсульту за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Належність до ИК₂ (порівняно з ИК₄) виявилася найбільш тісно асоційованою з рецидивом ФП через 90 і 180 днів після відновлення СР.

Висновки. Предикторами досягнення без рецидиву аритмії після відновлення СР у пацієнтів з ФП неклапанного генезу були варіант його відновлення і кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Носільство (або умовно висока ймовірність носільства) поліморфного варіанта rs10465885 гена Cx40 СС додатково підвищує ризик рецидиву аритмії на етапах спостереження через 3 і 6 міс після відновлення СР у пацієнтів з ФП, які мають ознаки ФК₁ (порівняно з ФК₂₃₄).

Ключові слова: фібриляція передсердь, рецидив, синусовий ритм, rs10465885, коннексин-40.

Predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation after sinus rhythm restoring: the role of the rs10465885 polymorphism in connexin-40 gene

T.V. Mikhaliyeva¹, O.S. Sychoy¹, T.V. Getman¹, V.G. Gurianov², K.O. Mikhaliyev³

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

² O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

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

The aim – to determine the predictors of arrhythmia recurrence in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) after the sinus rhythm (SR) restoring, and to establish the role of the rs10465885 polymorphism in connexin-40 (Cx40) gene.

Material and methods. We enrolled 104 patients (pts) with non-sustained non-valvular AF (average age (53±10) years, 80 (76.9 %) men). The distribution of rs10465885 polymorphic variants in Cx40 gene (n=73) was as follows: TT – 17 (23.3 %) pts, CT – 33 (45.2 %), CC – 23 (31.5 %). We analyzed 122 cases of SR restoring: 32 (26.2 %) – pharmacological cardioversion (29 pts); 63 (51.6 %) – electrical cardioversion (ECV) (53 pts); 27 (22.2 %) – radiofrequency catheter ablation (RFA) (22 pts). The follow-up median was 23 months. According to the phenotypic parameters, associated with rs10465885, the sample of 104 pts (122 SR restoring cases) was stratified into 4 phenotypic clusters (PC): PC₁ – 43 pts (57 SR restoring cases), PC₂ – 24 (26); PC₃ – 18 (20); and PC₄ – 19 (19). According to PC and rs10465885 status (carriage or relatively high probability of non-CC or CC variant), the sample of 104 pts (122 SR restoring cases) was stratified into 4 integral clusters (IC): IC₁ (PC₁ + non-CC) – 26 pts (32 SR restoring cases); IC₂ (PC₁ + CC) – 17 (25); IC₃ (combined group [PC₂₃₄] + non-CC) – 49 (50); IC₄ (PC₂₃₄ + CC) – 12 (15).

Results. The risk of AF recurrence after ECV was 1,429 times higher than that of RFA. In addition, the risk of AF recurrence after restoration of SR in patients with the CHA₂DS₂-VASc scale score 1 was 1,550 times lower than in patients with 0 and ≥ 2 score. PC₁, in comparison with PC₂₃₄, was associated with a higher frequency of rs10465885 CC variant (taking into account the pts with a relatively high probability of CC carriage). PC₁ was presented mainly by men under 40 years of age, with no pronounced structural and functional changes of the left ventricle. Additionally, PC₁ was characterized by an earlier AF onset, the higher prevalence of subclinical AF, and a lower risk of stroke by the CHA₂DS₂-VASc scale. IC₂ (vs IC₄) was most significantly associated factor with the AF recurrence at 90 and 180 days after SR restoring.

Conclusions. The variant of SR restoring and the CHA₂DS₂-VASc score were the predictors of AF-free survival. The carriage (or relatively high probability of carriage) of the polymorphic variant rs10465885 CC in Cx40 gene additionally increases the risk of arrhythmia recurrence at the 3- and 6-month follow-up after SR restoration in patients with non-valvular AF and the PC₁ features (as compared to PC₂₃₄).

Key words: atrial fibrillation, recurrence, sinus rhythm, rs10465885, connexin-40.

УДК 616.12-008.313"440.6"

Предиктори виникнення рецидиву аритмії після першого епізоду неклапанної фібриляції передсердь при спостереженні протягом 6 місяців

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

Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: перший епізод фібриляції передсердь, перебіг, прогноз, предиктори

Різноманітність варіантів клінічного перебігу вперше діагностованої фібриляції передсердь (ВДФП), частий зв'язок першого епізоду аритмії з небезпекою виникнення ускладнень визначають потребу в розробленні особливих підходів до ведення таких хворих. У частини пацієнтів, переважно з випадково виявленою без- або малосимптомною фібриляцією передсердь (ФП) або коли вона виникає на тлі виражених структурно-функціональних змін міокарда, ВДФП можна одразу розглядати як постійну форму аритмії. При цьому приблизно у 80 % випадків перший у житті епізод ФП закінчується спонтанним відновленням синусового ритму або успішною кардіоверсією [5, 8]. Подальша тактика ведення таких пацієнтів залежить від очікуваної ймовірності виникнення рецидиву аритмії.

Коли перший у житті пароксизм ФП виникає внаслідок гострої хвороби і є потенційний шанс на усунення причини аритмії, рецидиви ФП можуть не виникати протягом тривалого часу. Не випадково в узгоджених рекомендаціях питання щодо доцільності антиаритмічної терапії для запобігання новим пароксизмам після першого епізоду ФП переважно відтермінується до появи нових епізодів аритмії [4]. Утім у канадському реєстрі CARAF у 63 % пацієнтів із ВДФП протягом 5 років зареєстрували рецидив аритмії, а у 19 % – її прогресування

до постійної форми [3]. В іншому когортному дослідженні у 24 % пацієнтів протягом року відбулася трансформація в постійну форму ФП [5]. Отже, в багатьох випадках перший епізод являє собою дебют пароксизмальної ФП, яка в підсумку може призвести до формування постійної форми аритмії. Наголосимо, що прогресування ВДФП до персистентної та постійної форм аритмії асоціювалося у відомому оглядовому дослідженні Euro Heart Survey з більшою частотою інсульту, транзиторних ішемічних атак, інфаркту міокарда, госпіталізації і смерті порівняно з пацієнтами без прогресування ФП [6].

Відсутність підтримувальної антиаритмічної й антитромботичної терапії дозволяє уникнути багатьох потенційних побічних ефектів, але може в підсумку призводити до збільшення ризику виникнення рецидивів і асоційованих з ними емболічних ускладнень. А отже, існує очевидна потреба в стратифікації ризику та встановленні факторів, від яких залежить виникнення повторних епізодів ФП.

Мета роботи – визначити клініко-анамнестичні характеристики та показники структурно-функціонального стану міокарда, які можуть бути предикторами виникнення рецидивів аритмії в пацієнтів зі зворотними епізодами вперше діагностованої фібриляції передсердь при спостереженні протягом 6 місяців.

Матеріал і методи

У період із жовтня 2011 р. до червня 2012 р. було послідовно обстежено 124 пацієнтів із ВДФП. Перший епізод ФП завершився відновленням синусового ритму протягом 30 діб у 88 пацієнтів (71,0 % від загальної кількості обстежених), у тому числі 33 чоловіків і 55 жінок віком від 24 до 88 років, у середньому (62 ± 14) років. Серед цих пацієнтів 30 (34,0 %) госпіталізували у спеціалізоване кардіологічне відділення з огляду на перший епізод ФП, 58 (65,9 %) пацієнтів звернулися в поліклінічне відділення або були оглянуті в інших відділеннях терапевтичного профілю. У 73 пацієнтів ФП було вперше зареєстровано протягом останнього місяця на 12-канальній ЕКГ, у 15 – при добовому моніторингу ЕКГ, тривалість епізоду ФП становила не менше 30 с.

Артеріальну гіпертензію виявлено у 64 (72,0 %) пацієнтів, ішемічну хворобу серця – у 38 (43,8 %), серед них стенокардію – у 27 (30,6 %), післяінфарктний кардіосклероз – у 11 (12,5 %). У 6 (6,8 %) пацієнтів раніше були зареєстровані гострі порушення мозкового кровообігу або транзиторні ішемічні атаки. Цукровий діабет 2-го типу зареєстровано у 8 (9 %) пацієнтів. Ознаки серцевої недостатності (СН) при першому візиті були наявні у 47 (53,4 %) пацієнтів: I функціонального класу (ФК) за NYHA – у 18 осіб, II – у 21, III – у 6, IV – у 1 пацієнта.

У дослідження не залучали пацієнтів із ВДФП на тлі гострих коронарних синдромів, гострих порушень мозкового кровообігу, природжених і набутих вад серця, з післяопераційною ФП.

Кожну з найпоширеніших скарг (серцебиття, задишку, набряки, втомлюваність, запаморочення) оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 – немає, 1 – турбують незначно, 2 – турбують помірно, 3 – турбують значно. Крім того, оцінювали вираженість симптомів за шкалою EHRA [18]: у 5 (5,6 %) пацієнтів було зареєстровано симптоми I класу, у 25 (28,4 %) – II класу, у 46 (52,3 %) – III класу, у 12 (13,6 %) пацієнтів – IV класу. При опитуванні пацієнтів та аналізі наявної медичної документації отримували дані про наявність супутніх хвороб та систематичний прийом ліків.

У всіх пацієнтів здійснювали загальноклінічні обстеження. Зокрема, визначали індекс маси тіла, рівні систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ), а також середню частоту скоро-

чень серця за даними аналізу ЕКГ, зареєстрованої під час епізоду ФП. Крім того, у всіх пацієнтів при залученні в дослідження виконували біохімічний аналіз крові: визначали рівень глюкози, глікозильованого гемоглобіну, креатиніну, калію плазми, С-реактивного білка (С-РБ), показників ліпідного профілю, тиреотропного гормону. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-EPI [14]. Нормальний показник ШКФ (більше $90 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$) зареєстровано у 16 (18,2 %) пацієнтів, II стадію хронічної хвороби нирок (ШКФ $60\text{--}89 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$) – у 55 (62,5 %), III стадію (ШКФ $30\text{--}59 \text{ мл}/(\text{хв} \cdot 1,73 \text{ м}^2)$) – у 17 (19,3 %).

Ехокардіографічне дослідження здійснювали на ультразвуковій системі SD 800 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом у M- і B-режимах для заперечення клапанних вад серця, оцінювання розмірів і функції передсердь, систолічної функції лівого шлуночка, структурно-функціонального стану інших камер серця, а також функції серцевих клапанів [3]. З лівого парастернального доступу по довгій осі у M- і B-режимах вимірювали максимальний і мінімальний розміри лівого передсердя, товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки лівого шлуночка (ЛШ). З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри ЛШ, фракцію викиду ЛШ за методом дисків. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) визначали за формулою R.V. Devereux у модифікації ASE-cube [13]:

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

де КДР – кінцеводіастолічний розмір, ТМШПд – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу, ТЗСЛШд – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу. Індекс ММЛШ (ІММЛШ) розраховували як співвідношення ММЛШ і площі поверхні тіла. Для визначення ступеня гіпертрофії ЛШ (ГЛШ) використовували такі критерії: ГЛШ 1-го ступеня – ІММЛШ у жінок $96\text{--}108 \text{ г}/\text{м}^2$, у чоловіків $116\text{--}131 \text{ г}/\text{м}^2$; 2-го ступеня – ІММЛШ відповідно $109\text{--}121 \text{ г}/\text{м}^2$ і $132\text{--}148 \text{ г}/\text{м}^2$; 3-го ступеня – ІММЛШ відповідно $\geq 122 \text{ г}/\text{м}^2$ і $\geq 149 \text{ г}/\text{м}^2$ [3]. Регургітацію на мітральному та/або трикуспідальному клапанах оцінювали за відношенням площі потоку регургітації до площі передсердя. Стан діастолічного наповнення ЛШ оцінювали у випадку відновлення синусового ритму за такими показниками доплерівського трансмітрального потоку: співвідношення E/A, час ізвольомічного розсла-

блення ЛШ (IVRT), час уповільнення раннього діастолічного потоку (DT). Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, розрахованим за швидкістю регургітації на трикуспідальному клапані.

Рішення щодо стратегії лікування приймали індивідуалізовано, за даними анамнезу, клініко-інструментального обстеження та з урахуванням думки пацієнта. У 22 випадках першого епізоду ФП з гемодинамічно значущими симптомами відновлення синусового ритму було досягнуте на тлі використання прокаїнаміду (на етапі швидкої допомоги), або аміодарону (в стаціонарі), у 8 – після невідкладної електричної кардіоверсії. У двох пацієнтів здійснили планову електричну кардіоверсію, у двох – медикаментозну (аміодарон) кардіоверсію на тлі застосування ривароксабану в дозі 20 мг щодня протягом 3 тижнів. У 47 пацієнтів спонтанне відновлення ритму спостерігали протягом 7 діб, з них 23 отримували терапію β -адреноблокаторами, в тому числі 10 пацієнтів – комбінацію β -адреноблокаторів та дигоксину. Ще в десяти пацієнтів відновлення ритму на тлі лікування зазначеною комбінацією препаратів відбулося протягом 30 діб. У всіх випадках, згідно з чинними рекомендаціями [4, 11], призначали антитромботичні засоби. Таким чином, 44 пацієнти, в яких діагностували персистентну форму ФП, розподілилися так: 10 електричних кардіоверсій, 24 медикаментозні кардіоверсії, 10 випадків спонтанного відновлення ритму більш ніж через 7 діб від встановлення діагнозу. У решти 44 пацієнтів ритм відновився спонтанно в період до 7 діб після встановлення діагнозу. Загалом, у 88 пацієнтів при спостереженні протягом 30 днів діагностували минущу (пароксизмальну або персистентну) ФП. На наступну добу після відновлення синусового ритму в 69 пацієнтів виконували добове моніторування ЕКГ апаратом Diacard II (Сольвейг, Україна) з визначенням середньодобової частоти скорочень серця, кількості екстрасистол, наявності рецидивів ФП.

Підтримувальна терапія у 37 (42,0 %) пацієнтів передбачала інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, в 14 (15,9 %) – блокатори рецепторів ангіотензину II, 30 (34,0 %) – діуретики, 30 (34,0 %) – антагоністи альдостерону, 68 (77,2 %) – β -адреноблокатори, 29 (32,9 %) – антикоагулянти, 53 (60,2 %) – антиагреганти, 32 (36,3 %) – антиаритмічні препарати (з них 21 –

аміодарон, 7 – пропafenон, 3 – етацизин, 1 – соталол), 44 (50,0 %) – статини.

На повторне обстеження всіх пацієнтів активно запрошували через 6 місяців після відновлення ритму. Оцінювали скарги, наявність документованих пароксизмів ФП протягом періоду спостереження. Здійснювали клініко-інструментальне обстеження, зокрема вимірювання артеріального тиску, реєстрацію ЕКГ, ехокардіографію в М- і В-режимах, а в пацієнтів із синусовим ритмом на момент огляду – добове моніторування ЕКГ.

Таким чином, усього проаналізували 88 випадків ВДФП, яка завершилася відновленням синусового ритму. Для порівняння вихідних клініко-анамнестичних та інструментальних характеристик ретроспективно були сформовані групи пацієнтів з документованими рецидивами ФП (n=44) і без документованих рецидивів ФП (n=44) при 6-місячному спостереженні. У 9 пацієнтів рецидиви аритмії були гемодинамічно значущими, що зумовлювало потребу у виконанні медикаментозної (6 випадків) або електричної (3 випадки) кардіоверсії. У 8 пацієнтів пароксизми ФП зареєстровано при добовому моніторуванні ЕКГ під час повторного візиту. У 12 пацієнтів ФП виявлено при реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях під час повторного візиту. Ще у 15 пацієнтів протягом періоду спостереження зареєстровано пароксизми ФП різної тривалості, що не потребували проведення кардіоверсії.

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 12.6 (StatSoft, Inc., США), SPSS v. 24.0 (SPSS: An IBM Company, США), MedCalc v. 17.7.2 (MedCalc Software bvba, Бельгія), Minitab v. 17 (Minitab, Inc., США) та EZR v. 1.36 (<http://www.jichi.ac.jp/saitama-sct/SaitamaHP.files/statmedEN.html>). Центральну тенденцію та варіацію кількісних показників позначали як медіана та міжквартильний інтервал (перший – третій квартилі). Аналіз відповідності розподілу кількісних ознак до закону нормального розподілу проводили за допомогою W-тесту Шапіро – Вілка. Розподіл більшості кількісних ознак відрізнявся від нормального, тому їх порівняння здійснювали за допомогою U-критерію Манна – Уїтні. Порівняння абсолютної і відносної (%) частот виявлення якісних (номінальних і рангових) показників проводили за таблицями спряження (кростабуляції) з оцінюванням критерію χ^2 Пірсона. За наявності статистично значущої різниці

Таблиця 1

Вихідні клінічні характеристики пацієнтів з рецидивами і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду фібриляції передсердь

Показник	Без рецидивів (n=44)	З рецидивами (n=44)	P
Вік, роки	59 (48–68)	65 (54–75)	0,021
Чоловіки	17 (39 %)	16 (36 %)	0,826
Жінки	27 (61 %)	28 (64 %)	
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,1 (24,4–31,5)	28,4 (24,6–31,7)	0,743
Гіпертонічна хвороба	28 (64 %)	36 (82 %)	0,056
Систолічний АТ, мм рт. ст.	140 (120–155)	140 (120–150)	0,706
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (70–90)	0,743
Куріння на момент залучення	8 (18 %)	7 (16 %)	0,777
Стабільна стенокардія напруження	14 (32 %)	13 (29 %)	0,817
II ФК	13/14 (93 %)	12/13 (92 %)	0,367
III ФК	1/14 (7 %)	0	
IV ФК	0	1/13 (8 %)	
Післяінфарктний кардіосклероз	3 (7 %)	8 (28 %)	0,107
Інсульт/ТІА в анамнезі	2 (4 %)	4 (9 %)	0,398
Серцева недостатність	18 (41 %)	29 (66 %)	0,019
I ФК за NYHA	8/18 (44 %)	10/29 (35 %)	0,540
II ФК за NYHA	9/18 (50 %)	13/29 (45 %)	
III ФК за NYHA	1/18 (6 %)	5/29 (17 %)	
IV ФК за NYHA	0	1/29 (3 %)	
Цукровий діабет	1 (2 %)	7 (16 %)	0,058*
Хронічне обструктивне захворювання легень	2 (4 %)	6 (14 %)	0,138
Тривалість епізоду ФП до відновлення СР, доби	1 (1–3)**	2 (1–5)**	0,066
Тип відновлення СР			0,648
Медикаментозна кардіоверсія	12 (27 %)	10 (23 %)	
Електроімпульсна терапія	6 (14 %)	4 (9 %)	
Спонтанне відновлення	26 (59 %)	30 (68 %)	
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2 (1–3)	3 (2–4)	< 0,001

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартилі). * – статистична значущість точного критерію Фішера. ** – мінімальна тривалість – 1 доба, максимальна – 30 діб. ТІА – транзиторна ішемічна атака; СР – серцевий ритм.

за критерієм χ^2 порівняння окремих категорій (рангів) якісних ознак здійснювали за допомогою z-тесту. Порівняння якісних номінальних ознак у зв'язаних вибірках проводили за допомогою критерію Мак-Немара. Визначення асоціації якісних ознак проводили за допомогою V-критерію Крамера (V_c) з його наступною інтерпретацією згідно з класифікацією Rea – Parker [1]. Для визначення незалежних предикторів комбінованої кінцевої точки проводили уніваріантний та покровокий мультіваріантний логістичний регресійний аналіз. Рівнем статистичної значущості вважали $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Рецидивний перебіг ФП асоціювався зі старшим віком, а також більшою частотою виявлення

деяких супутніх захворювань, зокрема, СН, гіпертонічної хвороби та цукрового діабету (табл. 1). Водночас порівнювані групи не відрізнялися за гендерною структурою, антропометричними показниками та частотою перенесених раніше інфарктів міокарда і мозкових інсультів. Наголосимо, що не було статистично значущої різниці між порівнюваними групами щодо тривалості епізоду ФП від моменту виявлення до відновлення синусового ритму та щодо виду кардіоверсії.

Вплив віку на прогресування перебігу ФП та асоціативний зв'язок виникнення рецидивів аритмії з наявністю супутньої гіпертонічної хвороби і СН узгоджуються з даними реєстру CARAF [10] та результатами дослідження голландських авторів [6]. Очевидно, в пацієнтів похилого віку, особливо із СН, поява ФП частіше являє собою

Таблиця 2

Вихідні показники вуглеводного, ліпідного обміну, функції нирок та щитоподібної залози в пацієнтів з рецидивами і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду фібриляції передсердь, медіана (перший – третій квартилі)

Показник	Без рецидивів (n=44)	З рецидивами (n=44)	P
Креатинін, мкмоль/л	90 (76–108)	90 (80–106)	0,598
ШКФ (СКД-ЕПІ), мл/(хв · 1,73 м ²)	68 (53–80)	68 (47–81)	0,598
Калій, ммоль/л	4,4 (4,0–4,8)	4,3 (3,8–4,8)	0,488
Тиреотропний гормон, мМО/л	1,5 (1,0–3,4); n=42	1,7 (0,8–3,4); n=39	0,989
С-РБ, мг/л	6 (4–6); n=44	12 (6–13); n=44	<0,001
Глюкоза натще, ммоль/л	4,3 (3,8–4,7)	4,3 (3,8–5,2)	0,239
Глікозильований гемоглобін, %	5,4 (5,1–6,0); n=43	5,9 (5,1–6,2); n=40	0,236
Загальний холестерин, ммоль/л	6,0 (5,1–6,9)	5,4 (4,5–6,7)	0,096
Тригліцериди, ммоль/л	1,6 (1,1–2,3)	1,5 (1,0–2,1)	0,418

етап прогресування хвороби серця, як наслідок виражених структурно-функціональних змін міокарда на тлі артеріальної гіпертензії та/або цукрового діабету. У пацієнтів з рецидивним перебігом ФП статистично значуще більшим був ризик виникнення тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA₂DS₂-VASc.

Хоча в раніше проведених дослідженнях спостерігали зв'язок прогресування ФП з рівнями глюкози і глікозильованого гемоглобіну, а також функцією нирок, у порівнюваних групах різниці щодо цих показників не виявлено. При цьому статистично значущу різницю зареєстровано щодо рівня С-РБ (табл. 2).

Незалежно від наявності СН, ФП асоціюється з підвищенням рівня маркерів запалення і фіброзу, зокрема С-РБ і галектину-3 [2, 15, 17]. Але до цього часу незрозуміло, чи є запалення одним із факторів виникнення і прогресування аритмії, або власне персистенція ФП призводить до активації запальних реакцій [2, 17].

Усі пацієнти отримували терапію залежно від наявності фонового та супутніх захворювань. Пацієнтам, в яких виникли рецидиви ФП, статистично значуще частіше призначали антагоністи альдостерону та антикоагулянти (табл. 3). Через шість місяців зберігалася статистично значуща різниця між групами щодо частоти прийому антикоагулянтів. Пацієнти з рецидивами ФП дещо частіше приймали також антиаритмічні та сечогінні препарати, але різниця не була статистично значущою (див. табл. 3). Привертає увагу низька частота призначення антикоагулянтів в обох групах. Загалом, 65 (73,8 %) пацієнтів мали 2 і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, проте лише 29 (44,6 %) з них були призначені антикоагулянти. Наголосимо, що у всіх випадках планової кардіоверсії антикоагулянтна терапія тривала щонай-

менше 4 тижні після виконання кардіоверсії. Але в значній кількості пацієнтів антикоагулянти не були призначені: в 11 пацієнтів – з огляду на коротку тривалість першого епізоду, а в 25 – через неможливість забезпечити адекватний контроль міжнародного нормалізованого відношення. Через 6 місяців кількість пацієнтів, які приймали антикоагулянти, зменшилася до 22.

За даними ехокардіографічного дослідження, розміри ЛШ, а також ІММЛШ були більшими в пацієнтів з рецидивами ФП (табл. 4). Крім того, наявність повторних епізодів ФП асоціювалася з нижчою вихідною фракцією викиду ЛШ. Водночас не виявлено статистично значущої різниці між групами за товщиною стінок ЛШ, ступенем вираження легеневої гіпертензії та розміром правого шлуночка, а також розміром лівого передсердя.

При оцінюванні вихідних скарг у групах пацієнтів з різним перебігом ФП статистично значущу різницю виявлено лише щодо задишки, яка була більш вираженою в пацієнтів з повторними епізодами ФП. Водночас частота серцебиття, набряків і втомлюваності не відрізнялася в порівнюваних групах. Також не виявлено статистично значущої різниці щодо ступеня вираження симптомів за EHRA (табл. 5).

У пацієнтів порівнюваних груп, в яких досягнуто відновлення синусового ритму, не спостерігали статистично значущої різниці щодо кількості екстрасистол за даними добового моніторування ЕКГ. Так, у групі пацієнтів з рецидивами протягом спостереження середня кількість суправентрикулярних екстрасистол за добу становила 1467 (450–6789; мінімальна кількість – 47, максимальна – 10 280), у групі без рецидивів – 867 (307–4322; мінімальна кількість – 17, максимальна – 9456) (P=0,257). Також не вияв-

Таблиця 3

Медикаментозна терапія, призначена хворим після перенесеного першого епізоду фібриляції передсердь та через 6 місяців після відновлення синусового ритму, в пацієнтів з рецидивами і без рецидивів аритмії

Показник	Без рецидивів			З рецидивами			P2	P3
	Після відновлення СР (n=44)	Через 6 міс (n=42)	P1	Після відновлення СР (n=44)	Через 6 міс (n=42)	P1		
ІАПФ	16 (36 %)	20 (48 %)	0,343	21 (48 %)	24 (57 %)	0,134	0,280	0,382
БРА	6 (14 %)	5 (12 %)	1,000	8 (18 %)	5 (12 %)	0,480	0,560	1,000
Діуретики	12 (27 %)	9 (21 %)	0,617	18 (41 %)	16 (38 %)	1,000	0,177	0,095
Антагоністи альдостерону	10 (23 %)	5 (12 %)	0,221	20 (45 %)	13 (31 %)	0,041	0,025	0,061*
β-Адреноблокатори	36 (82 %)	32 (76 %)	0,450	32 (73 %)	30 (71 %)	1,000	0,309	0,620
БКК	5 (11 %)	4 (9 %)	1,000	8 (18 %)	7 (17 %)	1,000	0,367	0,332
Органічні нітрати	9 (20 %)	5 (12 %)	0,371	13 (29 %)	10 (24 %)	0,450	0,325	0,154
Антиагреганти	30 (68 %)	24 (57 %)	0,077	23 (52 %)	18 (43 %)	0,182	0,127	0,190
Антикоагулянти	9 (20 %)	6 (14 %)	0,683	20 (45 %)	16 (38 %)	0,480	0,013	0,013
Пероральні антигіперглікемічні препарати	1 (2 %)	4 (9 %)	0,371	6 (14 %)	8 (19 %)	0,480	0,110*	0,212
Антиаритмічні препарати	14 (32 %)	9 (21 %)	0,289	18 (41 %)	16 (38 %)	1,000	0,375	0,095
Статини	22 (50 %)	14 (33 %)	0,043	22 (50 %)	22 (52 %)	1,000	1,000	0,078

Примітка. ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; БКК – блокатори кальцієвих каналів; P1 – статистична значущість різниці показників на етапах після відновлення СР і через 6 міс у відповідних групах; P2 – статистична значущість різниці показників після перенесеного першого епізоду ФП у порівнюваних групах; P3 – статистична значущість різниці показників через 6 міс після відновлення синусового ритму в порівнюваних групах; * – статистична значущість точного критерію Фішера.

Таблиця 4

Вихідні структурно-функціональні зміни міокарда в пацієнтів з рецидивами і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду фібриляції передсердь

Показник	Без рецидивів (n=44)	З рецидивами (n=44)	P
КДО ЛШ, мл	108 (91–132)	122 (96–157)	0,046
Індекс КДО ЛШ, мл/м ²	54,6 (46,6–67,6)	63,0 (52,1–81,2)	0,032
Фракція викиду ЛШ, мл	57 (50–61)	56 (49–57)	0,042
Правий шлуночок, см	3,1 (2,9–3,4)	3,2 (3,0–3,5)	0,447
Передньозадній розмір ЛП, см	4,4 (3,9–4,7)	4,5 (4,0–5,0)	0,201
ТМШПд, см	1,0 (0,9–1,1)	1,1 (1,0–1,2)	0,101
ТЗСЛШд, см	1,0 (0,8–1,0)	1,0 (0,8–1,1)	0,418
ІММЛШ, г/м ²	103,4 (92,4–126,3)	128,3 (102,2–157,2)	0,002
Систолічний тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	39 (37–45) n=8	37 (34–45) n=14	0,570
Е/А	1,0 (0,7–1,2) n=31	0,7 (0,6–0,9) n=19	0,014
IVRT, мс	74 (50–80) n=31	80 (50–100) n=19	0,383
DT, мс	190 (160–210) n=31	210 (190–240) n=19	0,089
Мітральна регургітація	Немає	20 (45 %)	0,444
	1-го ступеня	17 (39 %)	
	2-го ступеня	6 (14 %)	
	3-го ступеня	1 (2 %)	
Трикуспідальна регургітація	Немає	38 (86 %)	0,069
	1-го ступеня	6 (14 %)	
	2-го ступеня	0	
	3-го ступеня	0	

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (перший – третій квартилі). КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ЛП – ліве передсердя.

Таблиця 5

Вихідні скарги в пацієнтів з рецидивами і без рецидивів аритмії після перенесеного першого епізоду фібриляції передсердь

Показник		Без рецидивів (n=44)	З рецидивами (n=44)	P
Шкала EHRA	I	2 (4 %)	3 (7 %)	0,743
	II	14 (32 %)	11 (25 %)	
	III	21 (48 %)	25 (57 %)	
	IV	7 (16 %)	5 (11 %)	
Серцебиття (ступінь вираження)	0	8 (18 %)	7 (16 %)	0,766
	1	4 (9 %)	4 (9 %)	
	2	7 (16 %)	11 (25 %)	
	3	25 (57 %)	22 (50 %)	
Задишка (ступінь вираження)	0	9 (20 %)	6 (14 %)	0,034*
	1	3 (7 %)	1 (2 %)	
	2	28 (64 %)	22 (50 %)	
	3 ^z	4 (9 %)	15 (34 %)	
Утомлюваність (ступінь вираження)	0	21 (48 %)	17 (39 %)	0,753
	1	4 (9 %)	3 (7 %)	
	2	12 (27 %)	16 (36 %)	
	3	7 (16 %)	8 (18 %)	
Набряковий синдром (ступінь вираження)	0	40 (91 %)	34 (77 %)	0,350
	1	1 (2 %)	2 (5 %)	
	2	2 (5 %)	4 (9 %)	
	3	1 (2 %)	4 (9 %)	

Примітка. * – результат нестійкий; ** – у пацієнтів з наявними даними щодо часу до відновлення синусового ритму; ** – результат нестійкий; z – статистично значуща різниця у z-тесті.

лено статистично значущої різниці і щодо кількості вентрикулярних екстрасистол – 89 (43–347; мінімальна кількість – 7, максимальна – 2453) у групі без рецидивів ФП, і 66 (30–433; мінімальна кількість – 1, максимальна – 8764) – у групі з її рецидивним перебігом (P=0,784).

Наступний етап аналізу отриманих даних передбачав визначення найбільш значущих предикторів рецидиву ФП упродовж 6-місячного спостереження. Спочатку були проаналізовані асоціативні зв'язки з виникненням рецидиву окремих клінічних, параклінічних та ехокардіографічних показників, які статистично значуще або на рівні тенденції відрізнялися в порівнюваних групах. При цьому кількісні показники були перетворені на якісні номінальні або рангові згідно із загальноприйнятими рекомендаціями [7, 11, 13, 16], або їхніми медіанними значеннями; стратифікацію календарного віку здійснили за декадами. До уваги брали сильні ($V_C \geq 0,6$ за [1]) та відносно сильні V_C від 0,4 до $< 0,6$ за [1]) асоціативні зв'язки, а також зі значенням V_C , що наближалось до 0,4. З методологічних міркувань, аналізували також показник індекс КДО ЛШ (на відміну від КДО). Показники E/A, DT і дані

холтерівського моніторування ЕКГ (суправентрикулярні, вентрикулярні екстрасистоли) не залучали до подальшого аналізу через неможливість коректної оцінки у всіх пацієнтів.

Серед клінічних та параклінічних показників найсильніше асоційованими з виникненням рецидиву ФП були кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (градації 0, 1 і ≥ 2) та рівень С-РБ (градації ≤ 6 і > 6 мг/л). Із показників структурно-функціонального стану міокарда найтісніше асоційованим із досліджуваною кінцевою точкою був ступінь ГЛШ за показником ІММЛШ. Зазначені клінічні та ехокардіографічні показники, між якими не виявлено сильних асоціативних зв'язків за критерієм V_C , були відібрані для подальшого аналізу.

Згідно з результатами уніваріантного регресійного аналізу, всі залучені в аналіз показники статистично значуще асоціювалися із сурогатною кінцевою точкою, а саме: кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 проти 0: відношення шансів (ВШ) 3,208 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,493–6,890); P=0,003); С-РБ (≥ 6 проти < 6 мг/л: ВШ 3,204 (95 % ДІ 1,843–5,569); P<0,001); а також ІММЛШ (ГЛШ 3-го ступеня

Таблиця 6

Уні- та мультиваріантний регресійний аналіз предикторів рецидиву фібриляції передсердь неклапанного генезу (n=88)*

Показник		Уніваріантний аналіз						Мультиваріантний аналіз**					
		β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)	β	СП	W	df	P	ВШ (95 % ДІ)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	0 (реф)	-	-	10,989	2	0,004	-	-	-	7,357	2	0,025	-
	1	-0,929	0,513	3,284	1	0,070	0,395 (0,144-1,079)	-0,412	0,567	0,528	1	0,468	0,662 (0,218-2,012)
	≥ 2	1,166	0,390	8,930	1	0,003	3,208 (1,493-6,890)	1,143	0,433	6,949	1	0,008	3,135 (1,341-7,333)
С-РБ	≤ 6 (реф)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	> 6	1,164	0,282	17,036	1	<0,001	3,204 (1,843-5,569)	1,112	0,310	12,873	1	<0,001	3,041 (1,656-5,584)
ІММЛШ	Немає ГЛШ	-	-	11,888	3	0,008	-	-	-	-	-	-	-
	ГЛШ 1-го ступеня	-0,965	0,478	4,083	1	0,043	0,381 (0,149-0,971)	-	-	-	-	-	-
	ГЛШ 2-го ступеня	0,134	0,478	0,078	1	0,779	1,143 (0,448-2,914)	-	-	-	-	-	-
	ГЛШ 3-го ступеня	1,190	0,382	9,724	1	0,002	3,286 (1,556-6,942)	-	-	-	-	-	-

Примітка. β – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; df – кількість ступенів свободи; W – статистика критерію Вальда χ^2 ; реф – референтна категорія. * – рецидив ФП/утримання СР: 44/44. ** – «Узгодженість» моделі з даними: $\chi^2=29,941$; df=3; $P<0,001$ (omnibus-test); $-2\log$ (правдоподібність)=92,053; $\chi^2=0,987$; df=3; $P=0,804$ (тест Hosmer – Lemeshow). Показники асоціації: R^2 Cox – Snell = 0,288; R^2 Nagelkerke=0,385; Somer's D=0,59; відсоток конкордантних пар – 68,0 %. Прогностична ефективність моделі: площа під характеристичною кривою 0,794 [95 % ДІ 0,694–0,873]; чутливість 56,8 % (41,0–71,7 %), специфічність 88,6 % (75,4–96,2 %), правильна класифікація – 72,7 % (при пороговому рівні 0,5).

проти її відсутності: ВШ 3,286 (95 % ДІ 1,556–6,942); $P=0,002$).

За даними мультиваріантного аналізу (табл. 6), найбільш значущими предикторами виникнення рецидиву аритмії після перенесеного першого епізоду ФП після відновлення синусового ритму виявилися кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 проти 0: ВШ 3,135 (95 % ДІ 1,341–7,333); $P=0,008$) та С-РБ (≥ 6 проти < 6 мг/л: ВШ 3,041 (95 % ДІ 1,656–5,584); $P<0,001$). Зазначимо, що стандартизація моделі за статтю не вплинула на перелік предикторів виникнення рецидиву ФП.

Отже, пацієнти з ВДФП та 2 і більше балами за шкалою CHA₂DS₂-VASc мають ризик рецидиву аритмії в 3,135 рази вищий за такий в осіб без чинників ризику тромботичних ускладнень за цією шкалою. Водночас ризик рецидиву аритмії в пацієнтів з ВДФП і рівнем С-РБ ≥ 6 мг/л у 3,041 рази вищий за такий в осіб з рівнем цього показника < 6 мг/л. Мультіплікативний ефект моделі передбачає, що пацієнт з ВДФП, в якого одночасно є 2 і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-

VASc і реєструється рівень С-РБ ≥ 6 мг/л, має ризик рецидиву аритмії в 9,534 рази вищий за такий у пацієнта без чинників ризику тромботичних ускладнень за цією шкалою і рівнем С-РБ < 6 мг/л.

Основна ідея цього дослідження полягала у спробі здійснення стратифікації ризику виникнення рецидиву аритмії в пацієнтів із ВДФП після відновлення синусового ритму. Вказаний аспект має величезне практичне значення, оскільки, згідно з узгодженими рекомендаціями [4], доцільність підтримувальної антиаритмічної й антитромботичної терапії після відновлення ритму в пацієнтів із ВДФП визначається подальшим перебігом аритмії. Крім того, дослідження дозволило охарактеризувати особливості ведення категорії хворих із ВДФП за умов реальної клінічної практики в нашій країні.

Формально призначення антиаритмічної терапії майже третині пацієнтів не відповідає чинним стандартам, згідно з якими після першого зворотного епізоду не повинні призначатися антиаритмічні препарати [4]. Проте реальний

ризик виникнення рецидиву протягом перших 6 місяців становив 50 %, що напевно зумовлює необхідність розгляду доцільності антиаритмічної терапії для багатьох пацієнтів з ВДФП, особливо за наявності поєднання гіпертонічної хвороби, СН, цукрового діабету, ГЛШ та дилатації ЛШ, а також підвищеного рівня С-РБ. Наголосимо, що порівнювані групи практично не відрізнялися за клінічними виявами та перебігом ВДФП, а також частотою призначення основних засобів серцево-судинної фармакотерапії.

Значущими незалежними предикторами розвитку рецидиву виявилися кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc та рівень С-РБ, що узгоджується з даними деяких інших досліджень. Зокрема, в метааналізі 9 досліджень за участю 347 пацієнтів показана роль С-РБ як незалежного предиктора рецидиву ФП після успішної кардіоверсії [19]. Існують також дані на користь оцінки ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc як додаткового предиктора рецидиву ФП [12].

Інтерпретація результатів цього дослідження пов'язана з певними обмеженнями. Насамперед, це невизначена давність ФП у багатьох пацієнтів до моменту залучення, тоді як тривалість пароксизму аритмії, за даними деяких авторів, може бути предиктором рецидиву [8]. Варто зважати на неможливість ретроспективної оцінки структурно-функціонального стану міокарда до виникнення ФП. Крім того, не було рандомізації щодо застосування антиаритмічних препаратів після відновлення синусового ритму. Потрібно наголосити також на обмеженнях використаних методів верифікації пароксизмів та неможливості рутинного використання імплантованих реєстраторів ЕКГ, що могло певною мірою зменшити частоту виявлення безсимптомних рецидивів ФП. Утім вказані обмеження не могли суттєво вплинути на інтерпретацію отриманих результатів і перелік виявлених незалежних предикторів рецидиву аритмії в пацієнтів із ВДФП, а також на можливість оцінити ведення таких пацієнтів за умов реальної клінічної практики.

Висновки

Протягом 6 місяців спостереження рецидиви аритмії зареєстровано у 50 % пацієнтів з першим зворотним епізодом фібриляції передсердь. Виявлення рецидивів фібриляції передсердь асоціювалося зі старшим віком, більшою

частотою виявлення серцевої недостатності, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету, а також вираженої гіпертрофії лівого шлуночка. Незалежними предикторами рецидивного перебігу фібриляції передсердь були наявність двох і більше балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc, а також рівень С-реактивного білка 6 мг/л і вище. Вказані аспекти повинні враховуватися при індивідуалізованій оцінці потреби в застосуванні антиаритмічних і анти тромботичних засобів у пацієнтів із уперше діагностованою фібриляцією передсердь після відновлення синусового ритму.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, збір матеріалу, написання тексту – Ю.З.; статистичне опрацювання даних – К.М.; редагування тексту – О.Ж.

Література

1. Гржибовский А. М. Анализ номинальных данных (независимые наблюдения) // Экология человека.– 2008.– № 6.– С. 58–68.
2. Целуйко В.И., Лозовая Т.А. Особенности цитокинового профиля у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 4.– С. 18–23.
3. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography // J. Amer. Soc. Echocardiogr.– 2007.– Vol. 20.– P. 787–805.
4. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation//A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): Developed in Collaboration With the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society // Circulation.– 2006.– Vol. 114.– P. 257–354.
5. Barrett T.W., Self W.H., Wasserman B.S. et al. Evaluating the HATCH score for predicting progression to sustained atrial fibrillation in ED patients with new atrial fibrillation // Am. J. Emerg. Med.– 2013.– Vol. 31 (5).– P. 792–797.
6. De Vos C.B., Pisters R., Nieuwlaat R. et al. Progression from paroxysmal to persistent atrial fibrillation: clinical correlates and prognosis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 55.– P. 725–731.
7. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.
8. Gürdoğan M., Ari H., Tenekecioğlu E. et al. Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence in Hyperthyroid and Euthyroid Patients // Arq. Bras. Cardiol.– 2016.– Vol. 106 (2).– P. 84–91.
9. Humphries K.H., Kerr C.R., Connolly S.J., et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome // Circulation.– 2001.– Vol. 103 (19).– P. 2365–2370.
10. Kerr C.R., Humphries K.H., Talajic M. et al. Progression to chronic atrial fibrillation after the initial diagnosis of paroxysmal

atrial fibrillation: results from the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // Am. Heart J.– 2005.– Vol. 149.– P. 489–496.

11. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart. J.– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2893–2962.

12. Kornej J., Hindricks G., Kosiuk J. et al. Comparison of CHADS₂, R2CHADS₂, and CHA₂DS₂-VASc scores for the prediction of rhythm outcomes after catheter ablation of atrial fibrillation: the Leipzig Heart Center AF Ablation Registry // Circ. Arrhythm. Electrophysiol.– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 281–287.

13. Lang R., Badano Luigi P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28.– P. 1440–1457.

14. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // Ann. Intern. Med.– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.

15. Nyrnes A., Njølstad I., Mathiesen E.B. et al. Inflammatory

biomarkers as risk factors for future atrial fibrillation. An eleven-year follow-up of 6315 men and women: the Tromsø study // Gend. Med.– 2012.– Vol. 9 (6).– P. 536–547.

16. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2220.

17. Sata N., Hamada N., Horinouchi T. et al. C-Reactive protein and atrial fibrillation. Is inflammation a consequence or a cause of atrial fibrillation? // Jpn. Heart J.– 2004.– Vol. 45.– P. 441–445.

18. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart. J.– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.

19. Yo C.H., Lee S.H., Chang S.S. et al. Value of high-sensitivity C-reactive protein assays in predicting atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis // Brit. Med. J. Open.– 2014.– Vol. 4 (2).

Надійшла 10.10.2017 р.

Предикторы возникновения рецидива аритмии после первого эпизода неклапанной фибрилляции предсердий при наблюдении в течение 6 месяцев

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

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

² *Киевский областной кардиологический диспансер*

³ *ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»*

Государственного управления делами, Киев

Цель работы – определить клинико-анамнестические характеристики и показатели структурно-функционального состояния миокарда, которые могут быть предикторами рецидива аритмии у пациентов с обратимыми эпизодами впервые диагностированной фибрилляции предсердий (ФП) при наблюдении в течение 6 месяцев.

Материал и методы. Среди 124 пациентов с впервые диагностированной ФП у 88 пациентов эпизод ФП завершился восстановлением синусового ритма. Для сравнения исходных клинико-анамнестических и инструментальных характеристик ретроспективно были сформированы группы пациентов с документированными рецидивами ФП (n=44) и без рецидивов (n=44). В указанных группах сравнивали частоту выявления факторов риска, сопутствующих заболеваний, лабораторные показатели, течение первого эпизода ФП, данные эхокардиографии, а также суточного мониторирования ЭКГ после восстановления синусового ритма. Для определения независимых предикторов рецидива ФП осуществляли многофакторный анализ.

Результаты. Рецидивирующее течение ФП ассоциировалось со старшим возрастом, а также большей частотой выявления некоторых сопутствующих заболеваний, в частности, сердечной недостаточности, гипертонической болезни и сахарного диабета, а также более выраженной гипертрофией левого желудочка. Наиболее значимыми предикторами рецидива аритмии после перенесенного первого эпизода ФП оказались количество баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc (≥ 2 по сравнению с 0: отношение шансов (ОШ) 3,135 (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,341–7,333); P=0,008) и уровень С-реактивного белка (≥ 6 по сравнению с < 6 мг/л: ОШ 3,041 (95 % ДИ 1,656–5,584), P<0,001).

Выводы. В течение 6 месяцев наблюдения рецидивы аритмии были зарегистрированы у 50 % пациентов с первым обратимым эпизодом ФП. Независимыми предикторами рецидивирующего течения ФП были наличие двух и более баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, а также уровень С-РБ ≥ 6 мг/л. Указанные аспекты должны учитываться при индивидуализированной оценке потребности в применении антиаритмических и антитромботических средств у пациентов с впервые диагностированной ФП после восстановления синусового ритма.

Ключевые слова: первый эпизод фибрилляции предсердий, течение, прогноз, предикторы.

Predictors of arrhythmia recurrence after the first episode of atrial fibrillation during 6-months follow-up

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

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

² *Kyiv Regional Cardiology Clinic, Ukraine*

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

The aim – to determine the clinical, anamnestic characteristics and indicators of the structural and functional state of the myocardium, which may predict arrhythmia recurrence in patients with reverse episode of the first-diagnosed atrial fibrillation (AF) during 6-months follow-up.

Material and methods. Among 124 patients with first diagnosed AF in 88 patients AF episode terminated with sinus rhythm restoration. In order to compare the baseline clinical, anamnestic and instrumental characteristics, groups of patients with (n=44) and without (n=44) documented recurrence of AF were formed retrospectively. In these groups, the frequency of detection of risk factors, concomitant diseases, laboratory parameters, the course of the first episode of AF, data on echocardiography, and daily ECG monitoring after recovery of sinus rhythm were compared. Multifactor analysis was performed to determine the independent predictors of AF relapse.

Results. The relapsing course of AF is associated with older age, higher incidence of certain concomitant diseases, in particular, heart failure, hypertension and diabetes, and more severe left ventricular hypertrophy. The most significant predictors of the occurrence of arrhythmia recurrence after the first episode of AF after the restoration of sinus rhythm were CHA₂DS₂-VASc score (≥ 2 versus 0: odds ratio (OR) 3.135 (95 % confidence intervals (CI) 1.341–7.333); P=0.008) and C-reactive protein level (≥ 6 mg/L versus < 6 mg/L: OR 3.041 (95 % CI 1.656–5.584) P<0.001).

Conclusions. During 6-months follow-up arrhythmia recurrence was registered in 50 % patients with first episode of AF. Independent predictors of the AF recurrence were CHA₂DS₂-VASc score two or more, as well as the CRP ≥ 6 mg/L. These aspects should be taken into account at individualized assessment of the need for antiarrhythmic and antithrombotic therapy in patients with first detected AF after restoration of sinus rhythm.

Key words: first episode of atrial fibrillation, flow, prognosis, predictors.

УДК 616.124.2-007.61+616.126.5-089

Регрес гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана

Н.В. Понич

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ
Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: аортальний стеноз, протезування аортального клапана, гіпертрофія лівого шлуночка, регрес, предиктори

Аортальний стеноз (АС) – найпоширеніша патологія клапанного апарату серця. Помірне або значне дегенеративне ураження аортального клапана (АК) виникає у кожної восьмої людини віком понад 75 років [2]. Багаторічне перевантаження тиском лівого шлуночка (ЛШ) через АС веде до концентричної гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) і зростання кінцеводіастолічного тиску, що є адаптаційною реакцією міокарда на стрес та спрямоване на зменшення напруги на стінки ЛШ [6, 9, 22]. Завдяки цьому серцевий викид та тиск наповнення ЛШ можуть залишатися на нормальному рівні досить тривалий час, незважаючи на високий внутрішньопорожнинний тиск. Це, в кінцевому підсумку, призводить до виникнення змін у позаклітинному колагеновому матриксі та зменшення міокардіального перфузійного тиску, що своєю чергою викликає субендокардіальну ішемію з подальшим розвитком апоптозу та фіброзу міокарда ЛШ [24].

Виникнення ГЛШ розглядається як компенсаторна відповідь на напругу стінки ЛШ у пацієнтів з АС. Утім при критичній ваді серця можуть з'являтися негативні наслідки ГЛШ, такі як ішемія, діастолічна дисфункція міокарда та погіршення його систолічної функції, пов'язані своєю чергою з несприятливими серцево-судинними виходами [7, 11]. Загалом, виражене збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) вважається незалежним предиктором збільшення серцево-судинної захворюваності та смертності [26]. Утім прогноз виживання пацієнтів з

ГЛШ, у тому числі після хірургічної корекції АС, може визначатися багатьма супутніми чинниками, такими як вік, стать, генетичні фактори, артеріальна гіпертензія (АГ) та наявність атеросклеротичних уражень вінцевих артерій (ВА) [10, 17]. Цікаво, що у 10–20 % хворих зі значним АС взагалі немає ГЛШ [5, 12]. У нещодавно проведеному дослідженні відсутність ГЛШ та нормальна його геометрія при значному АС зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) асоціювалися з нижчими показниками смертності, а протезування аортального клапана (ПАК) у цих пацієнтів було пов'язано з тривалим виживанням незалежно від ІММЛШ [3].

Після ПАК або транскатетерної імплантації АК у пацієнтів з вираженим АС переважно спостерігається регрес ГЛШ, який асоціюється зі зниженням ризику виникнення серцево-судинних подій [15, 25]. Останнє велике японське дослідження намагалося з'ясувати фактори, пов'язані з високим ІММЛШ, та його прогностичний вплив у пацієнтів із критичним АС [18]. Факторами, пов'язаними з високим ІММЛШ, виявилися жіноча стать, індекс маси тіла ≥ 22 кг/м², відсутність дисліпідемії, ФВЛШ < 50 %, максимальна швидкість потоку на АК ≥ 4 м/с, наявність регургітації на клапанах серця, АГ, анемія та кінцева стадія ниркової недостатності. Несприятливі наслідки збільшеного ІММЛШ були виявлені у пацієнтів з АС, які лікувалися консервативно, тоді як у пацієнтів, які перенесли ПАК, цього не спостерігалось.

Мета роботи – визначити предиктори регресу гіпертрофії лівого шлуночка в пацієнтів з критичним аортальним стенозом після протезування аортального клапана.

Матеріал і методи

В одноцентрове проспективне дослідження залучили 120 пацієнтів з АС, послідовно обстежених перед операцією ПАК. За період спостереження одна пацієнтка померла з невідомих причин (зі слів родичів) приблизно через 6 міс після оперативного втручання, тому в аналіз було залучено 119 пацієнтів. Серед них було 74 (62,2 %) чоловіки і 45 (37,8 %) жінок. Медіана віку становила 63 роки (від 39 до 79 років, нижній – верхній квартилі 56,5–72,0 року).

У 31 (26 %) пацієнта була стабільна стенокардія напруження II функціонального класу (ФК), 39 (32,8 %) – III ФК, у 1 (0,8 %) – IV ФК за класифікацією Канадського кардіоваскулярного товариства. У 10 (8,4 %) пацієнтів зафіксовано післяінфарктний кардіосклероз (перенесений інфаркт міокарда в терміни від 3 міс до 13 років). У 4 (3,36 %) хворих зареєстрували підвищення артеріального тиску 1-го ступеня, у 67 (56,3 %) – 2-го ступеня, у 11 (9,2 %) – 3-го ступеня за класифікацією Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2007). Ознаки хронічної серцевої недостатності (СН) виявили у всіх 119 пацієнтів, серед них у 87 (73,1 %) – IIA і 32 (26,9 %) – IIB стадії за класифікацією М.Д. Стражеска і В.Х. Василенка. Чотири (3,3 %) хворих перенесли раніше гостре порушення мозкового кровообігу, один хворий (0,8 %) – транзиторну ішемічну атаку (ТІА). Цукровий діабет 2-го типу діагностували у 16 (13,4 %) пацієнтів. Анамнестичні дані про ревматизм були наявні у 21 (17,6 %) пацієнта, двостулковий АК – у 14 (11,7 %). У 33 (27,7 %) обстежених зареєстрували фібриляцію передсердь. Медіана індексу маси тіла становила 156 (нижній – верхній квартилі 130,5–192,0) кг/м², рівня загального холестерину – 5,1 ммоль/л (4,3–5,9) ммоль/л, креатиніну – 97,5 мкмоль/л (86–119,2) мкмоль/л, калію – 4,4 (4,0–4,8) ммоль/л.

У дослідження не залучали пацієнтів з аортальною та мітральною недостатністю помірного та тяжкого ступеня. Також критеріями незалучення були стани, які унеможлилювали операцію ПАК, зокрема кальцинована («порцелянова») аорта, печінкова недостатність, порушення мозкового кровообігу давністю менше трьох місяців,

тяжкі енцефалопатії або психічні розлади, супутні онкологічні захворювання, відмова пацієнта від оперативного втручання.

Усім пацієнтам до операції здійснили комплексне клініко-лабораторне та інструментальне дослідження, яке обов'язково передбачало трансторакальну ехокардіографію (ТТЕ) і коронарентрикулографію. ТТЕ виконували на ультразвуковому сканері iE33 (Philips, США) з ЕКГ-синхронізацією, використовуючи фазований трансдюсер P4-2 з частотою 2–4 МГц. При ТТЕ за допомогою В-режиму, з використанням загальноприйнятих позицій та підходів досліджували показники структури і функції міокарда. Зокрема, з лівої парастернальної позиції по довгій осі вимірювали діаметр лівого передсердя, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ з подальшим розрахунком маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) за кубічною формулою R.V. Devereux; з чотирикамерної позиції визначали об'єм лівого передсердя (ОЛП) та кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ, ФВЛШ за методом дисків (Simpson) [13]. Медіана ФВЛШ становила 40 % (від 12 до 79 %, нижній – верхній квартилі 26–61 %). Визначали індекси КДО, КСО ЛШ, ОЛП і ММЛШ (ІКДО, ІКСО ЛШ, ІОЛП, ІММЛШ відповідно) з розрахунку на площу поверхні тіла.

Щоб оцінити систолічну та діастолічну функції ЛШ, з допомогою імпульсно-хвильової доплерографії з чотирикамерної позиції визначали максимальну швидкість ранньодіастолічного мітрального кровоплину (амплітуду хвилі Е), передсердної систоли (амплітуду хвилі А) та їх відношення (Е/А), час сповільнення потоку ранньодіастолічного наповнення ЛШ (DT), тривалість періоду ізовольюмічного розслаблення (IVRT), індекс функції міокарда ЛШ (індекс Tei) – співвідношення суми періодів ізовольюмічного скорочення (IVCT) і розслаблення (IVRT) до тривалості періоду вигнання з ЛШ [13, 23]. Також під час ТТЕ у режимі імпульсно-хвильової тканинної доплерографії з чотирикамерної позиції визначали систолічну (хвиля s) та ранньодіастолічну (хвиля e') швидкості руху септальної та латеральної частин кільця мітрального клапана (МК) з наступним вирахуванням середнього співвідношення Е/е' [19, 23]. Визначали такі типи діастолічної дисфункції ЛШ: I тип (порушення розслаблення) – у 40 (33,6 %), II тип (псевдонорма-

лізація) – у 40 (33,6 %), III тип (рестриктивне наповнення ЛШ) – у 24 (20,1 %) пацієнтів.

У М-режимі з чотирикамерної позиції оцінювали систолічну екскурсію латерального відділу кільця МК (MAPSE) [16]. Під час ТТЕ морфофункціональний стан АК досліджували з таких позицій: ліва парастернальна по короткій осі на рівні АК, ліва парастернальна по довгій осі, апікальна п'ятикамерна, субкостальна по короткій осі на рівні АК. У В-режимі досліджували рухливість, кількість стулок, ступінь їх кальцинозу. Згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського ехокардіографічного товариства виконували кількісну оцінку тяжкості АС [4, 21]. Виразений АС, який є показанням для операції ПАК, діагностували за такими критеріями: площа аортального отвору (ПАО) < 1,0 см², індекс ПАО < 0,6 см²/м², середній градієнт тиску на АК ≥ 40 мм рт. ст., швидкість кровотоку ≥ 4 м/с. Критичний АС із середнім градієнтом тиску > 40 мм рт. ст. спостерігали у 110 пацієнтів (92,4 %), тоді як низькопоточковий, низькоградієнтний АС із середнім градієнтом тиску на АК < 40 мм рт. ст. (low-flow, low-gradient aortic stenosis) [4, 21] на тлі зниженої ФВЛШ виявлено у 9 (7,6 %) пацієнтів. У 103 (86,5 %) хворих зареєстровано супутню недостатність АК 1-го ступеня, у 116 (97,5 %) – недостатність МК 1-го ступеня. У 87 (73,1 %) пацієнтів спостерігали невелику, у двох (1,68 %) – помірну недостатність тристулкового клапана (ТК).

Коронарографію та вентрикулографію здійснювали з допомогою двопланової рентгенівської ангиографічної системи з плоскими детекторами Axiom Artis dBC (Siemens, Німеччина). Серед всіх обстежених у 14 (11,7 %) пацієнтів було виявлено гемодинамічно значуще ураження однієї субепікардіальної ВА, у 16 (13,4 %) – двох, у 26 (21,8 %) – трьох і більше ВА.

В індивідуальні реєстраційні карти заносили анамнестичні дані, інформацію про супутні хвороби, результати лабораторних досліджень, дані ЕКГ, трансторакальної ехокардіографії, коронаровентрикулографії.

ПАК здійснювали в умовах штучного кровообігу. Пацієнтам переважно імплантували механічний протез St. Jude, у 10 випадках – біологічний протез Edwards Perimount. У 40 пацієнтів ПАК поєднувалося з аортокоронарним шунтуванням, у двох випадках проведено стентування ВА. Шістьом пацієнтам зроблено пластику ТК за de Vega з приводу супутньої недостатності ТК.

Медіана тривалості інтраопераційного перетискання аорти становила 63 (квартилі 50–81) хв, штучного кровообігу – 99 (77,0–122,5) хв. Летальність під час оперативного втручання та перебування пацієнта в клініці після операції становила 0 %.

Проспективне обстеження у всіх пацієнтів тривало протягом 6–12 міс після ПАК. Через 6–12 міс після оперативного втручання всім пацієнтам виконували повторну ТТЕ за стандартним протоколом. Функцію протеза оцінювали згідно з рекомендаціями Американського ехокардіографічного товариства та Європейського ехокардіографічного товариства [27]. В однієї пацієнтки сталося порушення мозкового кровообігу через 3 міс після операції ПАК. У 26 обстежуваних виявили парапротезну недостатність 1-го ступеня (21,8 %).

У доопераційний період медіана ІММЛШ становила 156 (квартилі 130,5–192) г/м², через 6–12 міс – 109 (95–121) г/м². Медіана відносного зниження ІММЛШ становила 32,31 (квартилі 23–40) %. У 8 (5,8 %) пацієнтів спостерігали зменшення ІММЛШ до 10 %, у 12 (10,92 %) – на 11–20 %, у 32 (26,05 %) – на 21–30 %, у 37 (31,09 %) – на 31–40 %, у 18 (15,13 %) – на 41–50 % та у 12 (10,92 %) – на 51–63 % (рисунки).

Залежно від динаміки ІММЛШ через 6–12 міс після операції ПАК усіх пацієнтів ретроспективно поділили на дві чисельно зіставні групи: у 52 (43,7 %) пацієнтів відносне зменшення показника ІММЛШ після операції становило

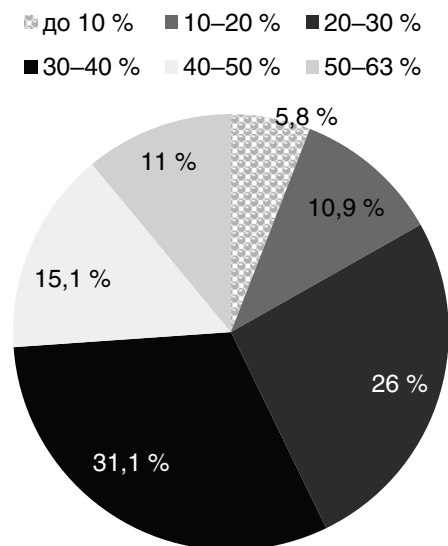


Рисунок. Відносне зниження показника ІММЛШ (Δ, у % від початкового) через 6–12 місяців після протезування аортального клапана.

від 0 до 30 % порівняно з початковим значенням, а в 67 (56,3 %) – більше 30 % (максимально – на 63 %).

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0 (StatSoft, США, 1998). Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності (згідно з критерієм Шапіро – Вілка), то їх описували за медіаною (нижній – верхній квантилі), а міжгрупове порівняння їх і рангових показників проводили з допомогою критерію Манна – Уїтні. Частоту якісних характеристик порівнювали з допомогою точного критерію Фішера для таблиць 2×2 і критерію χ^2 для більших таблиць. Багатофакторний аналіз проводили методом множинної регресії в разі параметричного характеру залежної змінної (Δ ІММЛШ) та шляхом дискримінантного аналізу щодо прогнозу належності до груп зі зменшенням ІММЛШ до 30 % від початкового і більше. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

З допомогою визначення діагностичних коефіцієнтів за методом Вальда – Гублера – Генкіна було встановлено порогові точки для параметричних предикторів вираженості динаміки ІММЛШ, перевищення яких найбільш точно прогнозувало виражену динаміку маси міокарда. Відношення шансів (ВШ) вираженої динаміки ІММЛШ і 95 % довірчий інтервал для нього розраховували з допомогою програми NCSS-PASS.

Результати та їх обговорення

При передопераційному обстеженні між порівнюваними групами не виявлено статистично значущих відмінностей щодо демографічних, антропометричних та основних лабораторних показників (табл. 1).

Пацієнти з меншою динамікою ІММЛШ відрізнялися більшою частотою супутньої АГ, стенокардії напруження та більшою кількістю гемодинамічно значущих стенозів ВА (табл. 2). Водночас порівнювані групи суттєво не відрізнялися за вихідними ознаками СН, наявністю перенесеного інфаркту міокарда, судинних хвороб, ревматизму в анамнезі, випадків цукрового діабету, легеневої гіпертензії, наявності двостулкового АК, типу діастолічної дисфункції ЛШ.

При порівнянні структурно-функціональних особливостей міокарда в пацієнтів з більшою динамікою ІММЛШ більшими виявилися вихідні

Таблиця 1

Вік, вихідні антропометричні та лабораторні показники у групах пацієнтів залежно від зниження ІММЛШ від початкового значення

Показник	Зниження ІММЛШ на 0–30 % (n=52)	Зниження ІММЛШ на > 30 % (n=67)
Вік, роки	65 (57–74)	61 (56–70)
Зріст, см	170 (164–176)	170 (164–176)
Маса тіла, кг	85 (75–95)	80 (72–91)
Індекс маси тіла, кг/м ²	28,7 (25,3–33)	27,2 (24,4–31,6)
Гемоглобін, г/дл	105 (93,5–110)	101 (94–112)
Креатинін, мкмоль/л	95,8 (81–106)	100 (90–120)
ШКФ за MDRD, мл/(хв · 1,73 м ²)	67 (51–74)	59 (50–72)
Білірубін, мкмоль/л	23,1 (13,3–33,9)	25,5 (14,9–38)
Калій, ммоль/л	4,5 (4,1–4,8)	4,4 (4,0–4,8)
Загальний холестерин, ммоль/л	5,0 (4,4–5,8)	5,1 (4,3–5,9)

Примітка. Різниця між групами за всіма показниками статистично не значуща ($P > 0,05$, критерій Манна – Уїтні). ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

кінцеводіастолічний та кінцевосистолічний розміри і об'єми ЛШ (табл. 3). Група пацієнтів з більшим регресом ГЛШ характеризувалася більшим ОЛП, більшим ІММЛШ, нижчим вихідним рівнем ФВЛШ, вищим індексом Теі, нижчими показниками MAPSE та систолічної хвилі s. Крім того, в цих пацієнтів спостерігали більшу тривалість коригованого інтервалу QT (QTc).

Наступним етапом дослідження став аналіз факторів, які асоціювалися з вираженістю зменшення ІММЛШ, яке своєю чергою є чутливим відображенням зворотного ремоделювання камер серця після операції ПАК. З цією метою спочатку виокремили клінічні, електро- та ехокардіографічні показники, для яких було встановлено значущий кореляційний зв'язок з відносним зниженням ІММЛШ через 6–12 місяців після ПАК. Здійснено багатофакторний аналіз методом множинної регресії (покроковий варіант forward stepwise), де залежною змінною є відносна Δ ІММЛШ у її неперервному варіанті (не групована). У кінцеву модель увійшло 6 характеристик, з них 3 – зі значенням P, нижчим за поріг значущості. Така модель описує 76,2 % дисперсії Δ ІММЛШ (табл. 4).

Для групованої Δ ІММЛШ було здійснено дискримінантний аналіз предикторів (покроковий варіант forward stepwise; табл. 5). До кінцевої

Таблиця 2

Співвідношення статей і супутні хвороби у групах пацієнтів залежно від зниження ІММЛШ від початкового значення

Показник		Зниження ІММЛШ на 0–30 % (n=52)	Зниження ІММЛШ на > 30 % (n=67)	P
Чоловіки		30 (57,69 %)	44 (65,67 %)	0,24
Жінки		22 (42,31 %)	23 (34,33 %)	
СН	I стадії	0	0	0,42
	IIA стадії	39 (75 %)	48 (71,64 %)	
	IIB стадії	13 (25 %)	19 (28,36 %)	
	III стадії	0	0	
ФК СН за NYHA	I	0	1 (1,49 %)	0,63
	II	34 (65,38 %)	41 (61,19 %)	
	III	18 (34,62 %)	25 (37,31 %)	
	IV	0	0	
Не було ІМ		46 (88,46 %)	62 (92,54 %)	0,32
Перенесений ІМ	Із зубцем Q	6 (11,54 %)	5 (7,46 %)	
	Без зубця Q	0	0	
Стенокардія напруження	Немає	15 (28,85 %)	33 (49,25 %)	0,004
	II ФК	12 (23,08 %)	19 (28,36 %)	
	III ФК	24 (46,15 %)	15 (22,39 %)	
	IV ФК	1 (1,92 %)	0	
АГ	Немає	12 (23,08 %)	23 (34,33 %)	0,02
	I стадії	2 (3,85 %)	3 (4,48 %)	
	II стадії	26 (50 %)	38 (56,72 %)	
	III стадії	12 (23,08 %)	3 (4,48 %)	
Ураження периферичних судин	Є	46 (88,46 %)	52 (77,61 %)	0,09
	Немає	6 (11,54 %)	15 (22,39 %)	
ТІА	Є	0	1 (1,49 %)	0,56
	Немає	52 (100 %)	66 (98,51 %)	
Інсульт	Був	1 (3,85 %)	3 (4,48 %)	0,61
	Не було	50 (96,15 %)	64 (95,52 %)	
Цукровий діабет	Є	9 (17,31 %)	7 (10,45 %)	0,2
	Немає	43 (82,69 %)	60 (89,55 %)	
Легенева гіпертензія	Є	49 (94,23 %)	66 (98,51 %)	0,22
	Немає	3 (5,77 %)	1 (1,49 %)	
Двостулковий АК	Є	5 (9,62 %)	9 (13,43 %)	0,36
	Немає	42 (90,38 %)	58 (86,57 %)	
Ревмокардит	Був	6 (11,54 %)	15 (22,39 %)	0,09
	Не було	46 (88,46 %)	52 (77,61 %)	
Недостатність МК	Немає	3 (5,77 %)	0	0,08
	1-го ступеня	49 (94,23 %)	67 (100 %)	
Недостатність ТК	Немає	14(26,92 %)	16 (23,88 %)	0,43
	1-го ступеня	38 (73,08 %)	49 (73,13 %)	
	2-го ступеня	0	2 (4,17 %)	
Діастолічна дисфункція	I тип	20 (44,44 %)	20 (33,8 %)	0,52
	II тип	15 (33,33 %)	25 (42,37 %)	
	III тип	10(22,22 %)	14 (23,73 %)	
Аортальна регургітація	Не було	9 (17,31 %)	7 (10,45 %)	0,2
	I ступінь	43 (82,69 %)	60 (89,55 %)	
Кількість гемодинамічно значущих стенозів ВА	Немає	20 (38,46 %)	43 (64,18 %)	0,004
	1 артерія	7 (13,46 %)	7 (10,45 %)	
	2 артерії	6 (11,54 %)	10 (14,93 %)	
	3 і більше артерій	19 (36,54 %)	7 (10,45 %)	

Таблиця 3

Вихідні дані електро- й ехокардіографічного обстеження у групах пацієнтів залежно від зниження ІММЛШ від початкового значення

Показник	Зниження ІММЛШ на 0–30 % (n=52)	Зниження ІММЛШ на > 30 % (n=67)	P
Електрокардіографія			
Тривалість зубця Р	0,1 (0,1–0,1)	0,1 (0,1–0,1)	0,73
Амплітуда зубця Р	0,02 (0,02–0,03)	0,02 (0,02–0,03)	0,51
PQ	0,18 (0,16–0,2)	0,17 (0,16–0,19)	0,22
QRS	0,1 (0,1–0,1)	0,1 (0,1–0,1)	0,12
QTc	0,42 (0,41–0,44)	0,44 (0,42–0,46)	0,004
ЧСС за 1 хв	74 (65–85)	75 (67–88)	0,5
Ехокардіографія			
КДО ЛШ, мл	114,5 (92–152)	156 (123–179)	<0,0001
КСО ЛШ, мл	48,5 (35–108)	96 (61–127)	0,0001
ФВЛШ, %	57,5 (29–63)	35 (25–51)	0,014
ІКДО ЛШ, мл/м ²	59,5 (50–73)	76 (67–91)	<0,0001
ІКСО ЛШ, мл/м ²	25 (18–54)	50 (32–64)	<0,0001
ОЛП, мл	80 (70–107)	94 (77–128)	0,016
ЮЛП, мл/м ²	41,5 (35,5–53)	49 (41–65)	0,0051
ТМШП, мм	1,3 (1,2–1,4)	1,4 (1,2–1,5)	0,055
ТЗСЛШ, мм	1,2 (1,2–1,3)	1,3 (1,2–1,5)	0,0013
ІММЛШ, г/м ²	135 (118–156)	185 (150–214)	<0,0001
Δр пік. АК, мм рт. ст.	98 (77–118)	95 (76–114)	0,77
Δр сер. АК, мм рт. ст.	60 (47–75)	60 (45–71)	0,89
Індекс ПАО	0,37 (0,3–0,45)	0,35 (0,27–0,43)	0,39
Е/А	1,2 (0,8–2,2)	1,6 (0,8–2,2)	0,4
DT, мс	194 (165–264)	183 (151–255)	0,55
IVRT, мс	92 (71–106)	85 (69–106)	0,21
Е, см/с	88,5 (66–103)	91 (72–109)	0,31
А, см/с	77 (47–95)	65 (44–94)	0,56
Е', см/с	4,9 (4,2–6,0)	4,7 (4,1–5,5)	0,27
Е/Е'	16,3 (14–20,5)	18 (15–21)	0,07
СТЛА, мм рт. ст.	49 (40–60)	51 (43–65)	0,38
MAPSE, мм	8 (6,6–8,7)	7,1 (6,3–8)	0,027
Хвиля S медіальна, см/с	4,8 (3,6–5,4)	3,6 (3,4–4,8)	0,009
Хвиля S латеральна, см/с	6,5 (4,9–7,4)	5,1 (4,6–6,6)	0,006
Індекс Tei	0,51 (0,41–0,66)	0,59 (0,49–0,72)	0,028

Примітка. СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

моделі увійшло 5 предикторів; решта показників не поліпшували точність моделі. Точність передбачення групи зі слабкою динамікою ІММЛШ становила 73,3 %, з вираженою – 79,7 %, загальна точність моделі – 76,9 %.

Для параметричних предикторів були визначені порогові значення, перевищення яких дозволяло передбачати виражений регрес ГЛШ (табл. 6). Отже, QTc > 0,45 асоціювався зі збільшенням у 4,4 рази ймовірності вираженої динаміки ІММЛШ. Доопераційний ІКДО > 70 мл/м² та ІММЛШ > 160 г/м² майже у 7 разів збільшували

шанси вираженого регресу ГЛШ після ПАК, тоді як ФВЛШ < 60 % та ЮЛП > 40 мл/м² – майже в 3 рази. Іншими факторами на користь більш вираженого зниження ІММЛШ після ПАК були стенокардія напруження 0–II ФК (порівняно з III–IV ФК), АГ 0–II стадії (порівняно з III стадією), а також мінімальна мітральна регургітація (порівняно з її відсутністю) і гемодинамічно значущі стенози менше ніж трьох ВА (порівняно зі стенозами трьох і більше судин).

На підставі діагностичних коефіцієнтів за Вальдом – Гублером – Генкіним можна провести

Таблиця 4

Клінічні характеристики, асоційовані зі зниженням ІММЛШ після протезування аортального клапана (багатофакторний аналіз методом множинної регресії)

Показник	β	Стандартна похибка β	B	Стандартна похибка B	t (97)	P
Незалежний член			0,5667	0,1841	3,0775	0,0027
ІММЛШ ¹	-0,7314	0,0844	-0,0021	0,0002	-8,6616	<0,0001
Гемодинамічно значущі стенози ВА	0,1360	0,0690	0,0147	0,0074	1,9714	0,0515
ФВЛШ ¹	-0,2627	0,0907	-0,0020	0,0007	-2,8977	0,0046
QTc ¹	-0,1927	0,0747	-0,9521	0,3690	-2,5804	0,0114
Мітральна регургітація ¹	-0,1219	0,0682	-0,0835	0,0468	-1,7862	0,0772
Стадія АГ ¹	0,1130	0,0702	0,0142	0,0088	1,6109	0,1105

Примітка. ¹ До операції.

Таблиця 5

Вихідні клінічні характеристики, асоційовані зі зниженням ІММЛШ після протезування аортального клапана (дискримінантний аналіз)

Показник	λ Wilks	Часткова λ	F (1,98)	P
ІММЛШ	0,8074	0,8188	21,6898	<0,001
Гемодинамічно значущі стенози ВА	0,7018	0,9421	6,0270	0,016
Мітральна регургітація	0,6795	0,9730	2,7183	0,1024
QTc	0,6857	0,9641	3,6487	0,0590
ФВЛШ	0,6773	0,9761	2,4034	0,12429

Таблиця 6

Порогові значення факторів, асоційованих зі зменшенням ІММЛШ більш ніж на 30 % від початкового значення

Показник		Зниження ІММЛШ на 0–30 % (n=52)	Зниження ІММЛШ на > 30 % (n=67)	Бали	P	ВШ (95 % ДІ)
QTc	> 0,45	44	18	-2,5	0,0005	4,4 (1,87–9,74)
	0,42–0,45	15	27	3,5		
ФВЛШ	< 60 %	54	32	-1	0,0246	2,6 (1,13–5,74)
	> 60 %	13	20	3		
ІММЛШ	> 160 г/м ²	45	12	-4,5	<0,0001	6,92 (2,91–14,74)
	≤ 160 г/м ²	22	40	3,5		
ЮЛП	> 40 л/м ²	51	27	-1,5	0,0069	2,95 (1,34–6,27)
	≤ 40 л/м ²	16	25	3		
ІҚДО	> 70 мл/м ²	48	14	-4	<0,0001	6,86 (2,97–14,71)
	≤ 70 мл/м ²	19	38	4		
Стенокардія напруження	0–II ФК	52	27	-1,5	0,00372	3,21 (1,44–6,86)
	III–IV ФК	15	25	3,5		
Стадія АГ	0–II	64	40	-1	0,004	6,4 (1,63–19,83)
	III	3	12	7		
Мітральна регургітація	1-го ступеня	67	48	-0,5	0,034	12,53 (0,66–238,11)
	0	0	4	3		
Кількість гемодинамічно значущих стенозів ВА	< 3	60	33	-1,5	0,0008	4,94 (1,83–12,04)
	3 і більше	7	19	5,5		

багатофакторне прогнозування вираженої динаміки ІММЛШ. Сума коефіцієнтів < 10 свідчить про високу ймовірність вираженої динаміки, а > 10 – про низьку ймовірність. Діапазон між 10 і 10 становить умовно «сіру» зону. Якщо ж поріг ставити по 0 балів, то точність передбачення вираженої динаміки ІММЛШ становить 80,77 %, а слабо вираженої – 73,13 %. Якщо обмежитися лише 5 незалежними предикторами (вихідний ІММЛШ, наявність гемодинамічно значущих стенозів ВА, мітральна регургітація, QTc і ФВЛШ до операції), ці показники становили відповідно 76,9 і 65,7 %.

Проведене дослідження ставило за мету визначити фактори, які дозволяють передбачати найбільш виражене зменшення ІММЛШ у пацієнтів з АС після операції ПАК. Вираженість зменшення ІММЛШ є одним з найважливіших індикаторів довготривалого ефекту ПАК у пацієнтів з критичним АС. Очевидно, від ступеня вираження регресу ГЛШ може залежати подальший перебіг захворювання і прогноз виживання пацієнтів після ПАК. Отримані результати свідчать, що у всіх відібраних для операції пацієнтів спостерігалося зменшення ІММЛШ, але ступінь вираження зменшення ІММЛШ мав досить широкі межі.

У раніше проведених дослідженнях оцінювали показники, які асоціюються з вираженою ГЛШ у пацієнтів з критичним АС, а також можливі предиктори регресу ГЛШ у післяопераційний період [8, 18, 25]. Швидкість та ступінь зменшення маси ЛШ у пацієнтів з АС після ПАК залежали в цих дослідженнях від низки факторів: вихідної ММЛШ, типу і розміру імплантованого протеза, ступеня міокардіального фіброзу, наявності супутньої АГ та ішемічної хвороби серця [14]. Швидкий регрес ГЛШ асоціювався зі зменшенням розмірів ЛШ [1]. У нещодавно опублікованому подібному ретроспективному одноцентровому дослідженні за участю 183 пацієнтів, що перенесли хірургічне або транскатетерне ПАК, пацієнти з цукровим діабетом мали гірші результати щодо динаміки ІММЛШ, порівняно з пацієнтами без діабету (зниження на 22,2 проти 39,1 г/м²; $P=0,008$) [20].

Певні обмеження нашого дослідження визначаються його ретроспективним характером, незалученням пацієнтів з іншими вадами серця, в тому числі з помірною або вираженою недостатністю АК, коротким періодом спостереження, враховуючи відносно повільний процес регресу ГЛШ [8]. Утім послідовний відбір пацієн-

тів у дослідження дозволяє зробити висновок про сприятливу динаміку ММЛШ уже через короткий термін після ПАК.

Висновки

Пацієнти з більшою динамікою маси міокарда лівого шлуночка відрізнялися меншою частотою супутніх захворювань та більшими вихідними змінами структурно-функціонального стану лівого шлуночка. Предикторами більш вираженого регресу гіпертрофії лівого шлуночка виявилися вихідний індекс маси міокарда лівого шлуночка, фракція викиду лівого шлуночка, мітральна регургітація, тривалість коригованого інтервалу QT, а також відсутність супутнього багатосудинного ураження вінцевих артерій. А це, своєю чергою, свідчить про доцільність виконання протезування аортального клапана у пацієнтів з критичним аортальним стенозом, навіть зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, для кардіохірургічного втручання за умов урахування встановлених порогових значень показників, асоційованих з найбільшим регресом гіпертрофії лівого шлуночка.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Ali A., Patel A., Ali Z. et al. Enhanced left ventricular mass regression after aortic valve replacement in patients with aortic stenosis is associated with improved long-term survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2011.– Vol. 142.– P. 285–291.
2. Badiani S., Zalen J., Treibel Tetal. Aortic stenosis, a left ventricular disease: insights from advanced imaging // Curr. Cardiol. Rep.– 2016.– Vol. 18.– P. 80.
3. Barasch E., Kahn J., Petillo F. et al. Absence of left ventricular hypertrophy in severe isolated aortic stenosis and preserved left ventricular systolic function // J. Heart Valve Dis.– 2014.– Vol. 23 (1).– P. 1–8.
4. Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. EAE/ASE recommendations of echocardiographic assessment of aortic stenosis: a focused update from the European Association of Cardiovascular Imaging and American Society of Echocardiology // Eur. Heart J. Cardiovascular Imaging.– 2017.– Vol. 18 (3).– P. 254–275.
5. Canterin-Antonini F., Huang G., Cervesato E. et al. Symptomatic aortic stenosis. Does systemic hypertension play a role? // Hypertension.– 2003.– Vol. 41.– P. 1268–1272.
6. Chambers J. The left ventricle in aortic stenosis: evidence for the use of ACE inhibitors // Heart.– 2006.– Vol. 92 (3).– P. 420–423.
7. Cioffi G., Faggiano P., Vizzardi E. et al. Prognostic effect of inappropriately high left ventricular mass in asymptomatic severe aortic stenosis // Heart.– 2011.– Vol. 97.– P. 301–307.
8. Concistrè G., Miceli A., Marchi F. et al. Regression of left ventricular mass after implantation of the sutureless 3f enable aortic bioprosthesis // Tex Heart Inst. J.– 2015.– Vol. 42 (2).– P. 117–123.

9. Delgado V., Ng C.T.A. Assessment of left ventricular systolic function in aortic stenosis and prognostic implications // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2012.– Vol. 13 (10).– P. 805–808.
10. Duncan A.I., Lowe B.S., Garcia M.J. et al. Influence of concentric left ventricular remodeling on early mortality after aortic valve replacement // Ann. Thorac. Surg.– 2008.– Vol. 85.– P. 2030–2039.
11. Gerdtts E., Rosseb A.B., Pedersen T.R. et al. Relation of left ventricular mass to prognosis in initially asymptomatic mild to moderate aortic valve Stenosis // Circ. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 8.
12. Kupari M., Turto H., Lommi J. Left ventricular hypertrophy in aortic valve stenosis: preventive or promotive of systolic dysfunction and heart failure? // Eur. Heart J.– 2005.– 26.– P. 1790–1796.
13. Lang R., Badano L., Mor-Avi V et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28.– P. 1–39.
14. Lim E., Ali A., Theodorou P. et al. Longitudinal study of the profile and predictors of left ventricular mass regression after stressless aortic valve replacement // Ann. Thorac. Surg.– 2008.– Vol. 85.– P. 2026–2029.
15. Lindman B.R., Stewart W.J., Pibarot P. et al. Early regression of severe left ventricular hypertrophy after transcatheter aortic valve replacement is associated with decreased hospitalizations // JACC Cardiovasc. Interv.– 2014.– Vol. 7.– P. 662–673.
16. Matos J., Kronzon I., Panagopoulos G. et al. Mitral annular plane systolic excursion as a surrogate for left ventricular ejection fraction // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2012.– Vol. 25 (9).– P. 969–974.
17. Mihaljevic T., Nowicki E.R., Rajeswaran J. et al. Survival after valve replacement for aortic stenosis: implications for decision making // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2008.– Vol. 135.– P. 1270–1278.
18. Minamino-Muta E., Kato T., Morimoto T. et al. Impact of the left ventricular mass index on the outcomes of severe aortic stenosis // Heart.– 2017.– Vol. 1.– P. 1–8.
19. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22.– P. 107–133.
20. Nakamura T., Toda K., Kuratani T. et al. Diabetes mellitus impairs left ventricular mass regression after surgical or transcatheter aortic valve replacement for severe aortic stenosis // Heart, Lung and Circulation.– 2016.– Vol. 2.– P. 68–74.
21. Nishimura R.A., Otto C.M., Bonow R.O. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2014.– Vol. 129.– P. 1–96.
22. Ozkan A., Kapadia S., Tuzcu M. et al. Assessment of left ventricular function in aortic stenosis // Nat. Rev. Cardiol.– 2011.– Vol. 8.– P. 494–501.
23. Quinones M., Otto C., Stoddard M. et al. Recommendations for Quantification of Doppler Echocardiography: A Report From the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2002.– Vol. 15.– P. 167–184.
24. Steadman C.D., Jerosch-Herold M., Grundy B. et al. Determinants and functional significance of myocardial perfusion reserve in severe aortic stenosis // JACC. Cardiovasc. Imaging.– 2012.– Vol. 5.– P. 182–189.
25. Une D., Mesana L., Chan V. et al. Clinical impact of changes in left ventricular function after aortic valve replacement: analysis from 3112 patients // Circulation.– 2015.– Vol. 132.– P. 741–747.
26. Verdecchia P., Porcellati C., Reboldi G. et al. Left ventricular hypertrophy as an independent predictor of acute cerebrovascular events in essential hypertension // Circulation.– 2001.– Vol. 104.– P. 2039–2044.
27. Zoghbi W., Chair J., Dumesnil J. et al. Recommendations for Evaluation of Prosthetic Valves with Echocardiography and Doppler Ultrasound: A Report From the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Task Force on Prosthetic Valves, Developed in Conjunction With the American College of Cardiology Cardiovascular Imaging Committee // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22.– P. 975–1014.

Надійшла 30.09.2017 р.

Регресс гипертрофии левого желудочка у пациентов с критическим аортальным стенозом после протезирования аортального клапана

Н.В. Понич

ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

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

Цель работы – определить предикторы регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с критическим аортальным стенозом (АС) после протезирования аортального клапана (ПАК).

Материал и методы. В одноцентровом исследовании проанализированы результаты проспективного наблюдения, проведенного у 119 пациентов с АС, последовательно обследованных до и через 6–12 месяцев после операции ПАК. Среди них было 74 (62,2 %) мужчины и 45 (37,8 %) женщин, медиана возраста – 63 года (квартили 56,5–72,0 года). Всем пациентам до операции провели клиническое, лабораторное и инструментальное исследование, в том числе трансторакальную эхокардиографию и коронарорентрикулографию. В зависимости от динамики индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) через 6–12 месяцев после ПАК всех пациентов ретроспективно разделили на две группы: у 52 (43,7 %) пациентов относительное уменьшение показателя ИММЛЖ после операции составило от 0 до 30 %, а у 67 (56,3 %) – более 30 % (максимально – на 63 %).

Результаты. Медиана относительного снижения ИММЛЖ через 6–12 месяцев после ПАК составила 32,31 % (квартили 23–40 %). Пациенты с меньшей динамикой ИММЛЖ отличались более частым выявлением сопутствующей артериальной гипертензии, стенокардии напряжения и большим количеством гемодинамически значимых стенозов венечных артерий. Группа пациентов с большим регрессом ГЛЖ, характеризовалась боль-

шим объемом левого предсердия, большим ИММЛЖ, меньшей исходной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ), более высоким индексом Tei, низкими показателями MAPSE и систолической волны s, большей продолжительностью скорректированного интервала QT. По данным многофакторного анализа, предикторами более выраженного регресса ГЛЖ оказались исходные ИММЛЖ, ФВЛЖ, митральная регургитация, продолжительность скорректированного интервала QT, а также отсутствие сопутствующего многососудистого поражения венечных артерий. Точность предсказания группы со слабой динамикой ИММЛЖ составила 73,3 %, с выраженной – 79,7 %, общая точность модели – 76,9 %.

Выводы. Выраженность уменьшения ИММ ЛЖ является одним из важнейших индикаторов длительного эффекта ПАК у пациентов с критическим АС. Исходные ИММЛЖ, ФВЛЖ, митральная регургитация, продолжительность скорректированного интервала QT и отсутствие сопутствующего многососудистого поражения венечных артерий являются независимыми предикторами более выраженной динамики ИММЛЖ после ПАК через 6–12 месяцев.

Ключевые слова: аортальный стеноз, протезирование аортального клапана, гипертрофия левого желудочка, регресс, предикторы.

Regression of left ventricle hypertrophy in patients with critical aortic stenosis after aortic valve replacement

N.V. Ponych

Heart Institute of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the predictors of regression of left ventricular hypertrophy (LVH) in patients with critical aortic stenosis (AS) after aortic valve replacement (AVR).

Material and methods. In one-center study, the results of a prospective observation in 119 patients with AS sequentially examined before and 6–12 months after the AVR surgery were analyzed. Among them were 74 (62.2 %) men and 45 (37.8 %) women, median age 63 years (quartiles 56.5–72.0 years). All patients underwent clinical, laboratory and instrumental studies before the operation, including transthoracic echocardiography (TTE) and coronary angiography. Depending on the changes of the left ventricular myocardial mass index (IMM LV) 6–12 months after AVR, all patients were retrospectively divided into two groups: in 52 (43.7 %) patients, the relative decrease in the IMM LV was from 0 to 30 %, and in 67 (56.3 %) – more than 30 % (maximum – 63 %).

Results. Median relative decrease of IMM LV after AVR after 6–12 months was 32.31 % (quartiles 23–40 %). Patients with less dynamics of IMM LV were characterized by a greater frequency of concomitant hypertension, angina pectoris and a large number of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries. The group of patients with large LVH regression was characterized by larger volume of the left atrium, larger IMM LV, lower initial left ventricular ejection fraction (LVEF), higher Tei index, lower MAPSE and systolic wave s, longer corrected QT interval. According to the multivariate analysis, the predictors of more severe LVH regression were the initial IMM LV, LVEF, mitral regurgitation, the duration of the corrected QT interval, and the absence of concomitant multivessel lesions of the coronary arteries. The accuracy of the prediction of the group with weaker dynamics of the IMM LV was 73.3 %, with a pronounced LVH regression – 79.7 %, the overall accuracy of the model was 76.9 %.

Conclusions. The severity of the IMM LV decrease is one of the most important indicators of the long-term effect of AVR in patients with critical AS. Output LVM, LVEF, mitral regurgitation, the duration of the corrected QT interval, and the absence of concomitant multivessel coronary artery lesions are independent predictors of a more favorable dynamics of IMM LV 6–12 months after AVR.

Key words: aortic stenosis, aortic valve replacement, left ventricular hypertrophy, regression, predictors.

УДК 612.12-008.331.1+616.124.2]-073.48-085

Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу при довготривалому лікуванні

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, ліве передсердя

Оцінювання ремоделювання міокарда та регресу гіпертрофії лівого шлуночка (ГЛШ) у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) під впливом антигіпертензивної терапії – це актуальна проблема сучасної кардіології. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ГЛШ за ехокардіографічними критеріями в загальній популяції становить 16 %. Так, у дослідженні LIFE у хворих на ГХ, які мали ехокардіографічні ознаки регресу ГЛШ або в яких індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) не збільшувався, спостерігалось на 34 % менше випадків серцево-судинних подій, ніж у пацієнтів, у яких не відбувалось регресу ГЛШ або спостерігалось збільшення ІММЛШ [4, 17, 18]. За даними п'яти метааналізів, виконаних різними авторами або в різні роки з використанням різних доступних результатів, антигіпертензивна терапія приводила до зменшення ІММЛШ у середньому на 5–20 % [10, 11, 21]. Однак залишається недостатньо вивченим питання регресу ГЛШ та динаміки стану міокарда на тлі антигіпертензивної терапії за різних ступенів ГЛШ.

Перспективним методом оцінювання стану міокарда вважають спекл-трекінг ехокардіографію, яка дозволяє кількісно оцінити стан міокарда за різних ступенів ГЛШ та його динаміку на тлі антигіпертензивного лікування, але ці питання вивчали лише в поодиноких дослідженнях. Так, V. Palmieri та співавтори на тлі двотижневої терапії бісопрололом реєстрували зменшення гло-

бальної поздовжньої деформації та її швидкості, а також збільшення циркулярної деформації [19]. Питання ремоделювання лівого передсердя (ЛП) під впливом антигіпертензивного лікування також вивчено недостатньо.

Мета роботи – дослідити особливості ремоделювання лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка під впливом тривалої терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи протягом одного року за допомогою оцінювання поздовжньої, циркулярної та радіальної деформації міокарда лівого шлуночка і скоротливої, резервуарної та кондуктної функцій лівого передсердя.

Матеріал і методи

Обстежено 48 хворих (56 % жінок) на ГХ II стадії з підвищенням артеріального тиску 1–2-го ступеня, які мали синусовий серцевий ритм, фракцію викиду ЛШ (ФВ ЛШ) ≥ 55 % та ГЛШ різного ступеня. Хворі перебували на лікуванні та обстеженні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом 2016–2017 рр. Встановлювали діагноз і назначали лікування ГХ відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [5, 8].

Не залучали в дослідження хворих з верифікованою ішемічною хворобою серця, природже-

ними та набутими вадами серця, клінічно значущими порушеннями ритму й провідності (постійною формою фібриляції передсердь, тяжкими порушеннями атріовентрикулярної провідності, синдромом слабкості синусового вузла, блокадою ніжок пучка Гіса), цукровим діабетом, хронічними обструктивними хворобами органів дихання, гострим порушенням мозкового кровообігу, декомпенсованими супутніми захворюваннями.

Хворим призначали раміприл (5 мг) або валсартан (160 мг), з поступовим збільшенням дози раміприлу до 10 мг або валсартану до 320 мг. При підвищенні артеріального тиску 2-го ступеня додатково призначали індапамід (2,5 мг). Ехокардіографічне обстеження та спекл-трекінг ехокардіографію проводили після досягнення цільових показників артеріального тиску (< 140/90 мм рт. ст.) та через один рік лікування. Усі обстежені мали контрольований рівень артеріального тиску.

Пацієнти підписували інформовану згоду і проходили клінічно-лабораторне обстеження. Усім пацієнтам на ультразвуковому сканері Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Японія) виконано ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії і проведено спекл-трекінг ехокардіографію. Визначали кінцеводіастолічний і кінцевосистолічний об'єми ЛШ, розраховували ФВ ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою Американського товариства з ехокардіографії з подальшим розрахунком ІММЛШ [12]. Визначали об'єм ЛП та розраховували його індекс [8].

Щоб оцінити діастолічну функцію ЛШ, у режимі імпульсно-хвильової доплерографії визначали трансмітральний кровоплин і максимальну швидкість раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ та розраховували їх співвідношення (Е/А) [5]. За допомогою тканинної доплерографії розраховували середнє арифметичне ранньої діастолічної швидкості руху частини фіброзного кільця МК з боку бічної стінки ЛШ та міжшлуночнової перегородки (Em).

Для аналізу показників деформації та швидкості деформації використовували пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking [3]. Після отримання якісного зображення в В-режимі проводили запис трьох послідовних серцевих циклів. Для вивчення показників поздовжньої деформації міокарда установлювали відеокліп у

кінцеводіастолічну фазу в чотирикамерній, двокамерній та трикамерній позиціях з апікального доступу (використовували 16-сегментарну будову ЛШ) та проводили трасування ендокарда справа наліво, починаючи з кільця МК. Для вивчення показників циркулярної та радіальної деформації міокарда ЛШ проводили сканування з парастернального доступу по короткій осі ЛШ. Далі програмою автоматично виставлявся контур епікардіального шару міокарда. У результаті відстежування зміщення спеклів від діастолі до систолі міокард розподілявся програмою на сегменти, що давало можливість отримати їх криві деформації та швидкості деформації. Сегменти з неякісною візуалізацією вилучали з подальшої обробки.

Визначали поздовжню глобальну систолічну деформацію (ПГСД) та її швидкість (ШПГСД), циркулярну глобальну систолічну деформацію (ЦГСД) та її швидкість (ШЦГСД), а також радіальну глобальну систолічну деформацію (РГСД) і її швидкість (ШРГСД) [13, 14]. Щоб оцінити діастолічну функцію ЛШ, визначали ранню діастолічну швидкість деформації ЛШ (РДШДЛШ), пізню діастолічну швидкість деформації ЛШ (ПДШДЛШ) [9, 16]. Визначали поздовжню деформацію ЛП [7, 20]. Для визначення ранньої діастолічної (РДШДЛП) і пізньої діастолічної (ПДШДЛП) швидкості деформації ЛП, а також систолічної деформації ЛП (СДЛП) аналізували 12 сегментів ЛП: 6 сегментів з 2-камерної та 6 сегментів з 4-камерної позицій при скануванні серця з апікального доступу [22, 23]. За величиною показника РДШДЛП оцінювали кондуктну функцію ЛП, ПДШДЛП – скорочувальну (контрактильну) функцію ЛП, СДЛП – резервуарну функцію ЛП.

Для встановлення особливостей впливу різних класів блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) на ремоделювання міокарда лівих відділів серця при ГХ були сформовані групи: до 1-ї увійшло 22 хворих віком у середньому (57,5±1,6) року (59 % жінок), які отримували блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), до 2-ї – 26 хворих віком у середньому (59,4±1,4) року (53 % жінок), які приймали інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ).

Додатково пацієнти були розподілені залежно від ступеня ГЛШ: 35 хворих з легкою та помірною ГЛШ (62 % жінок) та 13 хворих з вираженою ГЛШ (62 % чоловіків).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм

Таблиця 1

Динаміка показників структурно-функціонального стану міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лікування блокаторами ренін-ангіотензинової системи ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n=22)		2-га група (n=26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІММЛШ, г/м ²	127,3±4,3	118,9±3,7	129,8±6,4	118,2±3,8
ФВ ЛШ, %	62,0±0,9	62,2±0,8	62,3±1,0	61,5±0,56
Е/А	0,76±0,04	0,82±0,08	0,82±0,07	0,83±0,0,7
Em, см/с	8,54±0,51	8,63±0,52	8,41±0,46	9,23±0,43
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	33,6±1,2	31,4±1,3	34,6±1,6	31,3±1,4

Таблиця 2

Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу під впливом лікування блокаторами ренін-ангіотензинової системи ($M \pm m$)

Показник	1-ша група (n=22)		2-га група (n=26)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ПГСД, %	13,9±0,3	14,7±0,2*	14,1±0,3	14,8±0,3*
ШПГСД, с ⁻¹	0,66±0,03	0,69±0,03	0,68±0,03	0,71±0,02
ЦГСД, %	15,4±0,7	15,3±0,5	15,2±0,9	16,5±0,6
ШЦГСД, с ⁻¹	0,78±0,06	0,76±0,06	0,76±0,05	0,81±0,03
РГСД, %	42,8±3,1	38,9±2,3	34,5±2,2	36,6±2,5
ШРГСД, с ⁻¹	2,37±0,18	2,05±0,13	1,92±0,11	2,08±0,15
РДШДЛШ, %	0,65±0,05	0,77±0,04*	0,67±0,04	0,78±0,04*
ПДШДЛШ, %	0,66±0,06	0,63±0,05	0,74±0,07	0,74±0,06
СДЛП, %	27,3±0,9	30,1±1,1*	29,5±1,0	32,2±1,0*
РДШДЛП, с ⁻¹	1,36±0,12	1,52±0,10	1,28±0,09	1,36±0,09
ПДШДЛП, с ⁻¹	1,56±0,13	1,41±0,14	1,65±0,12	1,85±0,16

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими до лікування ($P < 0,05$). Те саме в табл. 3 і 4.

SPSS 15.0 та Microsoft Excel [1]. Дані наведено у вигляді $M \pm m$, де M – середнє арифметичне значення величини, m – стандартна похибка середнього значення. Для порівняння кількісних показників незалежних груп використовували тест Ст'юдента. Різницю показників між групами вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану ЛШ під впливом різних класів блокаторів РАС показав, що хворі в групах статистично значущо не відрізнялися за величиною ФВ ЛШ (табл. 1). При аналізі в динаміці ІММЛШ виявлено його зменшення на 7 та 9 % відповідно у 1-й та 2-й групах, однак статистично значущої різниці показників не зареєстровано.

При аналізі деформаційних процесів міокарда ЛШ у динаміці в поздовжньому напрямку виявлено статистично значуще збільшення ПГСД на 6 та 5 % відповідно в 1-й та 2-й групах (табл. 2). При аналізі ШПГСД відзначено тенден-

цію до збільшення цього показника в обох групах, однак показники були зіставними. Показники циркулярної та радіальної деформації до та після терапії блокаторами РАС були зіставними.

Таким чином, за відсутності статистично значущого зменшення ІММЛШ під впливом різних класів блокаторів РАС виявлено покращення скоротливої функції ЛШ, про що свідчило збільшення показників деформації в поздовжньому напрямку як у групі застосування БРА II, так і в групі застосування ІАПФ. Отримані результати збігаються з даними літератури. Так, у дослідженні ONTARGET порівнювали вплив ІАПФ (раміприлу) та БРА II (телмісартану) на регрес ГЛШ. В обох групах відзначено зменшення ІММЛШ, однак статистично значущої різниці між групами не виявлено [6].

При оцінюванні діастолічної функції за допомогою імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії в динаміці статистично значущої різниці показників не виявлено (див. табл. 1). Однак при аналізі показників деформації ЛШ зареєстровано збільшення РДШДЛШ як у групі

Таблиця 3

Динаміка показників структурно-функціонального стану міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу з різним ступенем гіпертрофії лівого шлуночка під впливом антигіпертензивного лікування ($M \pm m$)

Показник	Легка та помірна ГЛШ (n=35)		Виражена ГЛШ (n=13)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ІММЛШ, г/м ²	114,3±2,1	109,2±2,0*	152,7±5,5	137,8±4,5*
ФВ ЛШ, %	62,4±0,8	61,6±0,7	61,0±1,3	62,5±0,7
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	32,3±0,8	29,6±1,0*	39,1±1,3	35,7±1,2*

застосування БРА II, так і у групі застосування ІАПФ, про що свідчили статистично значущо більші величини цього показника на 6 та 4 % відповідно, порівняно з такими до лікування. Показники ПДШДЛШ були зіставними.

За результатами аналізу структурно-функціонального стану ЛП під впливом блокаторів РАС у хворих 1-ї та 2-ї груп відзначено тенденцію до зменшення величини індексу об'єму ЛП, однак різниця показників була статистично незначущою (див. табл. 1).

При оцінюванні резервуарної функції ЛП за змінами показника СДЛП у динаміці виявлено його збільшення в 1-й та 2-й групах порівняно з такими до лікування на 9 та 8 % відповідно (див. табл. 2). Показники РДШДЛП та ПДШДЛП у групах до та після лікування були зіставними.

Таким чином, оцінюючи діастолічну функцію за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів на тлі лікування БРА II та ІАПФ, виявили збільшення РДШДЛШ та поліпшення резервуарної функції ЛП за відсутності статистично значущого зменшення показників діастолічної функції, визначених за допомогою імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, та величини індексу об'єму ЛП.

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану ЛШ при ГЛШ різного ступеня на тлі антигіпертензивного лікування засвідчив, що за величиною ФВ ЛШ хворі досліджуваних груп статистично значущо не відрізнялися (табл. 3). Однак при аналізі в динаміці показника ІММЛШ виявлено його статистично значуще зменшення на 5 та 10 % відповідно у групах з легкою та помірною ГЛШ та з вираженою ГЛШ.

При аналізі показників поздовжньої деформації ЛШ у динаміці виявлено поліпшення як у групі з легкою та помірною ГЛШ, так і в групі з вираженою ГЛШ, про що свідчило статистично значуще збільшення ПГСД у групах відповідно на 4 та 9 % порівняно з показником до лікування (табл. 4). При аналізі ШПГСД у групі з вираже-

ною ГЛШ виявлено статистично значуще збільшення величини показника на 11 % порівняно з таким до лікування.

Поряд з поліпшенням поздовжньої складової деформації міокарда в динаміці реєстрували статистично значуще збільшення величини ЦГСД у групі з вираженою ГЛШ порівняно з таким до лікування в середньому на 10 %, а в групі з легкою та помірною ГЛШ зафіксовано тенденцію до поліпшення. При аналізі показників деформації в радіальному напрямку при різному ступені ГЛШ у динаміці показники статистично значущо не відрізнялися.

Таким чином, нами виявлено зменшення ІММЛШ як у групі з легкою та помірною ГЛШ, так і в групі з вираженою ГЛШ. При аналізі скоротливої функції ЛШ у групі з вираженою ГЛШ відзначено більш виражене поліпшення в поздовжньому напрямку порівняно з групою з легкою та помірною ГЛШ. Поряд з покращенням поздовжньої складової деформації міокарда при вираженій ГЛШ у динаміці спостерігали статистично значуще покращення і в циркулярному напрямку. Подібні зміни відзначили і Г.В. Дзяк та М.Ю. Колесник, які в дослідженні на тлі антигіпертензивної терапії протягом 6 міс спостерігали збільшення в пацієнтів показників поздовжньої деформації та зменшення показників апікальної ротації та твісту за відсутності регресу ГЛШ [2].

Аналіз структурно-функціонального стану ЛП при різному ступені ГЛШ на тлі антигіпертензивного лікування показав статистично значуще зменшення індексу об'єму ЛП у хворих з легкою та помірною ГЛШ і у пацієнтів з вираженою ГЛШ (відповідно на 8 та 9 %) порівняно з такими до лікування (див. табл. 3).

У результаті дослідження функції ЛП за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії виявлено поліпшення резервуарної функції, про що свідчили статистично значущо більші величини СДЛП у хворих з легкою та помірною ГЛШ і у пацієнтів з вираженою ГЛШ (відповідно на 10 та

Таблиця 4

Динаміка показників деформації лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу з різним ступенем гіпертрофії лівого шлуночка під впливом антигіпертензивного лікування ($M \pm m$)

Показник	Легка та помірна ГЛШ (n=35)		Виражена ГЛШ (n=13)	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
ПГСД, %	14,8±0,2	15,4±0,2*	12,2±0,2	13,4±0,2*
ШПГСД, с ⁻¹	0,70±0,02	0,72±0,02	0,59±0,02	0,66±0,03*
ЦГСД, %	15,9±0,8	16,5±0,5	13,2±0,6	14,7±0,5*
ШЦГСД, с ⁻¹	0,78±0,05	0,81±0,04	0,69±0,04	0,73±0,03
РГСД, %	40,6±2,2	39,6±2,23	36,8±4,7	35,2±2,3
ШРГСД, с ⁻¹	2,11±0,13	2,09±0,13	2,02±0,21	2,11±0,16
СДЛП, %	29,1±1,1	32,3±1,0*	25,9±1,3	29,9±1,4*
РДШДЛП, с ⁻¹	1,35±0,07	1,56±0,08*	1,10±0,12	1,32±0,15
ПДШДЛП, с ⁻¹	1,61±0,10	1,81±0,11	1,48±0,20	1,36±0,17

13 %) порівняно з такими до лікування (див. табл. 4). А в групі з легкою та помірною ГЛШ також спостерігали статистично значуще зростання кондуктної функції ЛП, про що свідчило статистично значуще збільшення РДШДЛП (на 13 %) порівняно з показником до лікування, а в групі з вираженою ГЛШ зафіксовано тенденцію до його покращення. При визначенні скоротливої функції ЛП за показником ПДШДЛП у групах до та після лікування відзначено тенденцію до покращення.

Таким чином, при оцінюванні функції ЛП за допомогою спекл-трекінг ехокардіографії на тлі антигіпертензивного лікування виявлено покращення резервуарної та кондуктної функцій ЛП, яке ймовірно обумовлене статистично значущим зменшенням величини індексу об'єму ЛП. Поряд з цим показники скоротливої функції ЛП у динаміці були зіставними.

Висновки

1. У пацієнтів на тлі прийому блокаторів рецепторів ангіотензину II спостерігали статистично значуще поліпшення глобальної поздовжньої систолічної деформації на 6 % порівняно з показником до лікування. Також зареєстровано покращення діастолічної функції лівого шлуночка, про що свідчило статистично значуще збільшення ранньої діастолічної швидкості деформації лівого шлуночка на 6 %. При оцінюванні резервуарної функції лівого передсердя виявлено її покращення порівняно з показником до лікування на 9 %.

2. У пацієнтів на тлі прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту спостерігали статистично значуще поліпшення глобаль-

ної поздовжньої систолічної деформації на 5 % порівняно з показником до лікування. Також зареєстровано поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка, про що свідчило статистично значуще збільшення ранньої діастолічної швидкості деформації лівого шлуночка на 4 %. При оцінюванні резервуарної функції лівого передсердя виявлено її покращення порівняно з показником до лікування на 8 %.

3. У групі з легкою та помірною гіпертрофією лівого шлуночка виявлено зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка та величини індексу об'єму лівого передсердя на 5 та 8 % відповідно порівняно з такими до лікування. При аналізі показників деформації виявлено поліпшення поздовжньої глобальної систолічної деформації на 4 % порівняно з такими до лікування. Також відзначено поліпшення резервуарної та кондуктної функцій лівого передсердя на 10 та 13 % відповідно порівняно з показниками до лікування, а при аналізі скоротливої функції зареєстровано тенденцію до покращення.

4. У групі з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка виявлено зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка та величини індексу об'єму лівого передсердя на 10 та 9 % відповідно порівняно з показниками до лікування. При аналізі показників деформації виявлено поліпшення поздовжньої глобальної систолічної деформації на 9 % та циркулярної глобальної систолічної деформації на 10 % порівняно з показниками до лікування. Також спостерігали поліпшення резервуарної функції лівого передсердя на 13 % порівняно з показником до лікування. При аналізі кондуктної та скоротливої функцій відзначено тенденцію до поліпшення.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту, формулювання висновків – О.Н.; збір матеріалу, опрацювання джерел літератури, узагальнення результатів, написання тексту – Й.Г.

Література

1. Бюлю А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб: ДиаСофт, 2002. – 608 с.
2. Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Застосування спекл-трекінг ехокардіографії для оцінки ремоделювання лівого шлуночка у хворих на гіпертонічну хворобу на фоні антигіпертензивної терапії // Запороз. мед. журн. – 2012. – № 5 (74). – С. 22–24.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Спекл-трекінг ехокардіографія: нормативні значення і роль методу у вивченні систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С. 103–109.
4. Радченко Г.Д., Сіренко Ю.М. Гіпертрофія лівого шлуночка: визначення, методи оцінки, можливості регресування // Артеріальна гіпертензія. – 2010. – № 4 (12).
5. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленко, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Моріон, 2016. – С. 59–63.
6. Brett C.R., Alistair Y.A., Craig A. et al. Left Ventricular Mass and Volume With Telmisartan, Ramipril, or Combination in Patients With Previous Atherosclerotic Events or With Diabetes Mellitus (from the ONgoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial [ONTARGET]) // Am. J. Cardiol. – 2009. – Vol. 104. – P. 1484–1489.
7. Cameli M., Caputo M., Mondillo S. et al. Feasibility and reference values of left atrial longitudinal strain imaging by two-dimensional speckle tracking // Cardiovasc. Ultrasound. – 2009. – Vol. 7. – P. 6.
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., Biering-Sørensen T. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1071–1093.
10. Jennings G., Wong J. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertension: changing patterns with successive meta-analysis // J. Hypertens. – 1998. – Vol. 16. – P. 29–34.
11. Klingbeil A., Shneider M., Martus P. et al. A metaanalysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // Am. J. Med. – 2003. – Vol. 115. – P. 41–46.
12. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
13. Lumens J., Prinzen F.W., Delhaas T. Delhaas Longitudinal Strain «Think Globally, Track Locally» // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1360–1363.
14. Marwick T.H., Leano R.L. et al. Myocardial strain measurement with 2-dimensional speckle-tracking echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 80–84.
15. Morris D.A., Takeuchi M., Krisper M. et al. Normal values and clinical relevance of left atrial myocardial function analysed by speckle-tracking echocardiography: multicentre study // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2015. – Vol. 16. – P. 364–372.
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. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. LIFE Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive treatment and the prediction of major cardiovascular events // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2343–2349.
18. Okin P.M., Devereux R.B., Jern S. et al. Losartan intervention For Endpoint reduction in hypertension Study Investigators. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy by losartan versus atenolol: The Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) Study // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 684–690.
19. Palmieri V., Russo C., Palmieri E. et al. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 745–752.
20. Park C.S., An G.H., Kim Y.W. et al. Evaluation of the Relationship between circadian blood pressure variation and left atrial function using strain imaging // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2011. – Vol. 19 (4). – P. 183–191.
21. Schmieler R., Schlaich M., Klingbeil A., Martus P. Meta-analysis. Update on reversal of left ventricular hypertrophy in essential hypertension (a metaanalysis of all randomized double-blind studies until December 1996) // Nephrol. Dial. Transplant. – 1998. – Vol. 13. – P. 564–569.
22. Thomas L., Abhayaratna W.P. Left atrial reverse remodeling: mechanisms, evaluation, and clinical significance // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2017. – Vol. 10 (1). – P. 65–77.
23. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M. et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 13. – P. 973–984.

Надійшла 30.10.2017 р.

Динамика показателей деформации левых отделов сердца у больных гипертонической болезнью при длительном лечении

Е.Г. Несукай, Й.Й. Гиреш

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

Цель работы – исследовать особенности ремоделирования левых отделов сердца у пациентов с гипертонической болезнью и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) под влиянием длительной терапии блокаторами ренин-ангиотензиновой системы в течение одного года с помощью оценки продольной, циркулярной и радиальной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и сократительной, резервуарной, кондуктивной функции левого предсердия (ЛП).

Материал и методы. Обследовано 48 больных (56 % женщин) гипертонической болезнью II стадии. Сформированы группы: в первую вошли 22 больных, получавших блокаторы рецепторов ангиотензина II, в возрасте в среднем ($57,5 \pm 1,6$) года, в вторую – 26 больных, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), в возрасте в среднем ($59,4 \pm 1,4$) года. Дополнительно пациенты были распределены в зависимости от выраженности ГЛЖ: 35 больных с легкой и умеренной ГЛЖ и 13 больных с выраженной ГЛЖ. Проводили эхокардиографию в М и В-режимах, в режиме импульсно-волновой и тканевой доплерографии, спекл-трекинг эхокардиографию. Анализировали продольную (ПГСД) и циркулярную (ЦГСД) глобальную систолическую деформацию и их скорости, раннюю диастолическую скорость деформации ЛЖ и позднюю, раннюю и позднюю диастолическую скорость деформации ЛП, систолическую деформацию ЛП.

Результаты и обсуждение. Выявлено улучшение сократительной функции ЛЖ в продольном направлении, о чем свидетельствовало увеличение ПГСД на 6 и 5 % соответственно в 1-й и 2-й группах, по сравнению с показателем до лечения. При анализе диастолической функции ЛЖ выявлено увеличение ранней диастолической скорости деформации ЛЖ в 1-й и 2-й группах на 6 и 4 % соответственно. Также выявлено увеличение величины показателя систолической деформации ЛП в 1-й и 2-й группах по сравнению с таковым до лечения на 9 и 8 % соответственно. Таким образом, на фоне лечения блокаторами рецепторов ангиотензина II и ИАПФ выявлено улучшение сократительной и диастолической функции ЛЖ и резервуарной функции ЛП.

Выводы. У пациентов с легкой и умеренной ГЛЖ и больных с выраженной ГЛЖ выявлено уменьшение индекса массы миокарда ЛЖ на 5 и 10 % соответственно. В группе с выраженной ГЛЖ, наряду с улучшением деформации в продольном направлении, отмечено статистически значимое увеличение величины ЦГСД на 10 % по сравнению с показателем до лечения.

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

Dynamics of left heart deformation parameters in patients with essential hypertension under long-term treatment

E.G. Nesukay, I.I. Giresh

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

The aim – to investigate remodeling of left heart chambers in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy (LVH) under one-year treatment with renin-angiotensin system blockers by means of longitudinal, circular deformation of left ventricle (LV) myocardium and contractile, reservoir and conductive functions of left atrium (LA).

Material and methods. The study involved 64 patients (women – 56 %) with arterial hypertension. Patients were divided into groups. 22 patients receiving angiotensin II receptor blockers (ARB), mean age 57.5 ± 1.6 years, constituted group 1. The 2nd group included 26 patients on angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEI), mean age 59.4 ± 1.4 years. Besides, patients were divided depending on LVH severity: group A was presented by 35 patients with mild and moderate LVH; group B – 13 patients with severe LVH. In all patients we performed echocardiography and speckle tracking echocardiography with analysis of longitudinal global systolic strain (LGSS), circumferential global systolic strain (CGSS) and their rates, early (EDSR) and late LV diastolic strain, LA early and late diastolic SR, LA systolic deformation (LASD).

Results and discussion. Longitudinal contractile LV function improved under treatment. This was supported by LGSS increase by 6 and 5 % in groups 1 and 2, respectively. When diastolic function was analyzed, EDSR was found to be higher by 6 and 4 % in groups 1 and 2, respectively at the end of observation period. Also, LASD was revealed to be higher in groups 1 and 2 by 9 and 8 %, respectively, compared to that before treatment. Thus, treatment with ARBs and ACEIs resulted in improvement of both systolic and diastolic functions of LV and reservoir LA function.

Conclusion. In groups A and B myocardial mass index decreased by 5 and 10 %, respectively. In the group with severe LVH along with longitudinal improvement CGSS reliably increased by 10 % compared to that before treatment.

Key words: essential hypertension, left ventricular hypertrophy, left atrium, strain, strain rate.

УДК 616.12-008.318-085

Клінічний досвід фармакотерапії аритмій: фокус на етацизин – ефективність і профіль безпеки

М.В. Гребеник¹, С.М. Маслій²¹ ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України»² Рівненська обласна клінічна лікарня**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** серцеві аритмії, досвід лікування, етацизин, ефективність, безпека

Лікування аритмій завжди вважалося одним зі складних завдань у царині кардіології, яке вимагає високої медичної ерудиції, відпрацьованих професійних навичок, виваженої рішучості та мотивованої обережності.

Після досліджень CAST [9, 11] ставлення до антиаритмічних препаратів (ААП) ІС класу суттєво змінилося, причому не тільки до засобів, які досліджувалися, а й до усієї групи в цілому [5]. Окрім цього, обмеження до застосування почали поширюватися на всіх пацієнтів, незалежно від нозологічного субстрату аритмії. Скорочення арсеналу ААП, особливо в Україні, відсутність відповідної доказової бази, зокрема щодо препаратів, які були впроваджені задовго до появи вимог GSP, призвели до обмеження можливостей реально допомогти окремим категоріям пацієнтів з порушеннями ритму. На жаль, це торкнулося і застосування етацизину, практично єдиного доступного й ефективного ААП ІС класу, який широко застосовувався на теренах України понад 30 років. Однак реальна клінічна практика в еру доказової медицини вносить корективи, з огляду на необхідність персоніфікованого підходу до конкретного пацієнта. Накопичення даних і якісний аналіз тривалого досвіду застосування таких препаратів фактично, згідно із сучасними реаліями, можна порівняти з IV фазою або так званним постмаркетинговим дослідженням.

Мета роботи – оцінити місце етацизину в лікуванні аритмій на сучасному етапі шляхом ретроспективного аналізу 30-річного особисто-

го досвіду лікування порушень ритму серця в когорті пацієнтів кардіоревматологічного профілю, а також у разі коморбідності з цукровим діабетом і хронічним обструктивним захворюванням легень; дослідити катамнез та виживаність цих хворих упродовж 15 років.

Матеріал і методи

Для ретроспективного аналізу сформовано єдину базу пацієнтів шляхом об'єднання даних з кількох джерел: з архівів автора, зокрема робочих перфокарт для обробки на EOM-EC-1022 (1984–1989; n=304), індивідуальних карт обстеження пацієнтів (1985–1997; n=403), комп'ютерного банку даних університетської клініки кафедри факультетської терапії Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (1998–2009; n=1774) і комп'ютерного реєстру хворих кардіологічної клініки кафедри терапії і сімейної медицини ННІ післядипломної освіти Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського (2010–2017; n=1516), реєстру хворих із фібриляцією передсердь (ФП) та їх індивідуальних карт відділення складних порушень ритму Рівненської обласної клінічної лікарні (2008–2011; n=674 та n=176 відповідно). Окрім цього, для оцінки віддаленої виживаності пацієнтів використано бази даних смертності по області, які систематично оновлюються і піддаються аналізу. Щодо побічних ефектів фармакотерапії, крім власних спостережень,

використано офіційні дані ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України».

Діагностика фонового захворювання, відповідно до чинних на час обстеження рекомендацій та клінічна оцінка порушень серцевого ритму, зазвичай передбачала на різних етапах проведення електрокардіографії, холтеровського моніторингу електрокардіограми (ХМ ЕКГ), ехокардіографії, дослідження варіабельності серцевого ритму (ВСР) і дисперсії коригованого інтервалу QT, визначення пізніх потенціалів шлуночків, велоергометрії, в низці випадків перед застосуванням антиаритмічного засобу виконували гострий медикаментозний тест або контрольне ХМ ЕКГ, а також черезстравохідне електрофізіологічне дослідження.

Результати та їх обговорення

Найчисельніша база даних була представлена хворими з інфарктом міокарда ($n=2897$, з катамнезом у 450 пацієнтів до 15 років), коморбідним переважно з артеріальною гіпертензією (67 %), цукровим діабетом (23 %) та хронічним обструктивним захворюванням легень (18 %). Слід також вказати на суттєву частку хворих (16,2 %), у яких в анамнезі фігурувала виразкова хвороба, оскільки це мало вплив на призначення антикоагулянтної й антитромбоцитарної терапії. За період спостереження гострі шлунково-кишкові кровотечі ускладнили післяінфарктний період у 0,8 % хворих, які були успішно проліковані консервативно.

Аритмічна активність на піку ішемічного синдрому стало проявлятися шлуночковою екstrasистолією (ШЕС) високих градацій, рецидивною шлуночковою тахікардією і у 2,9 % – фібриляцією шлуночків, які однозначно розглядалися з позицій прогнозування раптової серцевої смерті, тому антиаритмічна тактика обмежувалася корекцією ішемії міокарда (рання ревазуляризація). При цьому також враховували потенційну небезпеку проаритмії, з огляду на часте виявлення пізніх потенціалів шлуночків (68–76 %) залежно від коморбідності, зниження ВРС (особливо критичне – симпато-парасимпатичного індексу в 48 %), збільшення дисперсії реполяризації, які на тлі післяінфарктного ремоделювання серця корелювали з віддаленою смертністю пацієнтів [1].

Іншу велику групу становили хворі з некоронарогенними аритміями. Це досить різноманітна

група пацієнтів, яка зокрема була представлена «метаболічними кардіоміопатіями» (клімактерична, на тлі порушень функції щитоподібної залози, залізодефіцитної анемії тощо), після перенесених запальних і токсичних уражень міокарда (міокардіофіброз, тонзиліогенна кардіоміопатія, кардіоміопатія на тлі терапії цитостатиками) та молоді особи з виявами вегетативної дисфункції, вагітні, «непрофесійні» спортсмени-любители. Сюди ж віднесені випадки, представлені малими аномаліями серця (ідіопатичний пролапс мітрального клапана без значущої регургітації, аномальні хорди лівого шлуночка).

Зріз за 5 років показав, що серед госпіталізованих у блок реанімації та інтенсивної терапії пацієнтів аритмічний синдром спостерігали у 43,8 %, переважно це були чоловіки (64,76 %), причому їх середній вік ($(60,47 \pm 0,44)$ року) закономірно виявився на 6 років меншим, ніж у жінок ($(66,00 \pm 0,52)$ року; $P < 0,0001$). Нозологічний фон аритмічного синдрому був представлений переважно гострим коронарним синдромом (36,9 %), стабільною ІХС, особливо коморбідною з артеріальною гіпертензією (16,4 %), серцевою недостатністю (13,4 %), кардіоміопатіями (8,6 %). Серед порушень ритму домінували ФП (32,3 %) і ШЕС (17,3 %). У 29,1 % спостерігали різноманітні порушення атріовентрикулярної провідності (15,6 %) і по пучку Гіса (13,5 %). Когорта пацієнтів з порушеннями ритму, в яких за даними клініко-функціонального обстеження структурні зміни серця виявлялися мінімально, становила 15,0 %. Це власне категорія хворих, для якої в сучасних рекомендаціях передбачена можливість застосування ААП І класу.

Звичайно, оскільки аналіз проведено за матеріалами, що охоплюють 30-річний період, застосування етацизину зареєстровано і в частині пацієнтів, які мали більш виражену органічну патологію.

У цілому, нам вдалося простежити ефективність тривалого багаторічного застосування етацизину в 74 пацієнтів. На сьогодні найтриваліший період практично безперервного його застосування в окремих пацієнтів становив понад 12 років, а періодично – понад 20 років.

Як відомо, етацизин належить до ААП ІС класу, основним механізмом дії якого є сповільнення проведення збудження в міокарді без зміни рефрактерного періоду, що реалізується через блокаду натрієвих каналів. Додаткова блокада повільних кальцієвих каналів спричи-

няє незначний негативний інотропний ефект, який однак клінічно не супроводжується виявами серцевої недостатності [3]. Етацизин може дещо збільшувати частоту скорочень серця (ЧСС) за рахунок холінолітичного ефекту, що важливо у випадках вагусних порушень ритму. Експериментальними дослідженнями доведено автентичність електрофізіологічних ефектів етацизину і флекаїніду [10].

У цілому терапія виявилася ефективною у переважної більшості пацієнтів (71,3 %), у тому числі для тамування нападів ФП – у 61,7 %, при ШЕС – у 78,9 %, для збереження синусового ритму у хворих з пароксизмами ФП – у 58,4 % (рисунок).

У переліку ААП для контролю ритму при ФП, який наведено в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів, усі засоби викликають сповільнення проведення в атріовентрикулярно-му вузлі й, відповідно, знижують ЧСС. Разом з тим на практиці досить часто трапляються пацієнти з вагус-асоційованою ФП. «Вагусні» аритмії виникають у стані спокою, після їжі, під час сну, на тлі зниження ЧСС («брадизалежні» аритмії). Зазвичай при подібних порушеннях ритму β -адреноблокатори самі спричиняють аритмогенний ефект. У таких ситуаціях при функціональних аритміях найкращий результат досягається при призначенні етацизину. Таким чином, власне етацизин є препаратом вибору для пацієнтів із брадиформами аритмій. Ця рекомендація була введена в національну настанову радою експертів Асоціації кардіологів України у 2016 р. для пацієнтів без виразної структурної патології серця [7].

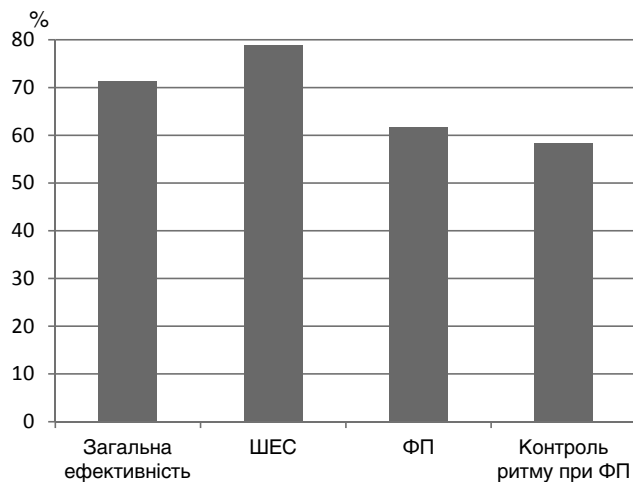


Рисунок. Клінічна ефективність етацизину.

Щодо останньої дефініції, то у 2015 р. було оприлюднено європейський узгоджувальний документ, за яким до структурних захворювань серця відносять різноманітні анатомічні й патологічні, набуті або природжені стани міокарда, перикарда, клапанного апарату або великих судин серця.

Структурна хвороба серця у хворого з аритмією – це серцева недостатність (фракція викиду < 45 %), рубцеві зміни в міокарді, гіпертрофія лівого шлуночка (товщина стінки \geq 14 мм), дилатація камер, ішемія міокарда, вади серця [6]. При дотриманні наведених вище умов етацизин безпечно можна застосовувати для фармакологічної кардіоверсії при ФП, у тому числі для усунення нападу при раніше підбраному дозуванні препарату.

Звичайно, при застосуванні етацизину вперше в конкретного пацієнта слід дотримуватися алгоритму, запропонованого радою експертів-аритмологів України у 2014 р. Алгоритм призначення етацизину: оцінка показань і протипоказань до призначення етацизину; проведення і аналіз ЕКГ, при відсутності протипоказань призначається 1 таблетка етацизину (50 мг); через 1–2 години проведення повторної ЕКГ для виключення розвитку проаритмії; повторна консультація і проведення ЕКГ через 3 доби; при досягненні антиаритмічного ефекту проводиться підтримувальна терапія в індивідуально підібраних дозах (1/2–1 таблетка 2–4 рази на добу). Структурні й функціональні параметри серця за допомогою ехокардіографії оцінювали початково і через 1 місяць прийому етацизину для виключення негативного впливу препарату на скоротливу здатність міокарда [6]. Предикторами проаритмії при застосуванні етацизину слід вважати розширення комплексу QRS більше ніж на 25 %, зменшення його амплітуди, збільшення тривалості зубця Р (більше ніж 0,12 с), появу блокад, брадикардії, посилення екстрасистолії, трансформацію ФП у тріпотіння передсердь [8].

Серед небажаних ефектів спостерігали переважно реакції, описані в інструкції до препарату як можливі побічні дії (22,7 %), що не вимагали зміни дози або відміни препарату. В цілому реакції на препарат умовно поділили на три групи. Перша – це загальні реакції, або поза-серцеві, зумовлені холінолітичним ефектом та місцевоанестезуючим ефектом (диплопія, оніміння язика, нудота, болі голови, шум у вухах тощо), траплялися у 4,5–9,1 % випадків. Друга

група – ефекти, пов'язані з електрофізіологічними властивостями етацизину (сповільнення проведення імпульсу провідною системою), що вимагали диференційованого підходу: зміни на ЕКГ у вигляді незначного розширення зубця Р, подовження інтервалу PQ, комплексу QRS, які не виходили за межі норми, не враховувалися як побічна дія. Таке проаритмогенне ускладнення, як межове (< 25 %) подовження комплексу QRS, реєстрували у 18,1 %, воно вимагало обережності та ретельного моніторингу. Третя група – це реакції, які вимагали відміни етацизину і траплялися в поодиноких випадках: розвиток повної блокади правої ніжки пучка Гіса (при внутрішньовенному введенні препарату, 1987 р.) і ЕКГ-патерн синдрому Бругада (СБ) 1-го типу (2016 р.).

Власне детальний аналіз останнього випадку наштовхнув нас на припущення щодо можливого розширення сфери застосування етацизину в аритмології, зокрема можливість практики виявлення прихованої каналопатії СБ 1-го типу [2]. Щодо індукції ЕКГ-проявів СБ під впливом ААП ІС класу не встановлено, чи ця набута форма СБ є його прихованим варіантом, чи лише реакцією на блокаду натрієвих каналів. Проте відомо, що у хворих із сімейною мутацією гена SCN5A, яка характеризується автосомно-домінантним успадкуванням і лежить в основі СБ 1-го типу, ААП І класу спричиняють маніфестацію ЕКГ-ознак цієї каналопатії. На сьогодні регламентовані медикаментозні провокаційні тести з флекаїнідом, аймаліном, прокаїнамідом або пілсикаїнідом [4, 12].

У нашій клінічній практиці ми спостерігали розвиток ЕКГ-патерну СБ 1-го типу на тлі тижневого застосування етацизину в дозі 100 мг/добу з приводу шлуночкової бігемії у жінки віком 39 років з гіпотиреозом. При цьому клінічні дані й ехокардіоскопія не виявили будь-яких змін з боку серця. Після відміни етацизину графіка ЕКГ повернулася до вихідної. Наступне спостереження упродовж 2 місяців на тлі терапії L-тироксина не виявило порушень ритму та змін на ЕКГ. В окремих літературних джерелах обговорюється можливий зв'язок зниження функції щитоподібної залози із СБ.

Ще три випадки розвитку ЕКГ-змін, притаманних для СБ при застосуванні етацизину, ми знайшли в інформаційних джерелах останніх років. З огляду на часте виявлення порушень ритму, зокрема в осіб без ознак серцево-

судинної патології, притаманну сучасній клінічній практиці коморбідність, за наявності показань до антиаритмічної терапії етацизином, зокрема при мінімальних структурних змінах серця, можливе розширення рамок його клінічного застосування – як провокаційного тесту для виявлення «бругадоподібних» змін ЕКГ, з реалізацією надалі відповідного тактичного алгоритму.

У реєстрі ДП «Державний фармакологічний центр МОЗ України» зафіксовано усього 37 повідомлень про побічну дію етацизину, всі вони були пов'язані з особливостями фармакологічної реалізації антиаритмічного впливу останнього і не виходили за межі ефектів, передбачених в інструкції до препарату.

В одній із робіт [5] узагальнено низку досліджень, що стосуються переваг, недоліків, безпечності застосування етацизину. На підставі аналізу великого клінічного матеріалу і власного досвіду, зокрема появи в нашій практиці спостережень щодо розвитку змін, притаманних СБ через тиждень терапії та виявлення епізоду безсимптомної шлуночкової тахікардії в пацієнта при ХМ ЕКГ через 2 тижні ефективної терапії, автори рекомендують доповнення до прийнятого алгоритму [6], а саме: через тиждень щоденного застосування етацизину обов'язкове проведення ХМ ЕКГ для контролю безпечності терапії. За необхідності продовження терапії в сумнівних випадках доцільно поєднувати етацин із β-адреноблокатором. Така пропозиція була розглянута і схвалена в резолюції ради експертів на спільному засіданні робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України та президії Асоціації аритмологів України 26.10.2017 р. в Одесі.

Висновки

Дотримання алгоритму застосування препарату етацин, рекомендованого радою експертів-аритмологів України (2014–2016), чітка оцінка критеріїв відбору пацієнтів для лікування, моніторинг терапії упродовж перших 1–3 тижнів лікування дозволяють ефективно і безпечно продовжити практику застосування антиаритмічного препарату ІС класу етацизину, особливо при порушеннях ритму на тлі брадикардії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проект дослідження, статистичне опрацювання даних, реда-

гування тексту – М.Г.; збір матеріалу, написання тексту, огляд літератури – М.Г., С.М.

Література

1. Гребеник М. В. Стратифікація ризику хворих на інфаркт міокарда із супутнім хронічним обструктивним захворюванням легень за даними спостереження протягом 15 років // Укр. кардіол. журн. – 2008. – № 6. – С. 8–13.
2. Гребеник М.В., Коморовський Р.В., Киричок І.Б. Можливості розширення сфери застосування етацизину на клінічному прикладі // Аритмологія. – 2017. – № 2 (22). – С. 33.
3. Каверина Н.В., Лысковцев В.В., Сенова З.П. и др. Этацизин: фармакологические свойства и перспективы клинического применения // Кардиология. – 1984. – № 24 (5). – С. 52–57.
4. Макаров Л.М., Комолятова В.Н. Появление электрокардиографических признаков синдрома Бругада на фоне терапии антиаритмическим препаратом I С класса этацизином // Кардиология. – 2011. – № 4.
5. Недоступ А.В., Благова О.В. Этацизин: место в лечении аритмий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2009. – № 4. – С. 62–68.
6. Резолюция Совета экспертов – Совместного заседания Рабочей группы по нарушениям ритма сердца Ассоциации кардиологов Украины и Президиума Ассоциации аритмологов Украины «Искусство принятия обоснованных решений» // Аритмология. – 2014. – № 4. – С. 66–71.
7. Романова О.М., Иванов В.П., Гребеник М.В. Этацизин у сучасній практиці лікування серцевих аритмій // Здоров'я України. – 2017. – № 3 (52). – С. 28–29.
8. Сичов О.С., Романова О.М., Срібна О.В. Результати клінічного дослідження «Оцінка ефективності та безпечності препарату етацизин» // Аритмологія. – 2016. – № 3. – С. 19–29.
9. Greene H.L., Roden D.M., Katz R.J. et al. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial: first CAST... then CAST-II // J. Am. Coll. Cardiol. – 1992. – Vol. 19, N 5. – P. 894–898.
10. Satoh H., Ishii M., Hashimoto K. An electrophysiological comparison of a novel class Ic antiarrhythmic agent, NIK-244 (ethacizin) and flecainide in canine ventricular muscle // Br. J. Pharmacol. – 1989. – Vol. 98. – P. 827–832.
11. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // New Engl J. Med. – 1989. – Vol. 10 (321), N 6. – P. 406–412.
12. Wilde A., Antzelevitch C., Borggreffe M. Proposed diagnostic criteria for the Brugada Syndrome // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2514–2519.

Надійшла 28.10.2017 р.

Клинический опыт фармакотерапии аритмий: фокус на этацизин – эффективность и профиль безопасности

М.В. Гребеник¹, С.М. Маслий²

¹ ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

² Ровенская областная клиническая больница

Цель работы – оценить место этацизина в лечении аритмий на современном этапе путем ретроспективного анализа 30-летнего личного опыта лечения нарушений ритма сердца в когорте пациентов кардиоревматологического профиля, а также в случае коморбидности с сахарным диабетом и хроническим обструктивным заболеванием легких; исследовать катамнез и выживаемость этих больных в течение 15 лет.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ 30-летнего опыта лечения этацизином экстрасистолии и пароксизмальной/персистирующей фибрилляции предсердий без выраженного структурного заболевания миокарда. Удалось проследить эффективность длительного многолетнего применения этацизина у 74 пациентов. Максимальная непрерывная терапия у отдельных больных составила 12 лет, лечение с периодическим применением – 20 лет. Для диагностики фонового заболевания, оценки эффективности лечения в разные периоды наблюдения, кроме клинических данных, использованы электрокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиография, исследование variability сердечного ритма, дисперсии реполяризации, поздних потенциалов желудочков, велоэргометрия, фармакологические пробы.

Результаты. Назначение этацизина оказалось эффективным у 71,3 % больных, в том числе для купирования приступов фибрилляции предсердий у 61,7 %, при желудочковой эктопии – у 78,9 %, для сохранения синусового ритма – у 58,4 %. Обращено внимание на эффективность терапии вагус-ассоциированной фибрилляции предсердий, при которой применение антиаритмических средств ограничено. За время исследования серьезных побочных реакций не наблюдали, что свидетельствует о допустимом профиле безопасности этацизина. Большинство нежелательных реакций (22,7 %) были предсказуемы, описаны в инструкции к препарату, связаны с фармакологическими особенностями реализации антиаритмического эффекта и разделены на группы: общие, внесердечные (4,5–9,1 %); связанные с электрофизиологическим воздействием на миокард (18,1 %), не выходящие за пределы нормы; единичные случаи (блокада правой ножки пучка Гиса, развитие ЭКГ-паттерна синдрома Бругада 1-го типа, бессимптомный эпизод желудочковой тахикардии), требующие отмены препарата.

Выводы. Этацизин – эффективный, безопасный, в том числе при длительном применении, антиаритмический препарат при условии правильного отбора больных (без выраженного структурного заболевания сердца), соблюдения рекомендованного алгоритма применения и контроля ЭКГ.

Ключевые слова: аритмии сердца, опыт лечения, этацизин, эффективность, безопасность.

Clinical experience of pharmacotherapy of arrhythmias: focus on ethacizine – effectiveness and safety profile

M.V. Hrebenyk¹, S.M. Masliy²

¹ I. Horbachevsky Ternopil State Medical University of Healthcare Ministry of Ukraine, Ternopil, Ukraine

² Rivne Regional Clinical Hospital, Rivne, Ukraine

The aim – to evaluate the place of ethacizine in the contemporary treatment of arrhythmias by means of retrospective analysis of 30 years experience in the treatment of heart rhythm disorders in a cohort of cardiorheumatology patients, including comorbidity with diabetes mellitus and chronic obstructive pulmonary disease; to investigate catamnesis and survival of these patients for 15 years.

Material and methods. A 30 years' experience of treatment of extrasystoles and paroxysmal / persistent atrial fibrillation (AF) with ethacizine in 74 patients without significant structural heart disease has been analyzed retrospectively. Maximal duration of continuous therapy was 12 years, maximal duration of intermittent therapy was 20 years. In different periods, ECG, Holter ECG monitoring, echocardiography, heart rate variability analysis, dispersion of repolarization, late ventricular potentials, exercise stress testing, pharmacological tests were used along taking into account underlying condition and monitoring of treatment effectiveness.

Results. The use of ethacizine was effective in 71.3 % of patients, including AF interruption – in 61.7 %, ventricular ectopy control – in 78.9 %, maintenance of sinus rhythm in patients with paroxysmal AF – in 58.4 % cases. Therapy was more effective in vagus-mediated AF in which the use of antiarrhythmic agents is limited. No serious adverse events were registered throughout the whole period of observation, indicating an acceptable ethacizine safety profile. Most of adverse reactions were predictable (22.7 %) and described in the medication insert. These were related to the antiarrhythmic effect and might be classified into 3 categories: 1) general, extracardiac (4.5–9.1 %); 2) associated with electrophysiological effect upon myocardium (18.1 %), considered to be within the normal limits; 3) occasional cases (right bundle branch block, Brugada type 1 ECG pattern, asymptomatic episode of ventricular tachycardia), leading to the discontinuation of the drug.

Conclusions. Overall, ethacizine was effective and safe even for the long-term use provided the patients are selected properly (those without significant structural heart disease) and the recommended algorithm of use and control is followed.

Key words: cardiac arrhythmias, treatment experience, ethacizine, effectiveness, safety.

УДК 616.13-004.6-092+616.379-008.64

Сахарный диабет и атеросклероз: эпигенетические механизмы патогенеза. Обзор литературы

Л.К. Соколова, В.М. Пушкарев, Е.И. Ковзун, В.В. Пушкарев, Н.Д. Тронько

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: атеросклероз, сахарный диабет, эпигенетические модификации, микроРНК

Пациенты с сахарным диабетом (СД) характеризуются возрастанием риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Особенностью СД, способствующего этому, является ускоренное развитие атеросклероза (АС) [56]. Ключевым событием, инициирующим атерогенез, считают эндотелиальную дисфункцию (ЭД), которая может возникнуть в результате СД, артериальной гипертензии, повышенного уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме. Увеличение проницаемости эндотелия ведет к накоплению путем диффузии апоВ-содержащих ЛПНП, взаимодействующих с внеклеточным матриксом (ЕСМ), что удерживает их в стенке сосуда, где ЛПНП подвергаются окислению с помощью активных форм кислорода (АФК). Окисленные ЛПНП (оЛПНП) затем стимулируют эндотелиальные клетки (ЭК), усиливая образование молекул клеточной адгезии (ICAM1, Р-селектин, E-selectin, VCAM1), белков хемотаксиса, факторов роста и подавляя продукцию оксида азота (NO). Моноциты, происходящие из костного мозга или селезенки, рекрутируются из крови в интиму, привлекаемые хемокинами (CCL2), с соответствующими рецепторами CCR2, CCR5, CX3CR1, которые экспрессируются эндотелием [53]. В субэндотелиальном пространстве внутренней оболочки, моноциты дифференцируются в макрофагов, которые захватывают оЛПНП в стенку сосуда путем фагоцитоза через рецепторы-скавенджеры [71]. Поглощение оЛПНП приводит к накоплению капель холестерина в цитоплазме макрофа-

гов, создавая канонические пенистые клетки, характерные для ранних атеросклеротических образований. Т-клетки, в частности CD4+ Th1-клетки, также мобилизуются в ранние очаги повреждения сосудов и распознают аутоантигены, в том числе оЛПНП и HSP60. Th1-клетки, продуцируют интерферон γ (IFN γ), активирующий макрофаги, что ведет к выработке цитокинов и хемокинов, активации тромбоцитов, усилению воспаления. Секреция воспалительных цитокинов макрофагами стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов. ГМК интимы продуцируют ЕСМ, который дает начало образованию фиброзной крышки. Такой комплекс бляшки подвержен дестабилизации, разрушению и наложению тромбоза, что может привести к острой окклюзии сосудов [40]. Атеросклеротические бляшки при СД характеризуются усиленной кальцификацией, образованием некротических ядер, наличием рецепторов для конечных продуктов гликозилирования. Увеличивается также количество заживленных бляшек с разрывами и перестроек сосудов [56]. Эти особенности могут способствовать развитию более тяжелого АС.

Эпигенетические механизмы

Хроническая гипергликемия при СД 2-го типа вызывает низкоуровневое воспаление, приводящее к ЭД. Все больше данных свидетельствуют о том, что эпигенетические модификации участвуют в инициации, поддержке и прогрессировании макро- и микрососудистых ос-

Пушкарьов Володимир Михайлович, д. біол. н., гол. наук. співр. відділу фундаментальних та прикладних проблем ендокринології 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69. Тел.: +380 (44) 468-89-98, +380 (44) 254-12-40 E-mail: pushkarev.vm@gmail.com

ложнений СД [50]. Действие гипергликемии вызывает эпигенетические изменения, которые могут стать необратимыми – так называемая метаболическая память. Повреждения сосудов при хронической гипергликемии связаны с избытком АФК. Другие механизмы включают образование AGE, активацию PKC, а также накопление полиолов и гексозаминов. Вместе они активируют несколько воспалительных каскадов и, в первую очередь, ядерный фактор κB (NF-κB), который контролирует регуляцию и экспрессию провоспалительных генов, а также индуцирует секрецию цитокинов и других провоспалительных белков [2, 56]. Однако все известные сигнальные пути не объясняют патофизиологию сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при СД. Даже описание полиморфизма генов, с использованием полногеномного поиска ассоциаций мало повлияло на прогнозирование риска развития этих осложнений. Эпигенетические изменения – метилирование ДНК, образование некодирующих РНК (нкРНК) и посттрансляционные изменения (PTM) гистонов, играют важную роль в активности генов. Эпигеномика включает все изменения в ДНК и хромосомах, влияющие на транскрипцию. Получены данные, подтверждающие роль эпигенетики в дерегуляции β-клеток у больных СД, а также в процессах воспаления, окислительном стрессе и ЭД, характерных для ССО при СД [50]. Эпигенетика изучает наследуемые изменения экспрессии генов, которые происходят без изменений последовательности ДНК. ДНК свернута в хроматин белками гистонов и другими факторами сборки хроматина. Гистоны считались структурными элементами хроматина, но затем установили, что они влияют на экспрессию генов при переходе из активного (эухроматин) в неактивное (гетерохроматин) состояние. Эпигенетические модификации объединяют как не наследуемые изменения, которые позволяют клеткам адаптироваться к внезапным изменениям окружающей среды, так и наследуемые – в ответ на длительно действующие стимулы [50].

Метилирование ДНК

Метилирование – перенос метильной группы ДНК-метилтрансферазами (DNMT) от S-аденозиметионина к нуклеотидам ДНК – цитозину в позиции С5 кольца или аденину [29]. ДНК метилируется в основном по специфическим динуклеотидным сайтам в геноме – CpG-островкам.

В нормальных клетках по всему геному человека большинство динуклеотидов CpG метилированы, в то время как CpG-островки, содержащие длинные участки CpG, обычно свободны. Такие состояния клеток, как дифференциация или импринтинг, могут вызвать метилирование CpG-островков промоторов, что приводит к репрессии генов [26]. Гипометилирование ДНК связано с активацией, гиперметилирование ДНК может приводить к молчанию генов.

Все больше данных свидетельствует о том, что изменения паттерна метилирования ДНК наблюдаются при инициации и развитии АС. На животных моделях аберрантное метилирование ДНК наблюдалось до поражений сосудов [72]. Полногеномный анализ выявил снижение метилирования геномной ДНК человека при атеросклеротических поражениях. К генам с измененным паттерном метилирования ДНК, связанным с АС, относятся: рецепторы эстрогенов ERα и ERβ, супероксиддисмутаза SOD3, apoE, рецептор ЛПНП. У больных АС были идентифицированы также гены *COL15A1*, *HECA*, *EBF1* и *NOD2*, которые были гипометилированы, в то время как гены *SLC16A3*, *MAP4K4* и *ZEB1* – гиперметилированы [69, 72]. При заболевании венечных артерий наблюдалось гиперметилирование в промоторе гена *DDAH2* в эндотелиальных клетках-предшественниках (ЭКП), что может нарушать их функцию [47]. Факторы риска ССЗ также могут способствовать развитию АС через эпигенетические механизмы. Повышенная концентрация гомоцистеина в плазме может привести к гипометилированию ДНК. Другой фактор риска АС – ЛПНП, подавляют экспрессию эндотелиального KLF2 (Krüppel-like factor 2) в результате метилирования ДНК, что приводит к ЭД [31]. KLF2 является транскрипционным фактором, который необходим для эндотелийзависимого гомеостаза сосудов. Метилирование важно для регуляции экспрессии воспалительных цитокинов. Так, липополисахариды снижают метилирование промотора фактора некроза опухоли (TNF) и увеличивают экспрессию фактора в макрофагах. Интерлейкин-6 (IL-6) оказывает влияние на метилирование ДНК, индуцируя экспрессию гена DNMT1. Кроме влияния на DNMT, IL-6 может вызывать ингибирование SOCS (супрессоры сигналинга цитокинов) посредством гиперметилирования [75].

MMP участвуют в регуляции целостности ECM и процесса ремоделирования сосудов.

Избыток MMP способствует развитию АС, ускоряя образование бляшек и их разрывов. Повышенные уровни MMP в плазме рассматриваются как потенциальные биомаркеры АС. Метилирование ДНК может влиять на экспрессию генов MMP и формирование внеклеточного матрикса [75].

Кровоток вызывает напряжение сдвига на сосудистых стенках. Однонаправленное, ламинарное напряжение сдвига (LS) или стабильный поток (s-flow) характерен для нормальной функции сосудов, тогда как нарушенный поток (d-flow), характеризующийся низким и реверсивным осцилляторным напряжением сдвига (OS), вызывает ЭД и АС. Паттерн экспрессии генов ЭК изменяется при воздействии d-потока, сравнительно с s-потоком [12]. АС преимущественно развивается в областях с d-потоком, где дисфункциональный фенотип ЭК инициирует и поддерживает накопление бляшек. Известно, что ДНК-метилтрансферазы регулируются напряжением сдвига, и что они контролируют экспрессию эндотелиальных генов, а также развитие АС. Поток крови регулирует транскрипцию KLF4 в ЭК аорты через метилирование ДНК, опосредованное DNMT3A [24]. KLF4 – один из медиаторов функции эндотелия, поддерживающий противовоспалительное состояние ЭК в условиях стабильного потока. D-поток усиливает экспрессию DNMT3A, гиперметилирующей промотор KLF4, что снижает связывание с MEF2 (myocyte enhancer factor-2) и подавляет транскрипцию KLF4. Ингибиторы DNMT – 5-AZA и RG108 препятствовали индуцированной d-потоком гиперэкспрессии CCL2 и потери мишеней KLF4 – эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и тромбомодулина. Доказано, что d-поток может вызвать изменения метилирования ДНК, влияющие на генную экспрессию глобально и способствующие АС, регулируя DNMT-зависимое метилирование ДНК по всему геному. Анализ генов, гиперметилованных в своих промоторных областях, выявил таких 11: *HoxA5*, *Klf3*, *Tmem184b*, *Adamts15*, *Cmkr11*, *Pkp4*, *Acvr11*, *Dok4*, *Spry2*, *Zfp46* и *F2r11*. Пять из них (*HoxA5*, *Klf3*, *Cmkr11*, *Acvr11* и *Spry2*) содержат cAMP-респонсивные элементы (CRE) в своих промоторах. *HoxA5* и *Klf3* кодируют транскрипционные факторы, и статус метилирования этих локусов может служить в качестве механо-чувствительного переключателя экспрессии генов [12]. Таким образом, d-поток контролирует паттерн

эпигеномного DNMT-зависимого метилирования ДНК, изменяет экспрессию эндотелиальных генов и индуцирует АС. Метилирование ДНК также может влиять на модификации гистонов через взаимодействие DNMT с гистон-метилтрансферазами и деацетилазами.

Посттрансляционные модификации гистонов

Гистоны – белки, окружающие ДНК, образуя тетрамерную структуру, нуклеосому. Описаны пять семейств гистонов: H1, H2A, H2B, H3 и H4. Гистоны играют важную роль в эпигенетике, регулируя экспрессию генов. N-концевая часть гистонов подвергается посттрансляционным модификациям (PTM): ацетилированию, метилированию, убиквитинизации, SUMO-илированию, фосфорилированию, изменяющим структуру хроматина и связывание факторов транскрипции с ДНК [3]. PTM гистонов также участвуют в регуляции экспрессии генов, формируя якорные участки для коактиваторов, ко-супрессоров и других регуляторных белков хроматина [72]. Известно, что модификации гистонов участвуют в модуляции экспрессии генов, вовлеченных в патогенез АС. Так, экспрессия eNOS регулируется модификациями гистонов. В ЭК основной промотор eNOS и проксимальные кодирующие участки контактируют с ацетилированными гистонами H3 и H4 и, метилированным по 4 лизину, гистоном H3. Окисленные ЛПНП уменьшают ацетилирование H3 и H4 и диметилирование H3K4, одновременно увеличивая триметилирование H3K9 промотора eNOS, что подавляет транскрипцию eNOS и нарушает функцию эндотелия [13]. ЛПНП также приводят к ЭД через угнетение экспрессии KLF2. Этот эффект опосредуется EZH2 (enhancer of zeste homolog 2) – метилтрансферазы гистонов, метилирующей промотор KLF2 [31]. Пролиферация ГМК сосудов играет одну из ключевых ролей в процессе АС. Почти все маркерные гены ГМК содержат в последовательности ДНК своих промоторов CA₂G-боксы, который имеет большое значение для транскрипции. Показано, что способность SRF (serum response factor) и его кофактора миокардина связывать и активировать CA₂G-элементы маркерных генов ГМК, регулируется ацетилированием гистонов [42], уровень которого определяется противодействием гистондеацетилаз (HDAC) и гистонацетилаз (HAT). HDAC играют важную

роль в регуляции гомеостаза клеток сосудов, и их дерегуляция может быть частично ответственной за патогенез АС [16]. HDAC3 необходима для поддержания целостности эндотелия, и ее выключение приводит к АС и разрывам сосудов у ароЕ-дефицитных мышей. HDAC3 также играет важную роль в эндотелиальном воспалении. Подавление деацетилазы в ЭК может ингибировать экспрессию VCAM-1, индуцированную TNF- α , что приводит к снижению адгезии моноцитов к эндотелию. Сверхэкспрессия непроцессированной изоформы HDAC7 (HDAC7u) может подавлять пролиферацию ГМК за счет ингибирования циклина D1 и остановки клеточного цикла [72, 76]. Кроме того, HDAC7 контролирует рост ЭК, взаимодействуя и модулируя транслокацию β -катенина, что удерживает ЭК от деления. HDAC2 деацетирует CIITA (class II transactivator) – медиатора вызванного макрофагами хронического воспаления и инициированного ГМК ремоделирования сосудов, нарушая его взаимодействие с регуляторным фактором X5 и противодействуя транскрипционной активности CIITA в макрофагах и ГМК [30]. HDAC2 может задерживать атерогенный процесс, блокируя активацию Т-клеток и стабилизируя атеросклеротические бляшки. Экспрессия митохондриального адаптера p66Shc в эндотелии негативно регулируется SIRT1, гистондеацетилазой III класса. Сверхэкспрессия SIRT1 снижала связывание ацетилированного гистона H3 с промоторной областью p66Shc, ингибирование SIRT1 вызывало обратный эффект [77].

В то же время, в культивируемых ЭК, LS инактивирует HDAC, активирует HAT, индуцирует ацетилирование гистонов H3/H4 и фосфорилирование H3, что регулирует eNOS и ключевые транскрипционные факторы ЭК – KLF2, KLF4 с помощью MEF2. OS, напротив, вызывает избыточную экспрессию HDAC, ингибирование которой предотвращает вызванную OS пролиферацию и воспаление ЭК *in vivo* и *in vitro* [12]. В сути таких противоречивых эффектов HDAC еще предстоит разобраться.

Некодирующие РНК

Некодирующие РНК – функциональные РНК, которые не транслируются в полипептиды. Они представлены двумя формами, участвующими в эпигенетических механизмах: микроРНК, длиной 20–22 нуклеотидов и длинными некодирующими РНК (нкРНК) – более 200 нуклеотидов

[50]. Эти РНК регулируют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне, воздействуя на нетранслируемые 3'-участки матричной РНК (мРНК) и влияя на их трансляцию, деградацию или секвестрацию. МикроРНК регулируют до 90 % генов [18]. Функция нкРНК до конца не выяснена. Есть данные, что они регулируют структуру хроматина и организуют белковые комплексы на хромосомах, а также активируют транскрипцию на дистальных промоторах [48, 50]. МикроРНК влияют на развитие АС, регулируя различные клеточные процессы, включая воспаление, регенерацию клеток и липидный обмен. При каноническом биогенезе первичные транскрипты микроРНК 500–3000 нуклеотидов со шпилькой процессируются комплексом рибонуклеазы III (Drosha) и кофактора Pasha (DGCR8), формируя в ядре предшественники микроРНК [7, 41], которые после переноса в цитоплазму при помощи RanGTP/Exportin 5, превращаются другой РНКазой III – Dicer в микроРНК-гетеродуплексы. Дуплекс микроРНК загружается в пре-RISC (RNA-induced silencing complex) и подвергаются отбору. В зрелом RISC цепь микроРНК связывается с мРНК и ингибирует трансляцию или опосредует ее деградацию [41]. Кроме того, микроРНК могут генерироваться неканоническими путями, независимыми от активности Drosha или Dicer (например, микроРНК-320 или микроРНК-451) [7]. МикроРНК воздействует на мРНК путем соединения специальных последовательностей микроРНК (нуклеотидов 2-8 на 5'-конце) и микроРНК-респонсивных элементов (MRE) в РНК. Хотя MRE чаще находятся в 3'-нетранслируемых областях (UTR) РНК-мишени, некоторые микроРНК могут связываться с мишенями посредством соединения с их кодирующими областями или 5'UTR. Основными мишенями микроРНК являются мРНК, но микроРНК могут воздействовать на широкий спектр молекул РНК, включая псевдогены, интергенные некодирующие РНК, рРНК, тРНК, малые ядерные РНК, а также другие микроРНК [46].

Эндотелиальные клетки

ЭК распределены по всей ССС в виде монослоя и непосредственно подвержены действию гипергликемии. Эпигенетические изменения при ССО у пациентов с СД начинаются в эндотелии [4]. Даже временное воздействие гипергликемии может вызвать эпигенетические измене-

ния в промоторе р65-субъединицы NF-κB, в культивируемых клетках аорты. Гипергликемия также приводит к модификациям гистонов – увеличение H3K4 и снижение H3K9 в ЭК аорты. Количественные измерения РТМ гистонов и экспрессии генов показывают, что изменения являются глюкозозависимыми [4]. Обнаружено, что в ЭК человека в условиях гипергликемии, митохондриальный адаптер р66Shc эпигенетически активирован деметилированием CpG промотора и ацетилированием H3. Избыточная экспрессия продолжалась даже при возврате в условия нормогликемии и подавлялась только фармакологическими средствами [50].

Хотя факторы транскрипции, в частности NF-κB, играют важную роль в регуляции синтеза мРНК молекул, связанных с воспалением в ЭК, сигнальные пути регулируются также вне контроля транскрипции. Некодирующие РНК представляют собой новый класс внутри- и межклеточных сигнальных молекул, модулирующих воспаление в ЭК. В частности, показано, что микроРНК регулируют воспаление, модифицируя гены-мишени на разных уровнях трансдукции сигнала. NF-κB регулируется механизмами, связанными с микроРНК. Исследования *in vitro*, а также *in vivo* показали важную роль микроРНК в патологии АС. МикроРНК регулируют реакцию эндотелия, подавляя гены, кодирующие провоспалительные агонисты или их рецепторы. МикроРНК-125a/b-5p ингибирует экспрессию эндотелина-1, микроРНК-155 действует на рецептор ангиотензина II типа 1 (AT1R) и ослабляет активацию эндотелия ангиотензином [65], микроРНК-33 репрессирует ключевые гены, участвующие в метаболизме клеточного холестерина и холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), окислении жирных кислот и метаболизме глюкозы. Дефицит микроРНК-33 снижает прогрессирование атеросклеротической бляшки у мышей apoE^{-/-}. Мишенью некоторых микроРНК является DNMT, что прямо или косвенно регулирует уровень метилирования ДНК, способствуя патогенезу АС. Так, микроРНК-29b непосредственно выключает DNMT3a и DNMT3b путем отжига с 3'UTR их генов и вызывает глобальное гипометилирование ДНК. МикроРНК-152 подавляет DNMT1, которая влияет на метилирование промотора гена эстрогенового рецептора (ERα), усиливая его экспрессию [72]. МикроРНК-126 кодируется 7 экзонами гена *Egfl7* и интенсивно экспрессируется в ЭК. МикроРНК-126-3p регулирует

целостность сосудов и ангиогенез путем воздействия на Sprd-1 (sprouty-related, EVH1 domain-containing protein 1) и PI3R2 (phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit beta). Кроме того, микроРНК-126-3p регулирует воспаление сосудов, действуя в ЭК на VCAM1 [46]. МикроРНК участвуют в модуляции ЭД, например, микроРНК-10a, которая ингибирует ряд провоспалительных генов в ЭК, включая VCAM-1, E-селектин и сигнальный каскад NF-κB. МикроРНК-10a подавляет активацию NF-κB, воздействуя на два фактора, вовлеченные в активацию комплекса IKK/IκB, – TAK1 и β-TRC (β-transducin-repeat containing gene), предотвращая фосфорилирование IκBα [65]. Этот каскад также модулируется микроРНК-181b, мишенью которой является KPNA4 (importin subunit alpha-4), белок, необходимый для транслокации NF-κB в ядро. МикроРНК-126, микроРНК-31 и микроРНК-17-3p регулируют воспаление сосудов, контролируя экспрессию молекул адгезии VCAM-1, ICAM-1 и E-селектина [1]. МикроРНК-126 – фактор противодействующий ЭД. Она преимущественно экспрессируется в ЭК и может действовать как отрицательный модулятор сосудистого воспаления за счет снижения индуцированной TNF-α экспрессии VCAM-1 [72]. Напряжение сдвига также регулирует активацию ЭК посредством микроРНК. Атеропротекторный ламинарный поток снижает образование микроРНК-92a, увеличивая экспрессию мишеней этой микроРНК, таких как KLF2 или KLF4 [14].

Миграция и пролиферация ЭК – важные процессы для патогенеза АС. В них участвует микроРНК-21, экспрессия которой возрастает в ЭКП при гипоксии. При этом активируется каскад трансформирующего фактора роста β (transforming growth factor-β, TGF-β) и подавляется деление клеток прямым воздействием на WW-домен-содержащий белок-1 [18]. МикроРНК-21, экспрессируемая в ЭК, является первым членом семейства онко-микроРНК. Мишенями микроРНК-21 являются член семейства Rho B (Ras homolog B), PTEN (phosphatase and tensin homolog), PPARα (peroxisome proliferator-activated receptor-α) в ЭК и Sprouty 1 и 2, PDCD4 (programmed cell death protein 4), Vcl-2, рецепторы TGF-β 2-го типа, MEF2C в других типах клеток [65]. МикроРНК-21 способствует клеточной пролиферации и подавляет апоптоз в клетках поврежденной сонной артерии крысы посредством влияния на PTEN [72].

МикроРНК-126 также необходима для поддержания пролиферативной способности ЭК сосудов. МикроРНК-126-5p подавляет ингибитор рецептора Notch1 – DLK1 (Delta-like 1 homolog), усиливая пролиферацию эндотелия после травмы или гиперлипидемического стресса. Она же защищает от повреждений артериального дерева у мышей, проявляя атеропротекторный эффект [54]. МикроРНК-495 может стимулировать пролиферацию ЭК и ингибировать апоптоз путем подавления CCL2, который способствует АС, рекрутируя моноциты в атеросклеротические бляшки и индуцируя апоптоз ЭК [18]. МикроРНК-155 значительно уменьшает способность ЭК к миграции, действуя на AT1R. К тому же, микроРНК-155 и кластер микроРНК-221/222 подавляют экспрессию VCAM1, CCL2 и FLT1 и уменьшают адгезию Jurkat Т-клеток к ЭК активированным ангиотензином II (АТII), влияя на ключевой фактор транскрипции эндотелия – Ets-1, контролирующей гены, участвующие в воспалении и формировании сосуда [79]. МикроРНК-150 может служить сигнальной молекулой, опосредующей межклеточную коммуникацию при регулирования миграции. Повышение количества экзогенной микроРНК-150 снижает экспрессию транскрипционного фактора с-Myb и усиливает клеточную миграцию [74]. Несколько микроРНК могут влиять как на пролиферацию, так и на миграцию ЭК. Так, микроРНК-152 непосредственно действует на металлопептидазу ADAM17 – фермент, расщепляющий пре-TNF- α , и ингибирующий клеточную пролиферацию и миграцию ЭК пупочной вены. Уровни циркулирующей микроРНК-152 у больных АС ниже, чем в контроле [64]. Количество микроРНК-135b-5p и микроРНК-499a-3p значительно возрастает у пациентов с АС венечной артерии. Эти микроРНК подавляют фактор транскрипции MEF-2C и способствуют делению и миграции ЭК [68].

МикроРНК регулируют экспрессию белков межклеточных соединений ЭК и контролируют целостность их структуры. Основными компонентами плотных соединений являются клаудины и окклюдин. Белки плотных соединений положительно регулируются микроРНК-126, микроРНК-107 и микроРНК-21 и негативно – микроРНК-181a, микроРНК-98 и микроРНК-150. Нарушение регуляции экспрессии этих белков микроРНК сопровождается ишемией артерий и другими заболеваниями сосудов [80]. Ос-

новными компонентами адгезивных соединений являются VE-кадгерин, β -катенин, плакоглобин, P120 и винкулин. VE-кадгерин и β -катенин регулируются микроРНК-9, микроРНК-99b, микроРНК-181a, непосредственно влияя на стабильность комплекса VE-кадгерин- β -катенин, а также на эмбриональный ангиогенез и развитие сосудов. Показано, что микроРНК-155 и микроРНК-126 регулируют PECAM-1 (platelet/endothelial cell adhesion molecule 1), влияют на прокатывание нейтрофилов и целостность ЭК-соединений. В фокальных адгезионных соединениях основными компонентами являются интегрин β 4, паксиллин и FAK (focal adhesion kinase). Интегрин β 4 регулируется микроРНК-184, микроРНК-205 и микроРНК-9. Паксиллин регулируется микроРНК-137, микроРНК-145 и микроРНК-218 в разных моделях. FAK регулируется микроРНК-7, микроРНК-138 и микроРНК-135 [80].

Старение ЭК приводит к ослаблению их функции, с последующей необратимой остановкой роста. Многие факторы, такие как деацетилаза SIRT1, АФК, eNOS, теломераза и ассоциированные с аутофагией гены, могут влиять на старение ЭК. SIRT1, уменьшая ацетилирование p53 и H3K56, предотвращает клеточное старение [60]. МикроРНК-217, которая экспрессируется в атеросклеротических поражениях человека, способствует сенесценции, формированию фенотипа старения и приводит к нарушению ангиогенеза путем ингибирования осей SIRT1-FoxO1 (Forkhead box O transcription factor 1) и SIRT1-eNOS в ЭК [41, 43]. МикроРНК-34a участвует в старении эндотелия путем подавления SIRT1. МикроРНК-34a также регулирует апоптоз ЭК через путь SIRT1-p53 и ингибирует опосредованный ЭКП ангиогенез. Известно, что АФК индуцируют клеточную гибель и старение. Продуцентами реактивных соединений в ЭК являются митохондриальная дыхательная цепь, eNOS и оксидаза NADPH (NOX). NOX является основным источником АФК в ЭК [70]. Мишенью miR-146a, замедляющей старение в ЭК, является белок NOX4, который действует как кислородный сенсор и катализирует восстановление молекулярного кислорода до АФК, участвующих в формировании фенотипа сенесцентной клетки [61]. Старение ЭК связано с уменьшением экспрессии eNOS, продуцирующей атеропротектор NO. Показано, что микроРНК-155 снижает экспрессию eNOS и образование NO, связыва-

ясь с 3'UTR мРНК eNOS. IRS-1 и TNF- α ингибируют экспрессию eNOS за счет апрегуляции микроРНК-155. Ингибирование микроРНК-155 уменьшает продукцию АФК и повышает содержание NO за счет активации сигнального пути PI3K/Akt в ЭК микрососудов мозга человека [38]. МикроРНК-27b нарушает стабильность и активность eNOS и ингибирует продукцию NO в ЭК легочной артерии человека, подавляя PPAR γ . С другой стороны, микроРНК-21 может усиливать фосфорилирование Akt, которая активирует eNOS в ЭК и приводит к повышению содержания NO за счет негативного регулирования PTEN [18].

Аутофагия – процесс самопереваривания клеток, опосредованный системой лизосом. При старении клеток эффективность аутофагии снижается и накапливаются внутриклеточные отходы. Исследования показали, что содержание микроРНК-216a отрицательно коррелирует с факторами аутофагии Beclin1 и ATG5 во время старения ЭК пупочной вены. Сверхэкспрессия микроРНК-216a подавляет аутофагию, вызванную оЛПНП в молодых ЭК, путем прямого воздействия на Beclin1. Напротив, ингибирование микроРНК-216a в старых ЭК сохраняет способность индуцировать защитную аутофагию в ответ на оЛПНП [44]. Высокожировая диета значительно активизирует микроРНК-30, что снижает защитные эффекты аутофагии в ЭК и ускоряет развитие АС у мышей apoE $^{-/-}$, подавляя трансляцию Beclin1 [73]. В ЭКП от пациентов с СД 2-го типа микроРНК-130a, действуя на RUNX3 (runt-related transcription factor 3), уменьшает аутофагию и накопление аутофагосом, ингибируя Beclin1 и увеличивая количество антиапоптотического белка Bcl2 [67].

Имеются данные, что микроРНК секретируются ЭК и функционируют как сигнальные молекулы. Апоптотные тела, высвобождаемые из ЭК, обогащены микроРНК-126, которая передает паракринные анти-атеросклеротические сигналы. Моноциты секретируют микроРНК-15a, целью которой является с-Myb в ЭК. В ЭК кластерные гены микроРНК-143/145 могут быть трансаktivированы KLF2 в ответ на напряжение сдвига или статины. Эндотелиальные микроРНК передаются в виде внеклеточных везикул в ГМК, оказывая атеропротектное действие. Так, микроРНК-145 ингибирует пролиферацию ГМК, модулирует их сократимость, дифференцировку

и реакцию на повреждение, воздействуя на гены-мишени, такие как KLF4 и KLF5 [65, 72].

Гладкомышечные клетки сосудов

Исследования на мышцах показали, что гипергликемия повышает экспрессию генов, кодирующих воспалительные факторы, и индуцирует проатерогенные реакции в ГМК сосудов. Показано, что в ГМК в условиях гипергликемии количество защитных эпигенетических маркеров H3K9me3 на промоторах воспалительных генов у мышей с СД снижалось. В первичных клетках сосудов человека, ацетилирование гистона H3 по остаткам лизина K9 и K14 также индуцируется гипергликемией. Кроме того, эти изменения связаны обратной корреляционной зависимостью с метилированием ДНК [51]. Показано также, что высокие уровни микроРНК-125b коррелировали со снижением H3K9me3 в промоторной области воспалительных генов, одновременно с увеличением экспрессии цитокинов [62].

Эволюции от жировых отложений до фиброзной атеромы способствует пролиферация ГМК в неоинтима. Дифференцировка и апоптоз клеток сосудов регулируется TGF- β , который является известной мишенью микроРНК-26a [41]. Сигнальный путь TGF- β играет важную роль в дифференцировке клеток, пролиферации, накоплении ECM и восстановлении тканей [66]. Семейство TGF- β проявляет свои плеiotропные эффекты на ЭК через специфические рецепторы 1-го и 2-го типа и транскрипционные факторы Smad. МикроРНК-26a, воздействуя на Smad-1 и Smad-4, ингибирует дифференцировку и апоптоз, а также способствует пролиферации и миграции ГМК [32]. МикроРНК-599 подавляет пролиферацию и миграцию ГМК, а также ингибирует экспрессию PCNA (ядерного антигена пролиферирующих клеток) и Ki-67 посредством воздействия на мРНК TGF- β 2. Увеличение количества TGF- β 2 снимает индуцированное микроРНК-599 ингибирование пролиферации ГМК и экспрессии генов матрикса, включая коллаген I и V типов и протеогликан [66]. Деление клеток и их миграция могут быть инициированы белками, связанными с клеточным циклом, включая циклины, CDK и ингибиторы CDK, которые могут регулироваться микроРНК [28, 52]. МикроРНК-181b способствует пролиферации и миграции ГМК путем активации PI3K и MAPK. Сверхэкспрессия микроРНК-181b значительно

повышает содержание комплексов циклин D1-CDK4 и снижает уровень ингибиторов CDK (p21 и p27), что приводит к активации чекпойнтов G1/S и G2/M клеточного цикла [53]. Напротив, микроРНК-25 ингибирует пролиферацию ГМК воздействуя на CDK6. При этом экспрессию микроРНК-25 ингибирует TNF- α [52]. МикроРНК-365 также является антипролиферативным фактором, регулирующим деление и миграцию ГМК, блокируя G1/S переход воздействием на циклин D1. Некоторые стимулы (тромбоцитарный фактор роста-bb, ATII, сыворотка) могут способствовать пролиферации ГМК, понижая уровень микроРНК-365 [28]. Количество микроРНК-638, которая экспрессируется в ГМК, снижается после стимуляции PDGF. Дифференцирующая среда может усиливать экспрессию микроРНК-638 в ГМК. МикроРНК-638 ингибирует пролиферацию и миграцию ГМК путем влияния на сигнальный путь – ядерный рецептор NOR1/циклин D [33].

Окисленные ЛПНП играют важную роль в образовании пенных клеток и пролиферации, апоптозе, миграции и дифференцировке ГМК. Окисленные ЛПНП усиливают экспрессию IGF-2, но уменьшают экспрессию микроРНК-490-3p с последующей активацией ее генамишени – паппализина 1, усиливая протеолиз IGFBP4 (insulin-like growth factor binding protein 4). Все эти эффекты в итоге способствуют пролиферации ГМК [58].

Фактор стволовых клеток (SCF) – лиганд для протоонкогена c-Kit, активируется в ГМК после повреждения сосудов. Сверхэкспрессия SCF в клетках A10 индуцирует пролиферацию и миграцию. МикроРНК-34c был идентифицирован как новый модулятор, который ингибирует деление ГМК и неоинтиму, действуя на SCF. МикроРНК-34c уменьшает фосфорилирование ERK и увеличивает экспрессию KLF4, p21, p27 и *Wax*, что предполагает участие в регуляции ГМК сигнального пути SCF/ERK [9].

Металлопротеиназы (MMP), такие как MMP2/9, контролируют пролиферацию ГМК. Содержание MMP регулируется DNMT3b, метилтрансферазой, которая блокирует экспрессию этих генов. Показано, что микроРНК-29b активируется в ГМК, обработанных оЛПНП, и воздействует на MMP2, подавляя миграцию ГМК [41].

В ГМК IGF-1 активирует рецепторную тирозинкиназу IGF-1R, формируя сигналы для выживания и роста клеток, и является важным факто-

ром для поддержания стабильности бляшек при AC [59]. МикроРНК-133 может усиливать экспрессию IGF-1R, продлевая период полураспада его мРНК. У мышей *apoE*-/- ГМК из поздних атеросклеротических поражений характеризуются более низкими уровнями экспрессии микроРНК-133a/IGF-1R и ослаблением IGF-1-стимулированной пролиферации. Предшественник микроРНК-133a может усиливать деление ГМК, стимулированное IGF-1.

LRRFIP1 (leucine-rich repeat flightless-interacting protein 1) может регулировать работу тромбоцитов и влиять на клеточный цикл. LRRFIP1 является мишенью микроРНК-132, которая ингибирует пролиферацию ГМК через сигнальный путь LRRFIP1-ERK1/2. Сверхэкспрессия микроРНК-132 также ингибирует миграцию ГМК и индуцирует апоптоз. В модели поврежденной раны сонной артерии микроРНК-132 снижает экспрессию LRRFIP1 и пролиферацию неоинтимы [8].

ГМК сосудистой стенки, окружающей пенные клетки и липидное ядро, характеризуются возможностью переключения с сократительного на синтетический фенотип. МикроРНК-143/145 является важным фактором для формирования сократительного фенотипа ГМК. МикроРНК-143/145-дефицитные мыши демонстрируют смещение от сократительных к синтетическим ГМК, а потеря сократительных способностей ГМК благоприятствует развитию поражения неоинтимы. Процесс переключения модулируется микроРНК-145, способствующей сократительному фенотипу, за счет стимуляции образования KLF4 и миокардина [39]. Перегрузка оЛПНП в клетках сосудов может сопровождаться трансдифференцировкой в макрофагальный фенотип. Фиброатерома развивается в более сложную бляшку, часто характеризующуюся кальцификацией, которая регулируется в ГМК микроРНК-125b, действующей на фактор транскрипции остеобластов SP7 (Osterix) [19]. Усиление функции микроРНК-663 – модулятора фенотипической регуляции ГМК, заметно увеличивает экспрессию маркеров дифференцировки ГМК, таких как SM22 α (smooth muscle 22 α), SMA (smooth muscle α -actin), кальпонин и MYH11 (smooth muscle myosin heavy chain). МикроРНК-663 способствует развитию синтетического фенотипа ГМК путем воздействия на путь JunB/MYL9. Суперэкспрессия микроРНК-663 уменьшает повреждения неоин-

тимы на модели лигирования сонных артерий мышей [34]. Количество микроРНК-18a-5p возрастает в дифференцированных ГМК и модели повреждения раны сонной артерии крысы и снижается в дедифференцированных. Суперэкспрессия микроРНК-18a-5p снижает количество продукта ее гена-мишени – синдикана 4, увеличивает экспрессию Smad2, что приводит к экспрессии SMA и SM22 α [27]. Напротив, количество микроРНК-23b снижается в модели повреждения раны сонной артерии крысы. МикроРНК-23b также способствует экспрессии маркерных генов дифференцировки ГМК, таких как SMA и MYH11. Примечательно, что микроРНК-23b модулирует переключатель фенотипа ГМК *in vitro*, действуя на урокиназный активатор плазминогена, Smad3 и транскрипционный фактор FOXO4. Сверхэкспрессия микроРНК-23b заметно уменьшает гиперплазию неоинтимы в поврежденных артериях [23].

Артериальная кальцификация тесно связана с фенотипическим переходом ГМК в остеобластоподобные клетки, что является важным патологическим процессом АС, усиливающимся при СД. МикроРНК-133a была идентифицирована *in vitro*, как ключевой отрицательный регулятор, контролирующей трансдифференцировку ГМК в остеобластоподобные клетки воздействуя на Runx2 [36].

Макрофаги

Поглощение липидов и воспалительные реакции в моноцитах/макрофагах при развитии бляшки регулируются микроРНК-155 и микроРНК-125a-5p. В результате уменьшается накопление пенистых клеток и жировых отложений в интиме, которые являются основным детерминантом развития бляшки и ее нестабильности. Правда, данные о микроРНК-155 неоднозначны, так как было также показано, что микроРНК-155 в макрофагах стимулирует экспрессию CCL2 и активность NF- κ B [41].

МикроРНК могут способствовать дифференцировке моноцитов посредством комбинаторной регуляции. МикроРНК-155, микроРНК-222, микроРНК-424 и микроРНК-503, активируемые в процессе дифференцировки клеток THP-1, индуцированной PMA (форбол-12-миристан-13-ацетат), могут стимулировать как дифференцировку моноцитов, так и остановку клеточного цикла в экспериментах с избыточной экспрессией микроРНК [17]. Гемато-

поэтический дефицит микроРНК-155 уменьшает количество резидентных моноцитов и увеличивает долю воспалительных моноцитов в циркуляции. Напротив, микроРНК-199a-5p может ингибировать дифференцировку моноцитов в макрофаги на модели THP-1, действуя на активин А типа 1B (ACVR1B), который является положительным регулятором дифференцировки моноцитов. Даунрегуляция ACVR1B уменьшает фосфорилирование Smad2/3, что приводит к снижению экспрессии C/EBP α и ингибированию дифференцировки моноцитов/макрофагов [37]. В зависимости от сигналов микроокружения макрофаги поляризуются в два основных фенотипа: провоспалительный M1 (классически активированный макрофаг) и противовоспалительный M2 (альтернативно активированный макрофаг). МикроРНК-33 непосредственно контролирует поляризацию макрофагов путем воздействия на энергетический сенсор и ключевой интегратор гомеостаза клеточной энергии – AMP-активированную протеинкиназу, уменьшая окисление жирных кислот и поляризуя макрофаги в состояние M1. *In vivo* использование анти-микроРНК-33 на мышах с нокаутом рецепторов ЛПНП, содержащихся на высокожировой диете, приводит к накоплению в бляшках FOXP3+ Treg, атеропротекторных макрофагов M2 и тормозит развитие АС [49]. Сверхэкспрессия микроРНК-125a-5p уменьшает выражение фенотипа M1 и способствует экспрессии маркеров M2, действуя на транскрипционный фактор KLF13, который участвует в активации и воспалении T-лимфоцитов [18].

Некоторые микроРНК связаны с воспалительными реакциями в макрофагах. Так, регуляторный тандем микроРНК-342-5p/микроРНК-155 усиливает воспалительную активацию макрофагов при АС [46]. Показано, что дефицит микроРНК-155 в лейкоцитах приводит к уменьшению размеров атеросклеротических бляшек и количества воспалительных макрофагов у мышей apoE $^{-/-}$ с частичной каротидной лигировкой, за счет апрегуляции фактора транскрипции Vcl6, подавляющего экспрессию CCL2 в макрофагах [46]. Повышенная экспрессия микроРНК-155 усиливает воспалительные реакции в макрофагах, влияя на SOCS-1 [11]. Нокаут микроРНК-155 у мышей apoE $^{-/-}$ ослаблял АС, подавляя воспалительные реакции макрофагов и усиливая выток холестерина, что формировало антиатерогенный профиль лейкоцитов. С

другой стороны, показано, что молчание эндогенной микроРНК-155 в оЛПНП-стимулированных клетках ТНР-1 значительно усиливает поглощение липидов, экспрессию скавенджер-рецепторов и секрецию цитокинов IL-6, IL-8 и TNF- α , за счет модуляции сигнального пути MyD88/NF- κ B [22]. Сообщается также, что недостаточность гемопоэтических микроРНК-155 у мышей с гиперлипидемией приводит к увеличению размера атеросклеротических бляшек, снижению их стабильности, увеличению количества воспалительных макрофагов и экспрессии SOCS-1 в макрофагах без липидной нагрузки, но не в пенистых клетках [10]. Обнаружено, что микроРНК-155 проявляет антиатеросклеротический эффект, и ее количество значительно выше как у мышей с АС, так и у пациентов с ишемической болезнью сердца. МикроРНК-155 также подавляет синтез воспалительных цитокинов и ингибирует MAPK-каскад в оЛПНП-индуцированных макрофагах и у мышей apoE $^{-/-}$ [78].

С воспалительными реакциями макрофагов связаны еще несколько микроРНК. МикроРНК-342-5p, количество которой значительно увеличивается в макрофагах, может усиливать АС и нитрооксидативный стресс. Ее непосредственной мишенью является Akt1, экспрессию которой микроРНК-342-5p подавляет. Ингибирование Akt1 способствует экспрессии провоспалительных медиаторов (NOS2, TNF α , IL-6) в макрофагах за счет активирования микроРНК-155. Следовательно, микроРНК-342-5p способствует воспалительной активации макрофагов через зависимые от Akt1 и микроРНК-155 пути [63]. Длинная нкРНК – RP5-833A20.1 может снижать экспрессию анти-атеросклеротического ядерного фактора IA (NFIA) путем индукции экспрессии hsa-микроРНК-382-5p в клетках ТНР-1. Активация пути RP5-833A20.1/hsa-микроРНК-382-5p/NFIA увеличивает циркуляцию воспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF) С-реактивного белка и способствует формированию пенистых клеток [21]. И наоборот, микроРНК-146a, микроРНК-21 и микроРНК-590 способствуют снижению секреции провоспалительных цитокинов и накопления липидов в макрофагах. МикроРНК-146a и микроРНК-21 механически взаимодействуют с TLR4, тогда как мишенью микроРНК-590 является липаза липопротеинов. МикроРНК-124a и микроРНК-150 отрицательно коррелируют с воспалением и пролиферацией миелоидных клеток. Фактор

транскрипции KLF2 повышает уровень экспрессии микроРНК-124a и микроРНК-150 и уменьшает экспрессию провоспалительных посредников в макрофагах. Интересно, что CCL2 оказался мишенью микроРНК-124a [18].

Эпигенетика макро- и микрососудистых осложнений сахарного диабета

PTM гистонов и изменения метилирования ДНК связаны с ССЗ. Исследованием больших когорт пациентов, которые включают и лиц с СД, установлено, что микроРНК могут считаться потенциальными прогностическими биомаркерами при ССЗ, что предполагает их участие в диабетических сердечно-сосудистых патологиях. Так, rs2168518 полиморфизм микроРНК-4513 был связан с повышенной распространенностью таких факторов риска развития ССЗ, как уровень глюкозы натощак, частота развития СД2 и низкая выживаемость больных [35]. Уровни микроРНК-9 и микроРНК-370 были значительно выше у пациентов с ССЗ и СД2 по сравнению с больными СД или ССЗ, а микроРНК-126 оказалась предиктором инфаркта миокарда [45, 50]. Ее количество было низким в циркулирующих эндотелиальных микрочастицах больных СД с ССЗ. Одним из регуляторов диабетических заболеваний периферических артерий является микроРНК-503, количество которой увеличивается в ишемизированных конечностях мышей с СД [6]. Были охарактеризованы 12 различных циркулирующих микроРНК в периферической крови пациентов с СД 2-го типа и атеросклеротическими заболеваниями периферических артерий, хотя прогностическая ценность этих микроРНК пока неясна [57].

Клинические исследования подтвердили значение эпигенетических модификаций в микроангиопатической патофизиологии вместе с более ранними данными, полученными на экспериментальных животных. Найдено 187 генов, отличающихся по метилированию ДНК, выделенной из слюны больных СД, по сравнению с контрольной группой [50]. Кроме того, многие микроРНК участвуют в воспалении эндотелия, непосредственно воздействуя на гены, ответственные за рекрутирование лейкоцитов. Среди них микроРНК-126, микроРНК-31 и микроРНК-17-3p, действующие на E-селектин и ICAM-1. Участие микроРНК в патогенезе АС суммировано в *таблице*.

Таблица

Влияние микроРНК на клетки и процессы, связанные с атеросклерозом

Процесс	Положительный эффект (усиление процесса)	Отрицательный эффект (подавление процесса)
Пролиферация ЭК	миРНК-126-5р, -495, -135b-5р, -499a-3р	микроРНК-21, -152
Активация, воспаление и дисфункция ЭК	микроРНК-633, -21	микроРНК-10a, -181b, -126, -31, -17-3р, -92a, -152, -125a/b-5р
Миграция ЭК	микроРНК-135b-5р, -499a-3р, -150	микроРНК-152, -155, -221, -222
Сенесценция и дисфункция ЭК	микроРНК-217, -34a, -146a, -200c, -155, -216a, -27b, -30, -130a	микроРНК-126, -21, -146a
Коммуникация ЭК	микроРНК-126, -107, -21 (пс) микроРНК-9, -99b, -155, -126 (ас)	микроРНК-181a, -98, -150
Пролиферация ГМК	микроРНК-133a, -26a, -181, -135b-5р, -499a-3р	микроРНК-599, -132, -25, -365, -490-3р, -34c
Миграция ГМК	микроРНК-135b-5р, -499a-3р, -26a, -181	микроРНК-599, -132, -29b
Дифференциация ГМК	микроРНК-663, -23b, -18a-5р, -125b	микроРНК-26a, -146, -145
Дифференциация моноцитов	микроРНК-155, -222, -424, -503, -199a-5р	
Дифференциация макрофагов	микроРНК-33 (M1) микроРНК-125a-5р (M2)	
Воспаление, индуцированное макрофагами	микроРНК-342-5р, -382-5р	микроРНК-146, -21, -590, -124a
Уровень холестерина в плазме	микроРНК-122	микроРНК-370
Уровень холестерина ЛПВП		микроРНК-33
Накопление липидов и образование пенистых клеток		микроРНК-155, -125a-5р
Нестабильность бляшек	микроРНК-146a, -29, -365	микроРНК-21, -221/222
Уменьшение размера бляшек	микроРНК-145	микроРНК-33

Эпигенетические биомаркеры для атеросклероза

Перед клиническими проявлениями АС часто наблюдается длительная бессимптомная фаза. Поэтому важно идентифицировать биомаркеры, сопровождающие развитие болезни. С-реактивный белок и количество моноцитов в силу слабой специфичности не являются надежными биомаркерами. Поэтому для ранней диагностики и лечения АС необходимы новые биомаркеры. Эпигенетические изменения не только приводят к изменению активности генов, но и предсказывают сдвиги в общей картине экспрессии генов. Таким образом, эпигенетические метки могут служить диагностическими маркерами для АС [50, 55].

Измененный статус метилирования ДНК в геноме связан с АС. Он также может служить для клинической характеристики риска или прогрессирования АС. Глобальный статус метилирования ДНК, определенный в таких транспозонах, как LINE-1 (long interspersed nucleotide element 1) и ALU (*Arthrobacter luteus*), является потенциальным биомаркером риска развития АС [5]. Изучение статуса метилирования промоторов в

генах, связанных с патологией АС, является перспективным направлением. Исследования показали связь между дифференциальным метилированием критических генов в метаболизме липопротеинов – CETP (cholesteryl ester transfer protein, белок – переносчик эфиров холестерина), LPL (lipoprotein lipase, липопротеинлипаза) и различными метаболическими нарушениями холестерина ЛПВП, а также размером ЛПВП-частиц у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [20]. Обнаружено также, что более высокие уровни метилирования ДНК в промоторе гена ABCA1 (ATP-binding cassette transporter A1) способствуют изменчивости в концентрациях ХС ЛПВП в плазме и связаны с ССЗ у мужчин. У пациентов с ишемической болезнью сердца метилирование FOXP3 в регуляторных Т-клетках связано с тяжестью заболевания, а это свидетельствует о том, что Treg-специфический деметилированный участок в FOXP3, модифицированный эпигенетиками, может прогнозировать развитие АС [25].

Нарушение регуляции микроРНК тесно связано с развитием АС. Изменение паттерна экспрессии микроРНК при АС привело к гипотезе,

согласно которой экспрессия микроРНК может служить биомаркером болезни. В нескольких исследованиях были выявлены циркулирующие микроРНК, которые могут быть потенциальными биомаркерами для АС [45]. Уровни циркуляции микроРНК-126, микроРНК-17, микроРНК-92а и микроРНК-155 были значительно снижены у пациентов с ССЗ [15].

С ростом достижений эпигенетики, открываются возможности поиска диагностических биомаркеров и разработки новых лекарств. Экспериментальные модели СД и ССЗ показывают, что ингибирование или активация ферментов, таких как ацетилазы и деацетилазы гистонов или деметилазы ДНК, может уменьшить ущерб от гипергликемии в клетках сосудов. Гипергликемия, а также изменения вызванные СД, приводят к устойчивой экспрессии профиброзных и провоспалительных генов [50]. Так как гипергликемия влияет на различные клетки, не совпадающие с эпигеномом ССС, нет уверенности, что системная фармакотерапия, ориентированная на метилирование ДНК или РТМ гистонов, будет позитивно влиять на ССО при СД. Потенциал эпигенетики при лечении СД и связанных с ним ССЗ может быть использован в производстве индуцированных плюрипотентных стволовых клеток для регенеративных процессов в ССС, путем модификации программирования взрослых клеток. Макрофаги являются ключевыми клетками в развитии АС, и ингибирование HDAC в макрофагах может снижать атерогенность. Эпигенетику можно использовать для изучения патофизиологии ССО СД, а в недалекой перспективе – для формирования новых терапевтических подходов при лечении этих заболеваний. Необходимо также проверить прогностическую полезность микроРНК, предсказывающих вероятность развития конкретных ССО у пациентов с СД 2-го типа [50].

Выводы

Таким образом, эпигенетические модификации участвуют в инициации и развитии ССО при СД. Изучение РТМ гистонов, метилирования ДНК и спектра микроРНК имеет большой диагностический и прогностический потенциал. Существует терапевтическая перспектива для больных СД с уже установленными ССЗ, которая может быть реализована путем использования

тканеспецифических эпигенетических препаратов-модификаторов.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: поиск источников литературы, анализ материала – Л.С., В.М.П.; написание статьи – Л.С., В.М.П., В.В.П.; редактирование статьи – Е.К., Н.Т.

Литература

1. Asgeirsdottir S.A., van Solingen C., Kurniati N.F. et al. MicroRNA-126 contributes to renal microvascular heterogeneity of VCAM-1 protein expression in acute inflammation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2012. – Vol. 302. – P. F1630–F1639.
2. Baker R.G., Hayden M.S., Ghosh S. NF-kappaB, inflammation, and metabolic disease // *Cell. Metab.* – 2011. – Vol. 13 (1). – P. 11–22.
3. Bannister A.J., Kouzarides T. Regulation of chromatin by histone modifications // *Cell Res.* – 2011. – Vol. 21 (3). – P. 381–395.
4. Brasacchio D., Okabe J., Tikellis C. et al. Hyperglycemia induces a dynamic cooperativity of histone methylase and demethylase enzymes associated with gene-activating epigenetic marks that coexist on the lysine tail // *Diabetes.* – 2009. – Vol. 58 (5). – P. 1229–1236.
5. Cash H.L., Mcgarvey S.T., Houseman E.A. et al. Cardiovascular disease risk factors and DNA methylation at the LINE-1 repeat region in peripheral blood from Samoan Islanders // *Epigenetics.* – 2011. – Vol. 6 (10). – P. 1257–1264.
6. Caporali A., Meloni M., Vollenkle C. et al. Deregulation of microRNA-503 contributes to diabetes mellitus-induced impairment of endothelial function and reparative angiogenesis after limb ischemia // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123 (3). – P. 282–291.
7. Chamorro-Jorganes A., Araldi E., Penalva L.O. et al. MicroRNA-16 and microRNA-424 regulate cell-autonomous angiogenic functions in endothelial cells via targeting vascular endothelial growth factor receptor-2 and fibroblast growth factor receptor-1 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 2595–2606.
8. Choe N., Kwon J.S., Kim J.R. et al. The microRNA miR-132 targets Lrrfp1 to block vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia // *Atherosclerosis.* – 2013. – Vol. 229. – P. 348–355.
9. Choe N., Kwon J.S., Kim Y.S. et al. The microRNA miR-34c inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and neointimal hyperplasia by targeting stem cell factor // *Cell. Signal.* – 2015. – Vol. 27. – P. 1056–1065.
10. Donners M.M., Wolfs I.M., Stoger L.J. et al. Hematopoietic miR155 deficiency enhances atherosclerosis and decreases plaque stability in hyperlipidemic mice // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7. – P. e35877.
11. Du F., Yu F., Wang Y. et al. MicroRNA-155 deficiency results in decreased macrophage inflammation and attenuated atherogenesis in apolipoprotein E-deficient mice // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2014. – Vol. 34. – P. 759–767.
12. Dunn J., Simmons R., Thabet S., Jo H. The role of epigenetics in the endothelial cell shear stress response and atherosclerosis // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2015. – Vol. 67. – P. 167–176.
13. Fang F., Yang Y., Yuan Z. et al. Myocardin-related transcription factor A mediates oxLDL-induced endothelial injury // *Circ. Res.* – 2011. – Vol. 108 (7). – P. 797–807.
14. Fang Y., Davies P.F. Site-specific microRNA-92a regulation of Kruppel-like factors 4 and 2 in atherosusceptible endothelium // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2012. – Vol. 32. – P. 979–987.
15. Fichtlscherer S., De Rosa S., Fox H. et al. Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107 (5). – P. 677–684.
16. Findeisen H.M., Gizard F., Zhao Y. et al. Epigenetic regulation of vascular smooth muscle cell proliferation and neointima formation by histone deacetylase inhibition // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31 (4). – P. 851–860.
17. Forrest A.R., Kanamori-Katayama M., Tomaru Y. et al. Induction of microRNAs, mir-155, mir-222, mir-424 and mir-503, promotes monocytic differentiation through combinatorial regulation //

- Leukemia.– 2010.– Vol. 24.– P. 460–466.
18. Gao Y., Peng J., Ren Z. et al. Functional regulatory roles of microRNAs in atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.*– 2016.– Vol. 460.– P. 164–171.
19. Goettsch C., Rauner M., Pacyna N. et al. miR-125b regulates calcification of vascular smooth muscle cells // *Am. J. Pathol.*– 2011.– Vol. 179.– P. 1594–1600.
20. Guay S.P., Brisson D., Lamarche B. et al. DNA methylation variations at CETP and LPL gene promoter loci: new molecular biomarkers associated with blood lipid profile variability // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 228 (2).– P. 413–420.
21. Hu Y.W., Zhao J.Y., Li S.F. et al. RP5-833A20.1/miR-382-5p/NFIA-dependent signal transduction pathway contributes to the regulation of cholesterol homeostasis and inflammatory reaction // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35.– P. 87–101.
22. Huang R.S., Hu G.Q., Lin B. et al. MicroRNA-155 silencing enhances inflammatory response and lipid uptake in oxidized low-density lipoprotein-stimulated human THP-1 macrophages // *J. Invest. Med.*– 2010.– Vol. 58.– P. 961–967.
23. Iaconetti C., De Rosa S., Polimeni A. et al. Down-regulation of miR-23b induces phenotypic switching of vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo // *Cardiovasc. Res.*– 2015.– Vol. 107.– P. 522–533.
24. Illingworth R., Kerr A., Desousa D. et al. A novel CpG island set identifies tissue-specific methylation at developmental gene loci // *PLoS Biol.*– 2008.– Vol. 6.– P. e22.
25. Jia L., Zhu L., Wang J.Z. et al. Methylation of FOXP3 in regulatory T cells is related to the severity of coronary artery disease // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 228 (2).– P. 346–352.
26. Jones P.A. Functions of DNA methylation: islands, start sites, gene bodies and beyond // *Nat. Rev. Genet.*– 2012.– Vol. 13 (7).– P. 484–492.
27. Kee H.J., Kim G.R., Cho S.N. et al. MiR-18a-5p microRNA increases vascular smooth muscle cell differentiation by down-regulating Syndecan4 // *Korean Circ. J.*– 2014.– Vol. 44.– P. 255–263.
28. Kim M.H., Ham O., Lee S.Y. et al. MicroRNA-365 inhibits the proliferation of vascular smooth muscle cells by targeting cyclin D1 // *J. Cell. Biochem.*– 2014.– Vol. 115.– P. 1752–1761.
29. Kohli R.M., Zhang Y. TET enzymes, TDG and the dynamics of DNA demethylation // *Nature.*– 2013.– Vol. 502 (7472).– P. 472–479.
30. Kong X., Fang M., Li P. et al. HDAC2 deacetylates class II transactivator and suppresses its activity in macrophages and smooth muscle cells // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2009.– Vol. 46 (3).– P. 292–299.
31. Kumar A., Kumar S., Vikram A. et al. Histone and DNA methylation-mediated epigenetic downregulation of endothelial Kruppel-like factor 2 by low-density lipoprotein cholesterol // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2013.– Vol. 33 (8).– P. 1936–1942.
32. Leeper N.J., Raiesdana A., Kojima Y. et al. MicroRNA-26a is a novel regulator of vascular smooth muscle cell function // *J. Cell. Physiol.*– 2011.– Vol. 226.– P. 1035–1043.
33. Li P., Liu Y., Yi B. et al. MicroRNA-638 is highly expressed in human vascular smooth muscle cells and inhibits PDGF-BB-induced cell proliferation and migration through targeting orphan nuclear receptor NOR1 // *Cardiovasc. Res.*– 2013.– Vol. 99.– P. 185–193.
34. Li P., Zhu N., Yi B. et al. MicroRNA-663 regulates human vascular smooth muscle cell phenotypic switch and vascular neointimal formation // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 113.– P. 1117–1127.
35. Li Q., Chen L., Chen D. et al. Influence of microRNA-related polymorphisms on clinical outcomes in coronary artery disease // *Am. J. Transl. Res.*– 2015.– Vol. 7 (2).– P. 393–400.
36. Liao X.B., Zhang Z.Y., Yuan K. et al. MiR-133a modulates osteogenic differentiation of vascular smooth muscle cells // *Endocrinology.*– 2013.– Vol. 154.– P. 3344–3352.
37. Lin H.S., Gong J.N., Su R. et al. miR-199a-5p inhibits monocyte/macrophage differentiation by targeting the actin a type 1B receptor gene and finally reducing C/EBPalpha expression // *J. Leukoc. Biol.*– 2014.– Vol. 96.– P. 1023–1035.
38. Liu Y., Pan Q., Zhao Y. et al. MicroRNA-155 regulates ROS production, no generation, apoptosis and multiple functions of human brain microvessel endothelial cells under physiological and pathological conditions // *J. Cell. Biochem.*– 2015.– Vol. 116.– P. 2870–2881.
39. Lovren F., Pan Y., Quan A. et al. MicroRNA-145 targeted therapy reduces atherosclerosis // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. S81–S90.
40. Lynch M., Barallobre-Barreiro J., Jahangiri M., Mayr M. Vascular proteomics in metabolic and cardiovascular diseases // *J. Intern. Med.*– 2016.– Vol. 280 (4).– P. 325–338.
41. Madrigal-Matute J., Rotllan N., Aranda J.F., Fernández-Hernando C. MicroRNAs and atherosclerosis // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2013.– Vol. 15 (5).– P. 322.
42. McDonald O.G., Wamhoff B.R., Hoofnagle M.H., Owens G.K. Control of SRF binding to CARG box chromatin regulates smooth muscle gene expression in vivo // *J. Clin. Invest.*– 2006.– Vol. 116 (1).– P. 36–48.
43. Menghini R., Casagrande V., Cardellini M. et al. MicroRNA 217 modulates endothelial cell senescence via silent information regulator 1 // *Circulation.*– 2009.– Vol. 120.– P. 1524–1532.
44. Menghini R., Casagrande V., Marino A. et al. MiR-216a: a link between endothelial dysfunction and autophagy // *Cell Death Dis.*– 2014.– Vol. 5.– P. e1029.
45. Motawae T.M., Ismail M.F., Shabayek M.I., Seleem M.M. MicroRNAs 9 and 370 association with biochemical markers in T2D and CAD complication of T2D // *PLoS ONE.*– 2015.– Vol. 10 (5).– P. e0126957.
46. Nazari-Jahantigh M., Egea V., Schober A., Weber C. MicroRNA-specific regulatory mechanisms in atherosclerosis // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2015.– Vol. 89 (Pt A).– P. 35–41.
47. Niu P.P., Cao Y., Gong T. et al. Hypermethylation of DDAH2 promoter contributes to the dysfunction of endothelial progenitor cells in coronary artery disease patients // *J. Transl. Med.*– 2014.– Vol. 12.– P. 170.
48. Orom U.A., Shiekhattar R. Long noncoding RNAs usher in a new era in the biology of enhancers // *Cell.*– 2013.– Vol. 154 (6).– P. 1190–1193.
49. Ouimet M., Ediriweera H.N., Gundra U.M. et al. MicroRNA-33-dependent regulation of macrophage metabolism directs immune cell polarization in atherosclerosis // *J. Clin. Invest.*– 2015.– Vol. 125 (12).– P. 4334–4448.
50. Pasquier J., Hoarau-Véchet J., Fakhro K. et al. Epigenetics and cardiovascular disease in diabetes // *Curr. Diab. Rep.*– 2015.– Vol. 15 (12).– P. 108.
51. Pirola L., Balcerczyk A., Tothill R.W. et al. Genome-wide analysis distinguishes hyperglycemia regulated epigenetic signatures of primary vascular cells // *Genome Res.*– 2011.– Vol. 21 (10).– P. 1601–1615.
52. Qi L., Zhi J., Zhang T. et al. Inhibition of microRNA-25 by tumor necrosis factor alpha is critical in the modulation of vascular smooth muscle cell proliferation // *Mol. Med. Rep.*– 2015.– Vol. 11.– P. 4353–4358.
53. Ruparella N., Chai J.T., Fisher E.A., Choudhury R.P. Inflammatory processes in cardiovascular disease: a route to targeted therapies // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2017.– Vol. 14 (3).– P. 133–144.
54. Schober A., Nazari-Jahantigh M., Wei Y. et al. MicroRNA-126-5p promotes endothelial proliferation and limits atherosclerosis by suppressing Dlk1 // *Nat. Med.*– 2014.– Vol. 20.– P. 368–376.
55. Siemelink M., Van Der Laan S., Timmers L. et al. Taking risk prediction to the next level. Advances in biomarker research for atherosclerosis // *Curr. Pharm. Des.*– 2013.– Vol. 19 (33).– P. 5929–5941.
56. Siracuse J.J., Chaikof E.L. The Pathogenesis of diabetic atherosclerosis // *Diabetes and peripheral vascular disease* / Eds. G.V. Shrikhande, J.F. McKinsey.– N.-Y., 2012.– 243 p.
57. Stather P.W., Sylvius N., Wild J.B. et al. Differential microRNA expression profiles in peripheral arterial disease // *Circ. Cardiovasc. Genet.*– 2013.– Vol. 6 (5).– P. 490–497.
58. Sun Y., Chen D., Cao L. et al. MiR-490-3p modulates the proliferation of vascular smooth muscle cells induced by oxLDL through targeting PAPP-A // *Cardiovasc. Res.*– 2013.– Vol. 100.– P. 272–279.
59. von der Thusen J.H., Borensztajn K.S., Moimas S. et al. IGF-1 has plaque-stabilizing effects in atherosclerosis by altering vascular smooth muscle cell phenotype // *Am. J. Pathol.*– 2011.– Vol. 178.– P. 924–934.
60. Togliatto G., Trombetta A., Dentelli P. et al. Unacylated ghrelin induces oxidative stress resistance in a glucose intolerance and peripheral artery disease mouse model by restoring endothelial cell miR-126 expression // *Diabetes.*– 2015.– Vol. 64.– P. 1370–1382.
61. Vasa-Nicotera M., Chen H., Tucci P. et al. miR-146a is modulated in human endothelial cell with aging // *Atherosclerosis.*– 2011.– Vol. 217.– P. 326–330.
62. Villeneuve L.M., Kato M., Reddy M.A. et al. Enhanced levels of microRNA-125b in vascular smooth muscle cells of diabetic db/db mice lead to increased inflammatory gene expression by targeting the histone methyltransferase Suv39h1 // *Diabetes.*– 2010.– Vol. 59 (11).– P. 2904–2915.
63. Wei Y., Nazari-Jahantigh M., Chan L. et al. The microRNA-342-5p fosters inflammatory macrophage activation through an Akt1- and

- microRNA-155-dependent pathway during atherosclerosis // *Circulation*.– 2013.– Vol. 127.– P. 1609–1619.
64. Wu Y., Huang A., Li T. et al. MiR-152 reduces human umbilical vein endothelial cell proliferation and migration by targeting ADAM17 // *FEBS Lett.*– 2014.– Vol. 588.– P. 2063–2069.
65. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2014.– Vol. 306 (3).– P. H317–H325.
66. Xie B., Zhang C., Kang K., Jiang S. MiR-599 inhibits vascular smooth muscle cells proliferation and migration by targeting TGF β 2 // *PLoS One*.– 2015.– Vol. 10.– P. e0141512.
67. Xu Q., Meng S., Liu B. et al. MicroRNA-130a regulates autophagy of endothelial progenitor cells through Runx3 // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*– 2014.– Vol. 41.– P. 351–357.
68. Xu Z., Han Y., Liu J. et al. MiR-135b-5p and MiR-499a-3p promote cell proliferation and migration in atherosclerosis by directly targeting MEF2C // *Sci. Rep.*– 2015.– Vol. 5.– P. 12276.
69. Yamada Y., Nishida T., Horibe H. et al. Identification of hypo- and hypermethylated genes related to atherosclerosis by a genome-wide analysis of DNA methylation // *Int. J. Mol. Med.*– 2014.– Vol. 33 (5).– P. 1355–1363.
70. Yamakuchi M. Endothelial senescence and microRNA // *Biomol. Concepts*.– 2012.– Vol. 3.– P. 213–223.
71. Yamamoto S., Narita I., Kotani K. The macrophage and its related cholesterol efflux as a HDL function index in atherosclerosis // *Clin. Chim. Acta.*– 2016.– Vol. 457.– P. 117–122.
72. Zhang B.K., Lai X., Jia S.J. Epigenetics in atherosclerosis: a clinical perspective // *Discov. Med.*– 2015.– Vol. 19 (103).– P. 73–80.
73. Zhang T., Tian F., Wang J. et al. Endothelial cell autophagy in atherosclerosis is regulated by miR-30-mediated translational control of ATG6 // *Cell. Physiol. Biochem.*– 2015.– Vol. 37.– P. 1369–1378.
74. Zhang Y., Liu D., Chen X. et al. Secreted monocytic miR-150 enhances targeted endothelial cell migration // *Mol. Cell.*– 2010.– Vol. 39.– P. 133–144.
75. Zhang Y., Zeng C. Role of DNA methylation in cardiovascular diseases // *Clin. Exp. Hypertens.*– 2016.– Vol. 38 (3).– P. 261–267.
76. Zhou B., Margariti A., Zeng L. et al. Splicing of histone deacetylase 7 modulates smooth muscle cell proliferation and neointima formation through nuclear beta-catenin translocation // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2011.– Vol. 31 (11).– P. 2676–2684.
77. Zhou S., Chen H.Z., Wan Y.Z. et al. Repression of P66Shc expression by SIRT1 contributes to the prevention of hyperglycemia-induced endothelial dysfunction // *Circ. Res.*– 2001.– Vol. 109 (6).– P. 639–648.
78. Zhu J., Chen T., Yang L. et al. Regulation of microRNA-155 in atherosclerotic inflammatory responses by targeting MAP3K10 // *PLoS One*.– 2012.– Vol. 7.– P. e46551.
79. Zhu N., Zhang D., Chen S. et al. Endothelial enriched microRNAs regulate angiotensin II-induced endothelial inflammation and migration // *Atherosclerosis*.– 2011.– Vol. 215.– P. 286–293.
80. Zhuang Y., Peng H., Mastey J., Chen W. MicroRNA regulation of endothelial junction proteins and clinical consequence // *Mediators Inflamm.*– 2016.– Vol. 2016.– P. 5078627.

Надійшла 02.07.2017 р.

Цукровий діабет і атеросклероз: епігенетичні механізми патогенезу. Огляд літератури

Л.К. Соколова, В.М. Пушкар'єв, О.І. Ковзун, В.В. Пушкар'єв, М.Д. Тронько

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ

В огляді літератури узагальнено і проаналізовано матеріал, присвячений епігенетичним змінам, які супроводжують серцево-судинні ускладнення при цукровому діабеті. Представлено дані про участь епігенетичних модифікацій у патологічних змінах клітин ендотелію, гладеньком'язової мускулатури і макрофагів, що ведуть до атеросклерозу. Описана роль різних мікроРНК у диференціюванні, активації, запаленні, проліферації і міграції клітин судин. Показано, що модифікації гістонів, метилювання ДНК і зміна спектра мікроРНК беруть участь в ініціації і розвитку серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті, а їх вивчення і застосування отриманих знань має великий діагностичний, прогностичний, а в перспективі і терапевтичний потенціал.

Ключові слова: атеросклероз, цукровий діабет, епігенетичні модифікації, мікроРНК.

Diabetes and atherosclerosis: epigenetic mechanisms of pathogenesis. A review

L.K. Sokolova, V.M. Pushkarev, O.I. Kovzun, V.V. Pushkarev, M.D. Tronko

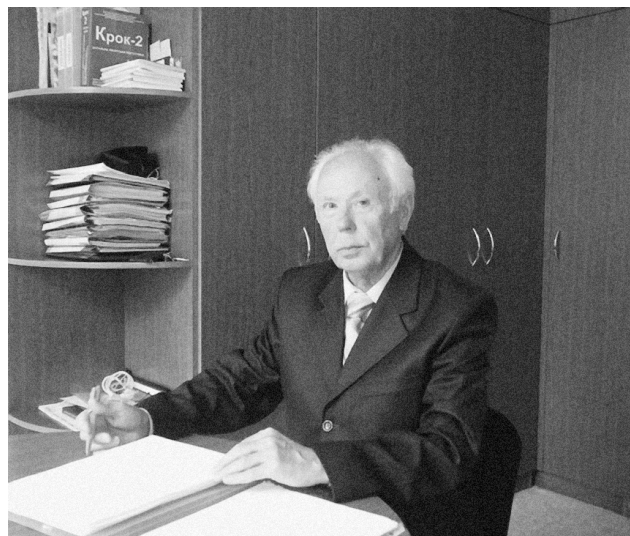
SI «V.P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The review summarizes and analyzes epigenetic changes accompanying cardiovascular complications in diabetes. Data on the participation of epigenetic modifications in pathological changes of endothelial cells, smooth muscle cells and macrophages leading to atherosclerosis are presented. The role of various miRNAs in the differentiation, activation, inflammation, proliferation and migration of vascular cells is described. It has been shown that histone modifications, DNA methylation and miRNA spectrum change participate in the initiation and development of cardiovascular diseases in diabetes, and their study and application of the acquired data has great diagnostic, prognostic, and therapeutic potential.

Key words: atherosclerosis, diabetes, epigenetic modifications, miRNA.

Віктор Денисович Сиволап

(до 75-річчя від дня народження)



З грудня 2017 р. виповнилося 75 років від дня народження відомого вченого, кардіолога, доктора медичних наук, професора Віктора Денисовича Сиволапа.

Віктор Денисович народився в Запорізькій області. У 1965 р. закінчив з відзнакою лікувальний факультет Дніпропетровського державного медичного інституту. У 1965–1976 рр. працював лікарем-терапевтом у лікувальних закладах Запоріжжя та Запорізької області. У 1976–1981 р. був асистентом кафедри, а у 1981–1992 рр. працював на посаді доцента кафедри кардіології Запорізького державного інституту вдосконалення лікарів. Із жовтня 1992 р. до теперішнього часу – завідувач кафедри внутрішніх хвороб № 1 Запорізького державного медичного університету. У 1979 р. захистив кандидатську дисертацію, а у 1990 р. здобув науковий ступінь доктора медичних наук, захистивши дисертацію на тему «Систолічна, діастолічна функція серця, стан нейрогуморальних механізмів регуляції при

гіпертрофії міокарда у хворих з хронічною недостатністю кровообігу». У 1995 р. отримав наукове звання професор кафедри внутрішніх хвороб.

Педагогічний стаж професора В.Д. Сиволапа – 41 рік. Під його керівництвом захищено 3 докторських та 12 кандидатських дисертацій, виконано 5 ініціативних науково-дослідних робіт. Основні напрями наукової діяльності: ремоделювання серця, гормональні зміни, маркери некрозу міокарда, гемокоагуляційний гомеостаз, системне запалення, вдосконалення діагностики, лікування та прогнозування перебігу інфаркту міокарда у хворих на метаболічний синдром; провадження догоспітального системного тромболізису при гострому інфаркті міокарда; маркери формування ранньої післяінфарктної аневризми; ураження нирок у хворих на серцеву недостатність ішемічного генезу; особливості перебігу гострої та хронічної серцевої недостатності у хворих при супутній патології внутрішніх органів.

В.Д. Сиволап – член спеціалізованої вченої ради із захисту докторських та кандидатських дисертацій за спеціальностями «Внутрішні хвороби», «Кардіологія», «Педіатрія» при Запорізькому державному медичному університеті. Член Європейського товариства кардіологів. Автор 452 друкованих праць, зокрема 3 підручників, 4 монографій, 20 навчальних посібників, 10 методичних рекомендацій, 19 винаходів та деклараційних патентів. За вагомий внесок у

розвиток охорони здоров'я та високий професіоналізм неодноразово нагороджений грамотами Міністра охорони здоров'я України, знаком «Відмінник охорони здоров'я».

Колектив Запорізького державного медичного університету, Асоціація кардіологів України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», учні та колеги щиро вітають Віктора Денисовича з ювілеєм і бажають міцного здоров'я, невичерпної енергії, успіхів.

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 09.11.2017 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 25

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