

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

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



5/2016

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: Г. В. Дзяк (Дніпро)
Заступник головного редактора: Л. Г. Воронков (Київ)
Відповідальний секретар: О. Й. Жарінов (Київ)

Редакційна колегія:

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

Редакційна рада:

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

Редакція журналу

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

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

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

www.ukrcardio.org

Видавець

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

Зміст

Contents

Оригінальні дослідження / Original articles

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым инфарктом миокарда **17** Comparative evaluation of efficacy and safety of the different modes of lipid-lowering therapy in acute myocardial infarction

А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай, С.П. Кушнир, Д.А. Белый, А.А. Степура

O.M. Parkhomenko, O.I. Irkin, Ya.M. Lutai, S.P. Kushnir, D.O. Bilyi, A.O. Stepura

Цель – изучить безопасность и эффективность раннего применения различных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST. В исследовании приняли участие 135 пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST. По методу случайной выборки больных разделили на четыре группы: I – 26 лиц, принимавших аторвастатин в дозе 10 мг и эзетимиб в дозе 10 мг, II – 24 пациента, которым назначили аторвастатин в дозе 40 мг, III – 43 пациента, которые получали аторвастатин в дозе 80 мг, и IV – 42 пациента, которые принимали аторвастатин в дозе 40 мг и эзетимиб в дозе 10 мг. Всем больным после госпитализации проведена реваскуляризация инфарктзависимой венечной артерии методом стентирования. У всех пациентов отмечено снижение среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) как на 10-е, так и на 90-е и 180-е сутки. Более интенсивное снижение уровня ХС ЛПНП зарегистрировано в III и IV группах. Пациенты I и II групп статистически значимо чаще достигали комбинированной конечной точки в госпитальный период, чем больные III и IV групп (соответственно 19,5 и 7 %; $P=0,0281$). Также у пациентов I и II групп в течение 90 сут статистически значимо чаще развивался повторный инфаркт миокарда (у 7 % по сравнению с 0 % у больных III и IV групп; $P=0,027$) и чаще возникала комбинированная конечная точка (инфаркт миокарда и смерть) – соответственно у 8,8 % по сравнению с 1,4 % ($P=0,042$). Терапия статинами и их комбинацией с эзетимибом хорошо переносится пациентами с ОКС с элевацией сегмента ST. Снижение уровня ХС ЛПНП до целевого статистически значимо чаще отмечали у больных III и IV групп. На фоне применения высокоинтенсивной липидоснижающей терапии наблюдали улучшение клинического течения ОКС с элевацией сегмента ST как в госпитальный, так и в ранний постгоспитальный период.

Особенности раннего и позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от локализации поражения **24** Early and remote cardiac remodeling in post-infarction patients depending on localization of the infarction

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

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

Цель – провести сопоставительный анализ направленности и степени выраженности изменений параметров, характеризующих процесс раннего и позднего ремоделирования левого желудочка (ЛЖ), у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), в зависимости от локализации поражения. В исследование включено 100 больных в возрасте в среднем ($55,6 \pm 4,6$) года, перенесших ИМ с зубцом Q. В острый период обследовано 39 пациентов, в отдаленный период – 61. Всем больным проведена эхокардиография с определением основных показателей функционального состояния ЛЖ, измеряли уровень альдостерона в крови. Деление пациентов на группы проводили с учетом локализации ИМ, состояния систолической функции ЛЖ и наличия артериальной гипертензии в анамнезе. В острый период ИМ у больных с передне-перегородочно-верхушечной локализацией поражения по сравнению с пациентами с ИМ заднебоковой локализации отмечены более выраженные изменения показателей гемодинамики и функционального состояния миокарда ЛЖ, что обусловлено анатомическими характеристиками миокарда и особенностями кровоснабжения ЛЖ. Показано влияние уровня альдостерона и наличия артериальной гипертензии в анамнезе на процесс ремоделирования ЛЖ у больных с ИМ. В отдаленные сроки после перенесенного ИМ сопоставление толерантности к физической нагрузке с показателями функционального состояния ЛЖ (выделение кардиодинамических вариантов ремоделирования ЛЖ) у каждого больного позволяет определить наличие, ограничение или истощение миокардиального резерва ЛЖ и способствует более объективной индивидуальной оценке гемодинамического обеспечения жизнедеятельности организма и, при необходимости, медикаментозной коррекции выявленных изменений.

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Прихильність пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці **34** Adherence of patients with arterial hypertension to the algorithmic antihypertensive therapy in real-life clinical practice

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

K.M. Amosova, Iu.V. Rudenko

Мета – визначити чинники, що асоціюються з прихильністю пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) до алгоритмізованого антигіпертензивного лікування, а також оцінити вплив прихильності до антигіпертензивного лікування на контроль офісного і домашнього артеріального тиску (АТ) в умовах реальної клінічної практики. До відкритого проспективного дослідження залучили хворих на неускладнену есенціальну АГ, котрі її раніше не лікували, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. та таких, яким було призначено антигіпертензивну терапію, із АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Покроковий алгоритм лікування передбачав від початку застосування фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну і послідовне призначення в разі потреби інших препаратів до досягнення цільового офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.). Через 6 міс покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування високу прихильність до лікування визначено в 217 (49 %) осіб (1-ша група), помірну – в 193 (43,6 %) осіб (2-га група), низьку – в 33 (7,4 %) осіб (3-тя група). У 1-й групі порівняно з 3-ю виявлено більше осіб, що не лікували АГ до залучення в дослідження ($P < 0,03$), а в 3-й групі порівняно з 1-ю та 2-ю – більше курців ($P < 0,02$). У 1-й групі частка осіб з високою вихідною прихильністю до антигіпертензивної терапії серед пацієнтів, яким її було призначено до залучення в дослідження, була більшою, а з низькою – меншою порівняно з такою в 2-й та 3-й групах ($P < 0,01$). У 3-й групі через 6 міс частка осіб з цільовим офісним АТ, рекомендованим рівнем домашнього АТ та контрольованою АГ була меншою за таку в 1-й та 2-й групах ($P < 0,01$). Висока прихильність до лікування асоціюється з меншою частотою застосування антигіпертензивної терапії в минулому та, порівняно з низькою, збільшує частоту досягнення контролю офісного і домашнього АТ через 6 міс. Низька прихильність до антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неконтрольованою АГ асоціюється з курінням та більшою частотою АГ, ймовірно резистентної до лікування, до залучення в дослідження.

Морфофункціональний стан екстракраніальних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту

М.М. Долженко, Л.М. Груб'як, Н.Р. Сохор

44 Morphological and functional extracranial arteries changes in hypertensive patients after ischemic stroke

M.M. Dolzhenko, L.M. Grubyak, N.R. Sokor

Мета – оцінити морфофункціональний стан екстракраніальних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) після перенесеного ішемічного інсульту (ІІ) за досвідом роботи інсультного та судинного відділень. У дослідження проспективно залучено 135 пацієнтів з АГ без фібриляції передсердь в анамнезі, в яких розвинувся ІІ. Усім пацієнтам під час госпіталізації проводили доплерокардіографію і дуплексне сканування екстра- та інтракраніальних артерій. У всіх пацієнтів з АГ після перенесеного ІІ виявлено статистично значуще більшу товщину комплексу інтима – медіа (КІМ) загальної сонної артерії (ЗСА) порівняно зі здоровими незалежно від субстрату ІІ, що відповідало наявності гемодинамічно незначущого (< 70 %) стенозу в 50,3 % випадків. Статистично значуще менший діаметр ЗСА, менший коефіцієнт розтяжності та вищий індекс жорсткості порівняно зі здоровими свідчать про прогресивне ремоделювання артеріального русла в пацієнтів з АГ після перенесеного ІІ. Найгірші показники ремоделювання екстракраніальних артерій за даними індексу жорсткості корелюють з прогресуванням системного атеросклерозу за показником товщини КІМ ЗСА ($r = 0,87$; $P < 0,0001$). Пацієнти з АГ після перенесеного ІІ порівняно зі здоровими мають статистично значуще гірші показники периферичної гемодинаміки з вищими піковою систолічною ($P < 0,001$) і діастолічною швидкістю кровотоку ($P < 0,001$) і усередненою за часом максимальною швидкістю кровотоку в ЗСА ($P < 0,001$) з меншими індексом резистентності ($P < 0,001$) і пульсаторним індексом ($P < 0,001$). Виявлена слабка, але статистично значуща кореляція між товщиною КІМ ЗСА, відносною товщиною стінки лівого шлуночка ($r = 0,15$; $P < 0,01$) і наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($r = 0,16$; $P < 0,01$) свідчить про те, що прогресування ремоделювання лівого шлуночка і системного атеросклерозу при АГ є паралельними процесами і різними ланками загального патогенетичного ланцюга.

Резистентна артеріальна гіпертензія: аналіз багатокомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії

О.Г. Обертинська

51 Resistant hypertension: analysis of multi-combination antihypertensive therapy

O.G. Obertynska

Мета – провести аналіз багатокомпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії та визначити шляхи оптимізації комбінованого лікування в пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією (РАГ). Обстежено 47 пацієнтів з РАГ: 24 (51 %) чоловіки і 23 (49 %) жінки віком у середньому ($56,03 \pm 0,38$) року. Середній рівень офісного артеріального тиску становив ($156,07 \pm 0,81$)/($97,27 \pm 0,36$) мм рт. ст. Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії найчастіше в лікуванні РАГ використовують діуретики (100 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (89 %) та β -адреноблокатори (75 %). Блокатори кальцієвих каналів застосовували у 40 %. Найрідше використовували блокатори рецепторів ангіотензину II (4,25 %). Серед діуретиків у комбінованій терапії РАГ найчастіше використовували тіазидний діуретик гідрохлоротіазид у середній дозі 27 мг/добу (у 81 %), рідше – тіазидоподібний діуретик індапамід (15 %) і ще рідше – петльовий діуретик торасемід (2 %) та антагоніст альдостерону спіронолактон (2 %). Найбільш поширеною багатокомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів при РАГ стало поєднання діуретика, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту і β -адреноблокатора (у 60 % пацієнтів). У хворих на РАГ, незважаючи на недосягнення цільового рівня артеріального тиску трикомпонентною комбінацією ліків, досить рідко застосовували комбінацію з чотирьох препаратів. Більшість пацієнтів з РАГ мають асоційовані клінічні стани (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок, фібриляція передсердь), нерідко в поєднанні, та високий серцево-судинний ризик, тому вибір антигіпертензивних препаратів і їх комбінацій необхідно проводити з урахуванням метаболічних ефектів, можливих побічних дій препаратів, впливу на супутню патологію та її прогноз.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження **58** Validation of the russian version of AF-QoL questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

О.С. Сичов, А.О. Бородай

O.S. Sychov, A.O. Borodai

Мета роботи – оцінити надійність, валідність і силу відгуку російськомовної версії опитувальника AF-QoL для можливості його використання в популяції пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь (ФП – ТП). У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 288 пацієнтів з ФП – ТП неклапанного походження. Середній вік хворих становив (61,4±9,9) року, жінок було 107 (37,2 %). Персистентну форму ФП – ТП виявляли у 167 (58,0 %) осіб, тривало персистентну – у 21 (7,3 %), постійну – у 63 (21,9 %), пароксизмальну – у 37 (12,8 %). Усі пацієнти заповнювали AF-QoL на початку дослідження, 75 хворих – через 1 місяць і пізніше. Внутрішня надійність становила > 0,81 для всіх компонентів. AF-QoL мав добру конвергентну і дивергентну валідність. Статистично значуще менший загальний показник AF-QoL спостерігали в пацієнтів з вищим класом за EHRA і вищим функціональним класом за NYHA. На відміну від відсутності змін у групі з рецидивом ФП, у групі зі збереженим синусовим ритмом загальний і фізичний компоненти AF-QoL були статистично значуще кращими: (41,4±18,8) порівняно з (53,0±19,1) бала (P=0,01) і (35,7±21,5) порівняно з (51,7±23,6) бала відповідно (P=0,003). Такі зміни AF-QoL відповідали помірній силі відгуку, що демонструвалося величиною ефекту 0,6 та 0,7 для загального показника AF-QoL і його фізичного компонента відповідно. Опитувальник AF-QoL – це специфічний для ФП інструмент оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя. Результати початкової валідації російськомовного варіанта підтримують його використання як інструмента визначення якості життя в пацієнтів з ФП – ТП, як потенційного маркера якості лікування. Він показав себе надійним, валідним інструментом з добрим відгуком щодо лікування.

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Механізми розвитку серцево-судинної патології при остеоартрозі **67** Mechanisms of development of cardiovascular pathology in osteoarthritis

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, A.S. Kozlyuk, V.V. Bratus

Цель работы – определить особенности развития сосудистого поражения у пациентов с остеоартрозом (ОА), исследовать участие в нем традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, связанных с наличием системного воспаления. Обследовано три группы лиц: 1-я (основная) – 83 пациента с ОА, 2-я (сравнения) – 20 пациентов с метаболическим синдромом без ОА, 3-я (контроля) – 25 здоровых лиц. Все группы были сопоставимы по возрасту и соотношению полов. Больным проводили доплерографию периферических сосудов, определяли эндотелийзависимое расслабление плечевой артерии с оценкой внутрисосудового диаметра и скорости кровотока. Также исследовали липидный и липопротеиновый спектр крови, содержание в плазме крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина, С-реактивного протеина и малонового диальдегида. Установлено, что ОА уже на ранних этапах сопровождается развитием выраженных сосудистых нарушений на фоне системного воспаления и проатерогенных изменений метаболизма в виде инсулинорезистентности, диабетической дислипидемии, гипергликемии, модификации липопротеинов низкой и очень низкой плотности. Значительное повышение сердечно-сосудистого риска у лиц на ранних этапах развития ОА связано в значительно большей степени с развитием генерализованного атеросклероза, чем атеросклеротического поражения венечных сосудов. Морфофункциональные сосудистые нарушения у лиц с ОА являются следствием, прежде всего, системного воспаления и могут возникать на фоне незначительно выраженных традиционных факторов атерогенеза. Как диагностика ишемической болезни сердца, так и ее лечение и принципы предотвращения развития острого коронарного синдрома в условиях выраженного системного воспаления должны базироваться на принципиально иных основах, чем при классическом типе течения ишемической болезни сердца.

Взаємозв'язок рівня хемерину в сироватці крові та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу **83** Relation of chemerin serum levels to metabolic disorders in patients with essential hypertension

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, С.В. Іванченко, О.В. Гончарь

O.M. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, S.V. Ivanchenko, O.V. Honchar

Мета – дослідити взаємозв'язок рівня хемерину в сироватці крові та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) залежно від індексу маси тіла (ІМТ). Обстежено 82 пацієнтів (34 чоловіків і 48 жінок віком 38–76 років) з ГХ, у тому числі 39 хворих із супутнім ожирінням. Пацієнтів розділили на групи залежно від ІМТ і на кластери залежно від рівня хемерину в сироватці крові та ІМТ. Встановлено, що концентрація хемерину в усіх групах пацієнтів з ГХ була статистично значуще вищою, ніж у контрольній групі,

незалежно від наявності супутнього ожиріння. Показано, що відносно низькі середні значення рівня хемерину в сироватці крові та ІМТ асоціювалися з більш сприятливим станом ліпідного обміну; зростання концентрації хемерину або ІМТ асоціювалося зі статистично значущим зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності з тенденцією до зростання коефіцієнта атерогенності. Висвітлено зв'язок між вищими рівнями хемерину в сироватці крові у хворих на ГХ із супутнім ожирінням та наявністю в таких пацієнтів цукрового діабету, а також виявив функціонального ураження нирок, що обґрунтовує доцільність подальших досліджень у цьому напрямку.

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Кардиопульмональные изменения при васкулите Шенлайна – Геноха **90** Cardiopulmonary changes in Henoch – Schonlein purpura

Т.Б. Бевзенко, И.Ю. Головач, М.В. Ермолаева, Л.В. Седая, О.В. Синяченко

T.B. Bevzenko, I.Yu. Golovach, M.V. Iermolaieva, L.V. Sedaya, O.V. Syniachenko

Цель работы – оценить частоту поражений сердца и легких у больных васкулитом Шенлайна – Геноха (ВШГ), исследовать взаимосвязь характера кардиопульмональных изменений с другими признаками течения заболевания, определить патогенетическую значимость изменений адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов. Под наблюдением находилось 144 больных ВШГ (56 % мужчин и 44 % женщин) в возрасте 14–65 лет (в среднем (26,0±0,8) года). Длительность заболевания составила (9,0±0,8) года. Выполняли электро- и эхокардиографию, холтеровское мониторирование, ангиосонаграфию, спирографию, оценку состояния альвеолярно-капиллярной мембраны, рентгенологическое исследование органов грудной полости, компьютерную и магнитно-резонансную томографию легких. Поражение сердца наблюдается у 31 % больных ВШГ, а поражение легких – у 5 %. Поражение проявляется в виде нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца, изменений клапанного аппарата и размеров камер сердца, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, интерстициального пневмонита, фиброзирующего альвеолита и обструктивного бронхита с развитием легочной гипертензии, повышением легочного сосудистого сопротивления, ухудшением вентиляционной и диффузионной способности легких, показатели которых взаимосвязаны между собой и со средним артериальным давлением. ВШГ сопровождается изменениями адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов, которые проявляются повышением показателей объемной вязкости, поверхностного натяжения, сурфактантной межфазной активности, фазового угла, уровней эндотелина-1, тромбосана А₂, гомоцистеина и циклического гуанозинмонофосфата при уменьшении показателей поверхностной вязкости, вязкоэластичности, поверхностной релаксации, угла наклона, содержания простаглицина и нитритов. Нарушения адсорбционно-реологических свойств крови участвуют в процессах увеличения в размерах миокарда и камер сердца, а эндотелиальная дисфункция сосудов определяет состояние сократительной способности левого желудочка, давление в малом круге кровообращения, параметры легочного сосудистого сопротивления и диффузионной способности легких.

Спостереження з практики / Case report

Синдром no-reflow при проведенні перкутанної реперфузії міокарда як наслідок пізньої госпіталізації **96** Syndrome of no-reflow as a result of late hospitalization for the purpose of percutaneous myocardial reperfusion

М.Ю. Дяченко, Д.І. Онофрейчук, М.Ю. Соколов

M.Yu. Diachenko, D.I. Onofreichuk, M.Yu. Sokolov

Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST залишається значною проблемою в кардіології та часто визначає рівень госпітальної смертності. Пізнє надходження пацієнта для проведення реперфузійної терапії може призводити до погіршення найближчих і віддалених результатів лікування. Найскладнішою проблемою перкутанної реперфузійної терапії пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST є синдром no-reflow, тобто відсутність перфузії міокарда після відновлення кровотоку в магистральній артерії. З огляду на дані клінічного випадку, синдром no-reflow може бути діагностовано і при прохідній (спонтанне відкриття) вінцевій артерії, за наявності видимих пристінкових тромбів і при тривалому періоді повної обтурації просвіту судини. Однак відновлення повноцінного кровотоку показано і в пізній період (до 24 год від початку симптомів) за наявності клінічних ознак ішемії та відсутності позитивної динаміки на ЕКГ. У представленому клінічному випадку показано, що відновлення кровотоку в інфарктзалежній вінцевій артерії навіть за наявності синдрому no-reflow здатне відновлювати функцію міокарда в найближчий період спостереження.

Огляди / Reviews

Амилоидоз: клиника, діагностика, лічення

**Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко, А.С. Козлюк,
С.В. Чернюк, В.А. Федьків****105** Amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment**E.G. Nesukay, O.O. Danilenko, A.S. Kozliuk,
S.V. Cherniuk, V.A. Fedkiv**

Статья посвящена актуальным вопросам диагностики и лечения различных типов амилоидоза с поражением сердца. Амилоидоз – это группа заболеваний, при которых в органах и тканях наблюдается отложение особого белка фибриллярной структуры – амилоида или его предшественников. Вовлечение сердца в патологический процесс характерно для AL-амилоидоза, семейного амилоидоза, сенильного системного амилоидоза, изолированного системного амилоидоза и вторичного амилоидоза. В статье детально изложены наиболее характерные клинические проявления и диагностические критерии этих типов амилоидоза, как связанные с поражением сердца, так и экстракардиальные. Описаны типичные изменения сердца при использовании современных методов визуализации – эхокардиографии, спекл-трекинг эхокардиографии, магнитно-резонансной визуализации, большое внимание уделено лабораторной диагностике заболевания. Также подробно освещены вопросы, касающиеся этиопатогенетической терапии различных типов амилоидоза. Представлен опыт отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины относительно ведения пациентов с поражением сердца при амилоидозе.

Інформація / Information

Європейський конгрес кардіологів – 2016

119 European Congress of Cardiology – 2016

Резолюція XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–23 вересня 2016 р.)

121 Final Document of the XVII National Congress of Cardiology of Ukraine (Kyiv, 21–23 September 2016)

До відома авторів

126 Information for authors

УДК 616.127-005.8+615.27

Сравнительная оценка эффективности и безопасности разных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым инфарктом миокарда

А.Н. Пархоменко, О.И. Иркин, Я.М. Лутай, С.П. Кушнір, Д.А. Белый, А.А. Степура

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый коронарный синдром, липидоснижающая терапия, аторвастатин, острый инфаркт миокарда, эзетимиб

При проведении вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний ведущая роль принадлежит липидокорректирующей терапии статинами [2, 4, 9]. За последние два десятилетия в исследованиях по применению статинов показан положительный клинический эффект при снижении уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) [5, 8, 10, 12, 17, 18]. В соответствии с европейскими и украинскими рекомендациями одним из принципов лечения острого коронарного синдрома (ОКС) является проведение липидоснижающей терапии с достижением целевого уровня ХС ЛПНП [1, 7, 11]. Целевой уровень ХС ЛПНП соответствовал максимальному влиянию снижения данного показателя на уменьшение риска развития сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших ОКС. По результатам проведенных исследований, у пациентов, перенесших ОКС, целевым уровнем ХС ЛПНП признан менее 1,81 ммоль/л (70 мг/дл) [7, 11].

Липидоснижающий эффект эзетимиба по эффективности снижения уровня ХС ЛПНП соответствует терапии статинами, а комбинация данных препаратов имеет дополнительный гиполипидемический эффект [6, 13]. В исследовании IMPROVE-IT, посвященном изучению эффективности комбинации симвастатина и эзетимиба, показано, что снижение содержания ХС ЛПНП у пациентов, перенесших ОКС, ниже

1,37 ммоль/л (53 мг/дл) сопровождалось дополнительным уменьшением риска развития сердечно-сосудистых событий [13]. В одном из крупных исследований – EASE, включавшем 3030 пациентов, с помощью добавления к терапии статинами эзетимиба достигнуто дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП в среднем на 23 %, особенно эффективным было лечение у пациентов, которые не смогли достичь целевых значений на фоне монотерапии статинами [14, 15]. В исследовании VIVA показано, что добавление к статинотерапии эзетимиба более значительно снижает уровень ХС ЛПНП, чем монотерапия статинами [3].

Цель исследования – изучить безопасность и эффективность раннего применения различных режимов липидоснижающей терапии у больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

Задачи исследования:

– провести анализ динамики изменения липидного спектра крови и достижения целевых уровней ХС ЛПНП у больных с ОКС с элевацией сегмента ST в течение госпитального и раннего постгоспитального периода;

– сопоставить динамику изменения уровня ХС ЛПНП и достижения целевых показателей с клиническим течением госпитального и раннего постгоспитального периода у больных с ОКС с элевацией сегмента ST.

Таблиця 1

Характеристика пациентов с острым коронарным синдромом, включенных в исследование

Показатель	I группа (n=26)	II группа (n=24)	III группа (n=43)	IV группа (n=42)
Возраст, годы, M±m	56,0±1,8	57,0±1,8	54,0±1,4	56,0±1,6
Мужской пол	20 (83 %)	20 (90 %)	37 (86 %)	35 (83 %)
Артериальная гипертензия	18 (75 %)	15 (68 %)	29 (67 %)	28 (68 %)
Сахарный диабет	3 (12,5 %)	1 (5 %)	3 (7 %)	6 (14,2 %)
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (4 %)	2 (9 %)	5 (11,6 %)	2 (5 %)
Ишемическая болезнь сердца в анамнезе	13 (37 %)	8 (22 %)	8 (18 %)	10 (23 %)
Курение	12 (50 %)	11 (50 %)	24 (55,8 %)	25 (59 %)
Инфаркт миокарда передней локализации	12 (50 %)	14 (63 %)	26 (61 %)	27 (64 %)

Материал и методы

В исследовании приняли участие 135 пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST, поступивших в отделение реанимации ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Диагноз устанавливали на основании рекомендаций Ассоциации кардиологов Украины [1]. Пациентов распределили по методу случайной выборки на четыре группы: I группа – 26 больных, которым была назначена комбинация аторвастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг, II группа – 24 пациента, у которых применяли аторвастатин в дозе 40 мг, III группа – 43 пациента, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, IV группа – 42 пациента, применявших комбинацию аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг. Всем больным после поступления проведена реваскуляризация инфарктзависимой венечной артерии методом стентирования. Двойную антитромбоцитарную терапию применяли у 93 % пациентов, β-адреноблокаторы – у 96 %, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента – у 94 %, антикоагулянты – у 100 %, метаболическую терапию – у 80 %.

Критерии включения: ОКС с элевацией сегмента ST в первые 12 ч от начала заболевания, возраст 20–75 лет, urgentное стентирование инфарктзависимой венечной артерии в первые 12 ч от начала заболевания.

Критерии исключения: тяжелые нарушения функции печени, кардиогенный шок, отек легких, выраженная сопутствующая патология.

При поступлении у пациентов проводили забор венозной крови для определения липидного спектра, маркеров воспаления, печеночных ферментов. Повторные исследования выполняли на 10-е, 90-е и 180-е сутки.

Анализ клинико-анамнестических данных не выявил статистически значимых различий меж-

ду группами по возрасту пациентов, соотношению полов, локализации поражения (табл. 1).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0 (StatSoft Inc, США), с использованием непараметрического теста Уилкоксона, теста Фишера, t-критерия Стьюдента, χ^2 -теста Мантела – Хансела. Показатели представлены в виде среднего и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

У всех пациентов отмечено снижение среднего уровня ХС ЛПНП как на 10-е, так и на 90-е и 180-е сутки (табл. 2). Однако у больных I группы средний уровень ХС ЛПНП не достигал рекомендуемых значений (ниже 1,8 ммоль/л) либо снижения более чем на 50 %. У лиц II группы данный показатель снижался более интенсивно, но, как и в I группе, рекомендуемых значений не достигнуто. У пациентов III группы наблюдали статистически значимое снижение среднего уровня ХС ЛПНП на 10-е сутки, а на 90-е и 180-е сутки достигнуто уровня ХС ЛПНП, ниже рекомендуемого Ассоциацией кардиологов Украины [1]. У лиц IV группы на 10-е сутки отмечали статистически значимое снижение среднего уровня ХС ЛПНП. В этой группе на 90-е и 180-е сутки наблюдения данный показатель был ниже целевого (1,8 ммоль/л).

У лиц III и IV групп на 90-е сутки достигнуто снижения среднего уровня ХС ЛПНП больше чем на 50 %. Такая динамика сохранялась в IV группе и на 180-е сутки, а в III группе на 180-е сутки достигнуто снижения среднего уровня ХС ЛПНП на 48 % (рис. 1).

Выраженный гиполипидемический эффект наблюдали у пациентов на фоне приема высо-

Таблиця 2

Динамика уровня ХС ЛПНП под влиянием разных режимов липидоснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом, М±m

ХС ЛПНП, ммоль/л	I группа (n=26)	II группа (n=24)	III группа (n=43)	IV группа (n=42)
Исходно	4,14±0,27	4,07±0,28	3,76±0,21	3,95±0,16
10-е сутки	2,85±0,25*	2,8±0,24*	2,08±0,16*	2,09±0,14*
90-е сутки	2,24±0,23*	2,12±0,17*	1,75±0,11*	1,55±0,09*
180-е сутки	–	–	1,68±0,08*	1,61±0,1*

Примечание. * – различия статистически значимы по сравнению с исходным показателем в той же группе ($P < 0,001$).

кой дозы липидоснижающих препаратов (аторвастатин 80 мг или аторвастатин 40 мг и эзетимиб 10 мг). Однако 45 % больных уменьшали назначенную высокодозовую терапию. Средняя доза аторвастатина в подгруппе пациентов, уменьшивших назначенную дозировку, составила 34,5 мг. В период с 10-х до 90-х суток снизили дозу 30 % больных, с 90-х по 180-е – еще 15 % лиц. Сравнивая подгруппы пациентов, у которых на 180-е сутки сохранялась интенсивная терапия аторвастатином в дозе 80 мг, и больных, которые по каким-либо причинам снизили дозу, выявлены статистически значимые различия в снижении содержания ХС ЛПНП при исходно не различавшихся уровнях. В подгруппе пациентов, у которых доза аторвастатина была снижена в среднем до 34,5 мг, уровень ХС ЛПНП на 180-е сутки снизился с 4,05 до 2,35 ммоль/л. В подгруппе больных, продолжавших принимать на протяжении всего периода наблюдения дозу

80 мг, уровень ХС ЛПНП на 180-е сутки снизился с 3,85 до 1,68 ммоль/л. Достижение рекомендуемого уровня наблюдали только у пациентов, принимавших статины в высокой дозе ($P=0,011$; рис. 2).

Отмену препарата наблюдали в I и II группах в 0,5 % случаев, в III и IV группах – в 4 % случаев. Снижение дозы аторвастатина в два раза отмечено во всех группах, статистически значимых различий между группами не было. Переносимость липидоснижающей терапии также оценивали по уровню аланинаминотрансферазы (АЛТ). Статистически значимо чаще данный показатель повышался у пациентов III (23 %) и IV (23 %) групп, чем у лиц I группы (6 %; $P < 0,05$; рис. 3).

На 90-е сутки количество пациентов, которые достигли рекомендуемого уровня ХС ЛПНП (ниже 1,8 ммоль/л), было наименьшим во II группе – 25 %, в I группе – 40 %. Достижение целевых

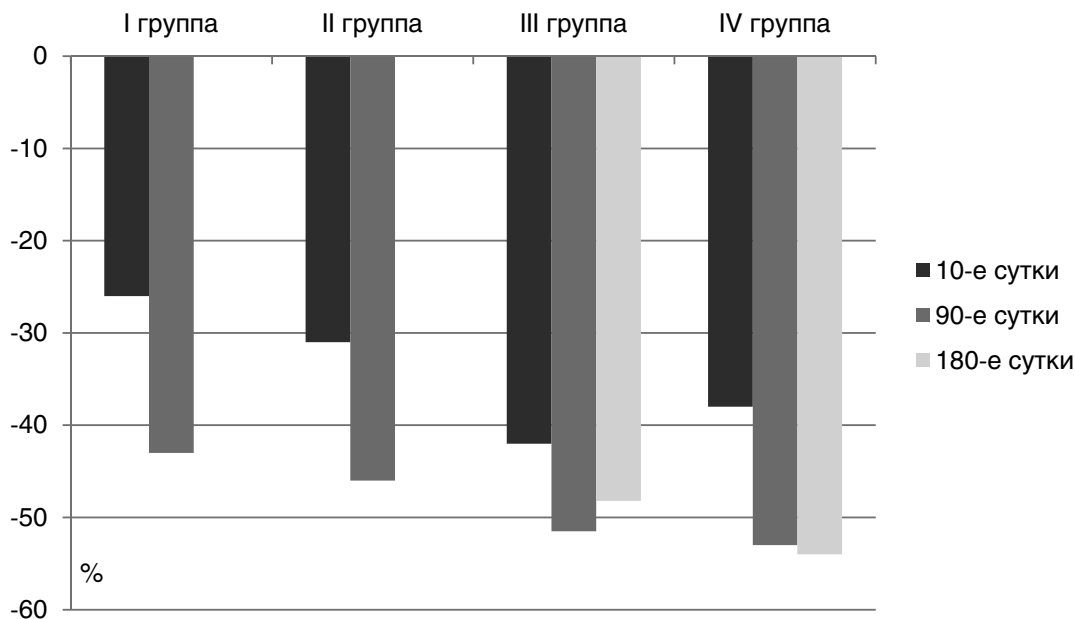


Рис. 1. Снижение среднего уровня ХС ЛПНП под влиянием разных режимов липидоснижающей терапии у пациентов с острым коронарным синдромом.

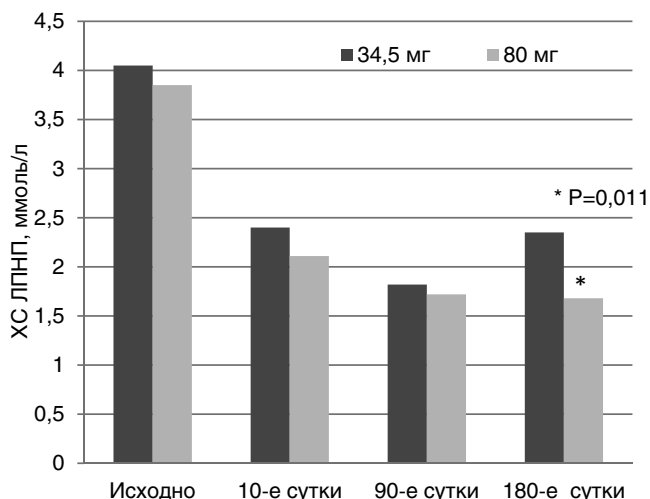


Рис. 2. Динамика уровня ХС ЛПНП у пациентов III группы в зависимости от приверженности к терапии статинами: принимавших аторвастатин в высокой дозе (80 мг) и уменьшивших дозу (в среднем 34,5 мг).

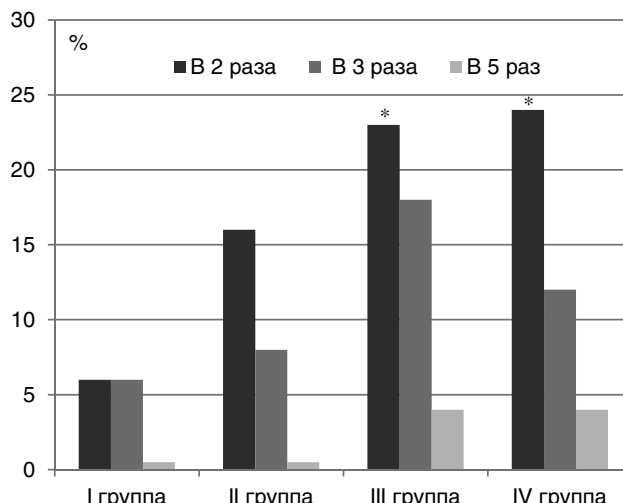


Рис. 3. Переносимость лечения у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от режима принимаемой липидоснижающей терапии. Превышение АЛТ верхней границы нормы на 10-е сутки. * – различия статистически значимы по сравнению с показателем в I группе ($P < 0,05$).

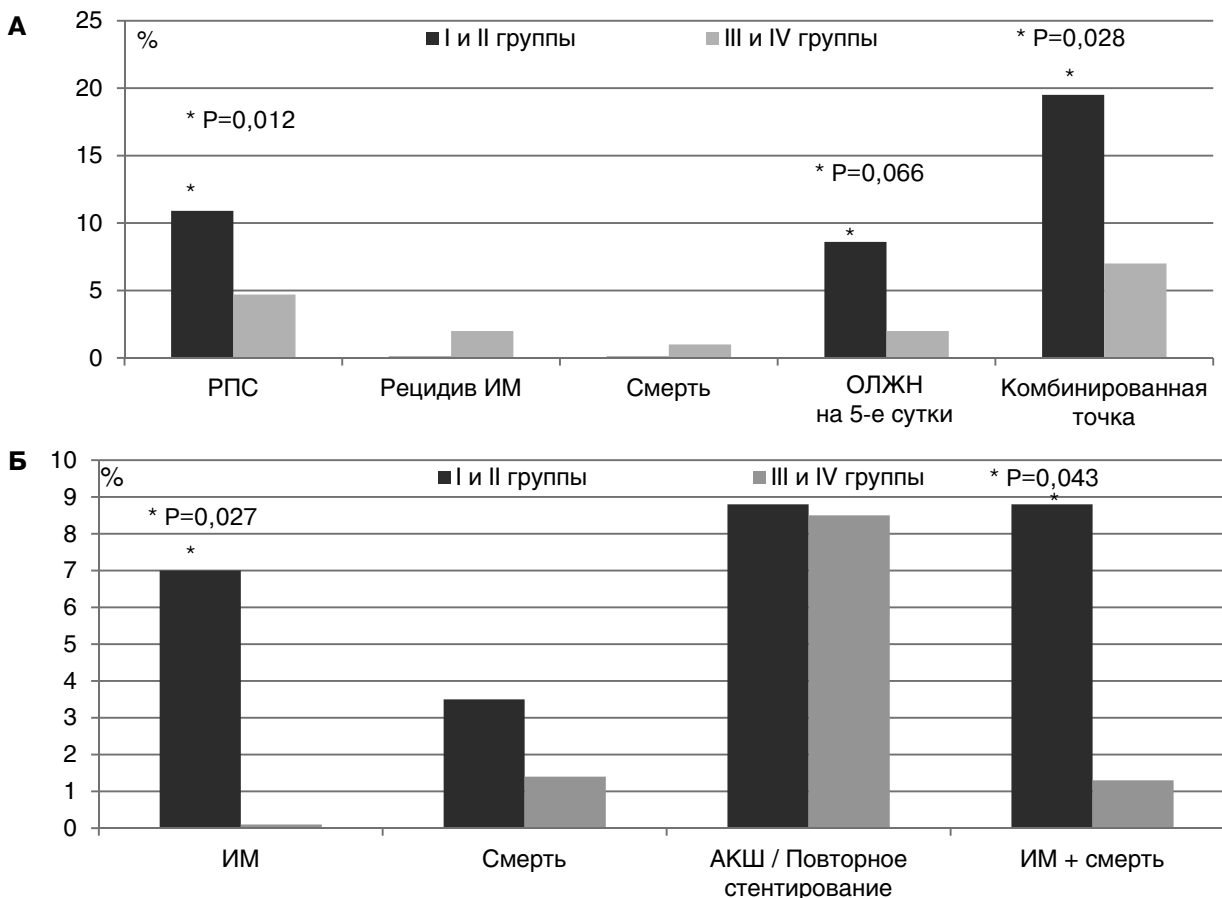


Рис. 4. Осложнения, возникшие в госпитальный период (А) и на 90-е сутки (Б), у пациентов с острым коронарным синдромом в зависимости от интенсивности принимаемой липидоснижающей терапии. РПС – ранняя постинфарктная стенокардия; ИМ – инфаркт миокарда; ОЛЖН – острая левожелудочковая недостаточность; АКШ – аортокоронарное шунтирование; комбинированная точка – РПС, рецидив ИМ, ОЛЖН на 5-е сутки, смерть. * – различия статистически значимы по сравнению с показателем в III и IV группах.

уровней ХС ЛПНП в III и IV группах отмечали статистически значимо чаще, чем у лиц I и II групп: у 61 % больных III группы ($P < 0,001$) и у 72 % пациентов IV группы ($P < 0,05$).

Учитывая различия между группами в дозировании липидоснижающих препаратов, оценку клинических данных проводили для I и II групп (со средней интенсивностью терапии) по сравнению с III и IV группами (с высокой интенсивностью терапии).

Пациенты I и II групп статистически значимо чаще достигали комбинированной конечной точки (ранняя постинфарктная стенокардия, рецидив инфаркта миокарда, острая левожелудочковая недостаточность и смерть) в госпитальный период по сравнению с пациентами III и IV групп – соответственно 19,5 и 7 % ($P = 0,0281$; *рис. 4А*). При дальнейшем наблюдении в течение 90 дней после перенесенного ОКС у пациентов I и II групп статистически значимо чаще, чем у лиц III и IV групп, развивался инфаркт миокарда (у 7 % по сравнению с 0 %; $P = 0,027$) и чаще возникала комбинированная конечная точка (инфаркт миокарда и смерть) – у 8,8 по сравнению с 1,4 % ($P = 0,042$; *рис. 4Б*).

Применение эзетимиба может в дальнейшем рассматриваться как альтернатива высокоинтенсивной монотерапии статинами. Важно помнить о необходимости максимально раннего назначения липидоснижающей терапии. Во многих клинических исследованиях показана польза ранней интенсивной липидоснижающей терапии у больных с ОКС [16, 19].

Выводы

1. Интенсивная липидоснижающая терапия статинами и их комбинацией с эзетимибом хорошо переносится пациентами с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST. Отмену препарата наблюдали лишь в 0,5–4 % случаев.

2. Рекомендованное снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности до целевых значений статистически значимо чаще отмечали при применении высокоинтенсивной терапии (аторвастатина в дозе 80 мг (у 61 %) и комбинации аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (у 72 %)) по сравнению с терапией средней интенсивности (аторвастатина 40 мг (у 25 %) и комбинации аторвастатина в дозе 10 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (у 40 %)).

3. Назначенную высокую дозу аторвастатина 80 мг снижали 45 % больных. В подгруппе пациентов, у которых доза препарата была снижена (в среднем до 34,5 мг), уровень холестерина липопротеинов низкой плотности снижался к 180-м суткам с 4,05 до 2,35 ммоль/л, а у пациентов, продолжавших принимать аторвастатин в дозе 80 мг, – с 3,85 до 1,68 ммоль/л.

4. На фоне применения высокоинтенсивной липидоснижающей терапии наблюдали улучшение клинического течения острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST как в госпитальный, так и в ранний постгоспитальный период.

Литература

1. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 2.– С. 3–51.
2. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins // *Lancet.*– 2005.– Vol. 366.– P. 1267–1278.
3. Ballantyne C.M., Abate N., Yuan Z. et al. Dose-comparison study of the combination of ezetimibe and simvastatin (Vytorin) versus atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: the Vytorin Versus Atorvastatin (VVA) study // *Amer. Heart J.*– 2005.– Vol. 149 (3).– P. 464–473.
4. Brughts J.J., Yetgin T., Hoeks S.E. et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials // *Brit. Med. J.*– 2009.– Vol. 338.– P. 2376.
5. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al., for the IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes // *Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 372.– P. 2387–2397.
6. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 350.– P. 1495–1504.
7. Cannon C.P., Steinberg B.A., Murphy S.A. et al. Meta-analysis of cardiovascular outcomes trials comparing intensive versus moderate statin therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 438–445.
8. Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N.B. et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 227–239.
9. LaRosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *N. Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352.– P. 1425–1435.
10. Luvai A., Mbagaya W., Hall A.S., Barth J.H. Rosuvastatin: a review of the pharmacology and clinical effectiveness in cardiovascular disease // *Clin. Med. Insights Cardiol.*– 2012.– Vol. 6.– P. 17–33.
11. Mills E.J., Rachlis B., Wu P. et al. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments. A network meta-analysis involving more than 65,000 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52.– P. 1769–1781.
12. Morrissey R.P. et al. Statins in acute coronary syndromes: do the guideline recommendations match the evidence? // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (15).– P. 1425–1433.
13. Murphy S.A., Cannon C.P., Blazing M.A. et al. Reduction in

Total Cardiovascular Events With Ezetimibe/Simvastatin Post-Acute Coronary Syndrome The IMPROVE-IT Trial // J. Am. Coll. Cardiol. – 2016. – Vol. 67 (4). – P. 353–361.

14. Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E. et al. A community-based, randomized trial of ezetimibe added to statin therapy to attain NCEP ATP III goals for LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients: the ezetimibe add-on to statin for effectiveness (EASE) trial // Mayo Clin Proc. – 2005. – Vol. 80 (5). – P. 587–595.

15. Pearson T.A., Denke M.A., McBride P.E. et al. Effectiveness of ezetimibe added to ongoing statin therapy in modifying lipid profiles and low-density lipoprotein cholesterol goal attainment in patients of different races and ethnicities: a substudy of the Ezetimibe add-on to statin for effectiveness trial // Mayo Clin. Proc. – 2006. – Vol. 81 (9). – P. 1177–1185.

16. Pedersen T.R., Faergeman O., Kastelein J.J. et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention

after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial // JAMA. – 2005. – Vol. 294. – P. 2437–2445.

17. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.

18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 1383–1389.

19. Schwartz G.G., Olsson A.G., Ezekowitz M.D. et al. Atorvastatin for acute coronary syndromes // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 533–535.

Надійшла 09.08.2016 р.

Порівняльна оцінка ефективності та безпечності різних режимів ліпідознижувальної терапії у хворих з гострим інфарктом міокарда

О.М. Пархоменко, О.І. Іркін, Я.М. Лутай, С.П. Кушнір, Д.О. Білий, А.О. Степура

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

Мета роботи – вивчити безпечність та ефективність раннього застосування різних режимів ліпідознижувальної терапії у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST.

Матеріал і методи. У дослідженні взяли участь 135 пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST. За методом випадкової вибірки хворих розділили на чотири групи: I – 26 осіб, які приймали аторвастатин у дозі 10 мг та езетиміб у дозі 10 мг, II – 24 пацієнти, яким призначено аторвастатин у дозі 40 мг, III – 43 пацієнти, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, і IV – 42 пацієнти, які приймали аторвастатин у дозі 40 мг і езетиміб у дозі 10 мг. Усім хворим після госпіталізації проведено реваскуляризацію інфарктзалежної вінцевої артерії методом стентування.

Результати. У всіх пацієнтів відзначено зниження середнього рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) як на 10-ту, так і на 90-ту і 180-ту добу. Більш інтенсивне зниження ХС ЛПНЩ зареєстровано в III і IV групах. У хворих III групи на 90-ту добу середній рівень ХС ЛПНЩ знизився до $(1,75 \pm 0,11)$ ммоль/л, на 180-ту добу – до $(1,68 \pm 0,08)$ ммоль/л; у пацієнтів IV групи відповідно до $(1,55 \pm 0,09)$ і $(1,61 \pm 0,10)$ ммоль/л. Відміну препарату спостерігали в I і II групах в 0,5 % випадків, у III і IV групах – в 4 % випадків. Пацієнти I і II груп статистично значуще частіше досягали комбінованої кінцевої точки в госпітальний період, ніж хворі III і IV груп (відповідно 19,5 і 7 %; $P=0,0281$). Також у пацієнтів I і II груп протягом періоду спостереження 90 днів статистично значуще частіше розвивався повторний інфаркт міокарда (у 7 % порівняно з 0 % у хворих III і IV груп; $P=0,027$) і частіше виникала комбінована кінцева точка (інфаркт міокарда та смерть) – відповідно у 8,8 % порівняно з 1,4 % ($P=0,042$).

Висновки. Терапія статинами та їх комбінацією з езетимібом добре переноситься пацієнтами з ГКС з елевацією сегмента ST. Рекомендоване зниження рівня ХС ЛПНЩ до цільового статистично значуще частіше відзначали у хворих III і IV груп. На тлі застосування високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії спостерігали поліпшення клінічного перебігу ГКС з елевацією сегмента ST як у госпітальний, так і в ранній постгоспітальний період.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, ліпідознижувальна терапія, аторвастатин, гострий інфаркт міокарда, езетиміб.

Comparative evaluation of efficacy and safety of the different modes of lipid-lowering therapy in acute myocardial infarction

O.M. Parkhomenko, O.I. Irkin, Ya.M. Lutai, S.P. Kushnir, D.O. Bilyi, A.O. Stepura

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

The aim – to study the safety and effectiveness of early use of different modes of lipid-lowering therapy in patients with acute coronary syndrome (ACS) with ST-segment elevation.

Material and methods. The study involved 135 patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. Patients were assigned into 4 groups by random sampling: first – 26 patients, who received atorvastatin 10 mg and ezetimibe 10 mg, second – 24 patients, who received atorvastatin 40 mg, third – 43 patients treated with 80 mg of atorvastatin and fourth – 42 patients who received atorvastatin 40 mg and 10 mg of ezetimibe. All patients underwent stenting of the infarct related coronary artery.

Results. All patients showed an expected decrease of the average LDL level at the 10th, 90th and 180th days. More intensive reduction in LDL cholesterol was observed in the III and IV groups. In group III on the 90th day the average LDL cholesterol level decreased to 1.75 ± 0.11 mmol/l and on the 180th day – 1.68 ± 0.08 mmol/l. Patients of the Group IV on the 90th day achieved average level of LDL 1.55 ± 0.09 mmol/l and on the 180th day – 1.61 ± 0.10 mmol/l. Interruption of the drug was observed in groups I and II in 0.5 % of cases in groups III and IV in 4 %. Patients of groups I and II were significantly more likely to achieve combined endpoint during hospital period, compared to those in III and IV groups, 19.5 % and 7 %, respectively, $P=0.0281$. Patients from groups I and II during the subsequent 90-day observation period significantly more often developed myocardial infarction, 7 % vs. 0 % $P=0.027$ and more common – the combined end point of myocardial infarction or death, 8.8 % vs 1.4 % $P=0.042$.

Conclusions. Statin therapy, and their combination with ezetimibe was well tolerated by patients with acute coronary syndrome with ST segment elevation. The recommended reduction in LDL-C to target values was significantly more frequently noted in groups III and IV. High-intensity lipid-lowering therapy improved clinical course of ACS with ST-segment elevation in the hospital, and in the early post-hospital period.

Key words: acute coronary syndrome, lipid-lowering therapy, atorvastatin, acute myocardial infarction, ezetimibe.

УДК 616.127-005.8+616.124.2

Особенности раннего и позднего ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от локализации поражения

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

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, локализация, ремоделирование левого желудочка сердца, ранний и поздний периоды заболевания

Сформулированная в 1980-х годах J.M. Pfeffer и соавторами [21, 23] концепция ремоделирования сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), подробно разработана другими исследователями [2, 5, 6, 7, 17].

Ремоделирование сердца объединяет процессы, происходящие как в пораженной зоне левого желудочка (ЛЖ), так и в сердце в целом. Среди факторов, влияющих на структурно-функциональные изменения ЛЖ при потере части функционирующего миокарда в результате ИМ, широко обсуждается локализация ИМ. Особое внимание привлекают последствия ИМ передней локализации, при котором отмечают большую площадь некроза миокарда, более выраженные растяжение и утончение некротизированного миокарда, чаще наблюдают дополнительный миокардиальный некроз в перифокальной зоне, более выраженную раннюю дилатацию полости ЛЖ, чаще формируется аневризма ЛЖ, хуже прогноз [6, 7, 9, 14, 15, 17, 18, 22]. Однако сопоставительного анализа степени выраженности изменений внутрисердечной гемодинамики и функционального состояния миокарда в зависимости от локализации ИМ авторы, как правило, не приводят.

Цель работы – провести сопоставительный анализ направленности и степени выраженности изменений параметров, характеризующих процесс раннего и позднего ремоделирования левого желудочка сердца, у больных, перенес-

ших инфаркт миокарда, в зависимости от локализации поражения.

Материал и методы

В исследование включено 100 пациентов (все мужского пола) в возрасте 31–75 лет (в среднем $55,6 \pm 4,6$ года), перенесших ИМ с зубцом Q и проходивших восстановительное лечение и последующее наблюдение в течение 1–2 лет в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. В острый период ИМ (10–14 сут) обследованы 39 больных, 27 из них проведена успешная эндоваскулярная реканализация инфарктобсловившей венечной артерии. В отдаленные сроки ИМ обследован 61 больной, у 36 из них в разные сроки заболевания осуществлено стентирование венечных артерий (1–4 стента).

У 49 больных в анамнезе отметили артериальную гипертензию (АГ). Все последующие исследования проводили при контролируемом артериальном давлении.

В отделении пациенты получали стандартную медикаментозную терапию (β -адреноблокаторы, антиагреганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины, нитраты по показаниям).

Всем больным, включенным в исследование, проведена эхокардиография на ультразву-

Таблица 1

Основные показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с острым ИМ в зависимости от локализации поражения и состояния систолической функции ЛЖ

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах			
	1-й (n=20)		2-й (n=19)	
	1А (n=11)	1Б (n=9)	2А (n=14)	2Б (n=5)
ФВ ЛЖ, %	48,6±3,2	41,3±2,4*	57,5±1,9°	40,9±4,3*
КДО ЛЖ, мл	116,2±6,4	129,9±7,9	107,7±6,2	132,8±10,8*
КСО ЛЖ, мл	60,1±2,3	77,9±5,3*	49,8±3,8°	78,5±6,9*
УО ЛЖ, мл	56,2±5,4	54,5±6,5	57,6±6,6	54,3±5,3
ИСФ ЛЖ	0,97±0,01 ^Δ	0,68±0,03* ^Δ	1,27±0,03 ^{°Δ}	0,74±0,02* ^Δ
ИОМР ЛЖ	0,52±0,01 ^Δ	0,59±0,03* ^Δ	0,49±0,01 ^{°Δ}	0,58±0,04* ^Δ

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы А соответствующей группы ($P < 0,05 - 0,01$). ° – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы 1А ($P < 0,05 - 0,01$). ^Δ – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у здоровых ($P < 0,05 - 0,01$). ИСФ ЛЖ в группе практически здоровых добровольцев составлял $1,45 \pm 0,06$, ИОМР ЛЖ – $0,38 \pm 0,06$.

ковом сканере Medison SAA 900 (Южная Корея). Измеряли основные показатели внутрисердечной гемодинамики по Simpson (1989): фракцию выброса (ФВ) ЛЖ, конечнодиастолический (КДО), конечносистолический (КСО) и ударный (УО) объемы ЛЖ, толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и толщину задней стенки (ТЗС) ЛЖ, размер левого предсердия (ЛП). В качестве нормативных показателей использовали значения нормы по Simpson. Рассчитывали индекс массы миокарда (ИММ) и показатели функционального состояния миокарда ЛЖ: индекс сократительной функции (ИСФ) ЛЖ (отношение УО к КСО), характеризующий способность кардиомиоцитов к сокращению и развитию напряжения, и индекс остаточного (неиспользованного) миокардиального резерва (ИОМР) ЛЖ (отношение КСО к КДО), характеризующий степень реализации микардиального резерва.

Учитывая значение уровня альдостерона в крови в процессе адаптации работы сердца в условиях ИМ [1, 3, 10, 12, 13, 24], всем больным определяли уровень альдостерона в периферической крови, взятой натощак, с использованием наборов для радиоиммунного анализа (Immunotech, Франция). Для определения референтных значений исследовали уровень альдостерона в крови практически здоровых добровольцев (n=20).

Все больные с острым ИМ в конце восстановительного лечения выполнили контрольный тест – ходьбу на 1000 м; больным с постинфарктным кардиосклерозом провели тест с 6-минут-

ной ходьбой и велоэргометрию с определением функционального класса (ФК) по NYHA.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы Statistica (t-критерий Стьюдента, альтернативное варьирование, корреляционный анализ с определением коэффициента Пирсона).

Результаты и их обсуждение

Раннее ремоделирование левого желудочка. У больных в острый период ИМ выявили особенности, обусловленные локализацией поражения и проявляющиеся более четко при учете степени нарушения систолической функции ЛЖ, оцениваемой по величине ФВ (дискриминационной величиной ФВ ЛЖ для больных с острым ИМ принято считать 45,0 %). Для проведения сопоставительного анализа пациентов разделили на группы: 1-ю (n=20) – больные с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации и 2-ю (n=19) – с ИМ заднебоковой локализации. В зависимости от величины ФВ ЛЖ выделяли подгруппы пациентов:

1А (n=11; 55 %) – с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ $\geq 45,0$ %);

1Б (n=9; 45 %) – со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ $< 45,0$ %);

2А (n=14; 73,7 %) – с сохраненной систолической функцией ЛЖ;

2Б (n=5; 26,3 %) – со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Основные показатели внутрисердечной гемодинамики приведены в табл. 1.

Количество больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ в 1-й и 2-й группах статистически значимо не различалось, однако средняя ФВ у больных с ИМ заднебоковой локализации превышала таковую у больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации ($P < 0,05$).

Не выявили статистически значимых различий показателя КДО у больных подгрупп 1А и 2А (см. табл. 1). При этом различия показателя КСО (прогностически более важного, чем КДО и ФВ, для развития сердечной недостаточности [27]) в подгруппах 1А и 2А выражены четко: по средним данным у больных подгруппы 1А КСО значительно превышал таковой как в норме ($(47,1 \pm 1,4)$ мл по Simpson), так и у больных подгруппы 2А. При этом увеличение КСО в подгруппе 1А регистрировали в 2 раза чаще, чем в подгруппе 2А ($P < 0,05$).

При сохраненной систолической функции ЛЖ у больных подгрупп 1А и 2А выявили значительные изменения показателей функционального состояния миокарда ЛЖ: уменьшение ИСФ по средним данным по сравнению с нормой отмечено у больных обеих подгрупп, но выражено оно в большей степени у больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации, чем у больных с заднебоковым поражением ЛЖ (на 33,1 и 12,4 % соответственно, $P < 0,01$).

Интерес представляют не только различия в величине ИСФ, но также пределы колебаний величины этого показателя в сравниваемых подгруппах и количество больных с выраженной степенью его изменения. Если у всех больных подгруппы 1А величина ИСФ была меньше нижней дискриминационной величины в норме (1,23), то у части больных подгруппы 2А регистрировали величины ИСФ, соответствующие не только тем, которые определили у практически здоровых добровольцев в покое (в пределах 1,26–1,48), но и тем, которые определяли у практически здоровых лиц при выполнении теста с физической нагрузкой (в пределах 1,51–2,01). Резкое уменьшение ИСФ (меньше 1,0) чаще регистрировали в подгруппе 1А, чем в 2А ($P < 0,025$), ИСФ в пределах нормы чаще отмечали у больных подгруппы 2А, чем у пациентов подгруппы 1А ($P < 0,007$).

У больных подгруппы 1А отмечено увеличение ИОМР, отражающее степень ограничения реализации миокардиального резерва, в то

время как у пациентов подгруппы 2А средняя величина ИОМР соответствовала норме и была статистически значимо меньше таковой у больных подгруппы 1А. При этом увеличение ИОМР чаще наблюдали у больных подгруппы 1А (у 8 лиц), чем у больных подгруппы 2А (у 2 лиц, $P < 0,0068$). Следует подчеркнуть, что у всех больных, у которых зарегистрировали увеличение ИОМР, этот признак сочетался со значительным уменьшением ИСФ. Насосная функция ЛЖ (величина УО) у всех больных подгрупп 1А и 2А была в норме.

У больных со сниженной систолической функцией ЛЖ показатели КДО и КСО превышали таковые у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ, не проявляя при этом зависимости от локализации ИМ (см. табл. 1). Выявили дальнейшее усугубление нарушения сократительной функции миокарда ЛЖ – уменьшение ИСФ у больных подгрупп 1Б и 2Б выражено в большей степени, чем у больных подгрупп 1А и 2А соответственно, и у больных подгруппы 1Б величина ИСФ меньше, чем у больных подгруппы 2Б. Значительное увеличение ИОМР отметили в подгруппах со сниженной систолической функцией как по сравнению с нормой, так и по сравнению с соответствующими подгруппами больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ. Различий показателя ИОМР в зависимости от локализации ИМ не обнаружили. Сочетание уменьшения ИСФ с увеличением ИОМР отражает не только нарушение сократительной функции, но и значительное ограничение реализации миокардиального резерва. Следует отметить, однако, что показатель УО у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ соответствовал норме, свидетельствуя об адекватной насосной функции ЛЖ, по-видимому, за счет увеличенного КДО.

Данные, полученные ранее нами [1, 10] и другими авторами [2, 4, 20], свидетельствуют о тесной взаимосвязи между систолической функцией ЛЖ, наличием или отсутствием АГ в анамнезе и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших ИМ.

У 10 больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ отметили АГ в анамнезе (у 5 лиц в подгруппе 1А и у 5 – в подгруппе 2А). Показатели структурно-функциональной перестройки ЛЖ в острый период ИМ у пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ в зависимости от

Таблица 2

Основные показатели структурно-функциональной перестройки ЛЖ и уровня альдостерона в крови у больных в острый период ИМ в зависимости от локализации поражения, состояния систолической функции и наличия АГ в анамнезе

Показатель	Величина показателя (M±m) в подгруппах					
	1А (n=11)		1Б (n=9)	2А (n=14)		2Б (n=5)
	Без АГ (n=6)	АГ (n=5)		Без АГ (n=9)	АГ (n=5)	
ФВ ЛЖ, %	48,0±4,5	51,2±4,2	41,3±2,4*	56,4±3,1	58,2±5,1	40,9±6,2°
КДО ЛЖ, мл	108,4±4,4	132,8±6,2*	129,9±7,9*	108,5±6,4	129,4±6,8	132,8±10,8°
ИММ ЛЖ, г/м ²	114,6±6,4	157,6±8,4*	144,0±7,2*	116,6±5,4	149,9±5,3°	158,1±12,1°
ТМЖП, см	1,12±0,02	1,5±0,05*	1,12±0,04	1,12±0,03	1,38±0,02°	1,11±0,05
ТЗС ЛЖ, см	0,92±0,02	1,16±0,04*	0,89±0,03	0,94±0,03	1,14±0,03°	0,88±0,04
ЛП, см	3,88±0,09	4,42±0,02*	4,06±0,04	3,66±0,06	4,4±0,05°	4,29±0,04°
Альдостерон, пг/мл	58,5±8,6	138,6±9,8* ^Δ	128,9±4,2* ^Δ	40,2±6,8	134,2±6,6° ^Δ	116,0±3,4° ^Δ

Примечание. * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы 1А без АГ ($P<0,05-0,01$). ° – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы 2А без АГ ($P<0,05-0,01$). ^Δ – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у здоровых ((57,1±5,8) пг/мл; $P<0,05$).

наличия АГ в анамнезе с учетом уровня альдостерона в крови представлены в табл. 2.

У больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ не выявлено статистически значимых различий величины ФВ ЛЖ в зависимости от локализации ИМ и наличия АГ в анамнезе. В то же время изменение показателей, характеризующих структурно-функциональное состояние ЛЖ, у пациентов с АГ было выражено в большей степени, чем у больных без АГ: КДО у пациентов с АГ в подгруппе 1А был больше, чем у здоровых лиц, на 47,8 %, а в подгруппе 2А – на 41,2 %, при этом у больных без АГ КДО по средним данным находился в пределах нормы.

ИММ ЛЖ у больных с АГ был больше, чем у пациентов без АГ: в подгруппе 1А – на 37,5 % и подгруппе 2А – на 34,3 %. При этом, если у больных без АГ независимо от локализации ИМ показатель ИММ ЛЖ определялся на верхней дискриминационной величине (115,0 г/м²), то у больных с АГ выявили статистически значимое увеличение ИММ ЛЖ по средним данным по сравнению с нормой и соответствующими подгруппами без АГ.

Увеличение ИММ ЛЖ у больных с АГ сочеталось со статистически значимым увеличением ТМЖП (на 33,9 % в подгруппе 1А и на 23,2 % в подгруппе 2А) и ТЗС ЛЖ (соответственно на 26,1 и 21,3 %) по сравнению с нормой. У больных без АГ показатели ТМЖП и ТЗС ЛЖ находились в пределах нормы (соответственно 0,6–1,2 см и 0,6–0,9 см). Различий в толщине стенок ЛЖ в зависимости от локализации ИМ не отметили.

Изменения структурно-функциональной перестройки ЛЖ у больных с АГ в анамнезе сочета-

ются с более выраженными изменениями показателей функционального состояния миокарда, чем у больных без АГ. У пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ с АГ отмечено уменьшение ИСФ (0,75±0,03 в подгруппе 1А и 1,01±0,04 в подгруппе 2А) и увеличение ИОМР (соответственно 0,54±0,02 и 0,52±0,01). Данные изменения выражены в большей степени, чем у больных без АГ, что свидетельствует о снижении сократительной функции гипертрофированного миокарда и ограничении использования миокардиального резерва у больных с длительным предшествующим развитию ИМ негативным влиянием на ЛЖ повышенного артериального давления (увеличение постнагрузки – развитие гипертрофии ЛЖ).

У больных с острым ИМ и АГ в анамнезе отмечено увеличение размера ЛП (см. табл. 2), по-видимому, обусловленное увеличением жесткости камеры ЛЖ и предназначенное для обеспечения компенсаторной роли ЛП как дополнительного насоса (увеличение вклада систолы предсердия в процесс диастолического наполнения ЛЖ).

У больных подгрупп 1Б и 2Б отметили значительное изменение показателей структурно-функционального состояния ЛЖ, характеризующееся выраженным увеличением КДО, ИММ ЛЖ, тенденцией к увеличению ЛП и отсутствием изменения ТМЖП и ТЗС ЛЖ, уменьшением ИСФ и увеличением ИОМР (см. табл. 2), что позволяет определить процесс ремоделирования ЛЖ как неблагоприятный и отметить у этих больных наличие миокардиальной недостаточности.

Уровень альдостерона в крови в острый период ИМ у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ без АГ в анамнезе соответствовал норме. У больных с АГ в анамнезе и пациентов со сниженной систолической функцией ЛЖ данный показатель превышал содержание как у здоровых лиц, так и у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ без АГ в анамнезе (см. табл. 2). Зависимости степени изменения уровня альдостерона в крови от локализации ИМ не выявили.

Считают, что альдостерон в острый период ИМ стимулирует биосинтез и накопление фибробластами коллагена, что ведет к развитию репаративного фиброза и замещению зоны некроза рубцовой тканью [20, 25]. Возможное негативное влияние альдостерона на неповрежденный миокард у больных в острый период ИМ выявлено у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ с АГ в анамнезе и у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Ремоделирование ЛЖ в острый период ИМ – процесс динамический, наиболее ранним проявлением которого является экспансия ИМ [14, 16, 17, 19, 26], определяемая как растяжение и истончение некротического участка стенки ЛЖ, развивающееся в первые дни от начала заболевания и приводящая к дилатации полости ЛЖ, что в ранний период ИМ носит компенсаторный характер. Не менее важной является вероятность расширения зоны некроза (extension) в периферических участках стенки ЛЖ [14, 16, 19].

Поддержание определенного уровня систолической и насосной функций ЛЖ в условиях потери части сократительного миокарда определяется соотношением размера некроза и выраженности уменьшения сократительной функции в поврежденном участке ЛЖ (гипо-, а-, дискинез), определяющей степень функциональной недостаточности миокарда, а также уровнем функциональной активности неповрежденных зон ЛЖ (нормо- и гиперкинез).

Выявленные различия в структуре формирования систолической функции ЛЖ у больных в острый период ИМ в зависимости от локализации поражения согласуются с данными литературы [8, 9] и определяются функциональными и анатомическими характеристиками ЛЖ и особенностями его кровоснабжения.

При ИМ передней локализации поражается самая важная в процессе изгнания крови из полости ЛЖ зона миокарда (тракт оттока) –

именно межжелудочковая перегородка, передняя стенка и верхушка ЛЖ определяют основную насосную функцию сердца. При этой локализации ИМ (верхушечная область ЛЖ – самая тонкая часть стенки ЛЖ) ремоделирование ЛЖ сопряжено с более выраженной экспансией ИМ, что является причиной сферификации полости ЛЖ [7] и создает угрозу развития аневризмы, что влечет за собой соответствующие изменения внутрисердечной гемодинамики. При этом компенсаторное увеличение сократительной функции в условно неповрежденной заднебоковой зоне ЛЖ не всегда результативно в поддержании адекватной гемодинамической производительности ЛЖ в силу меньшей функциональной значимости заднебоковой зоны в формировании систолической функции ЛЖ (тракт притока).

При ИМ задней локализации условно неповрежденной зоной является передне-перегородочно-верхушечная область ЛЖ. Межжелудочковой перегородке и передней стенке присущ больший, чем другим зонам ЛЖ, компенсаторный резерв [5, 19], и увеличение сократительной активности в этой области определяет, при прочих равных условиях, менее выраженное нарушение внутрисердечной гемодинамики.

Важное место среди причин различий функционального состояния ЛЖ в зависимости от локализации ИМ занимает тип кровоснабжения сердца. Кровоснабжение сердца осуществляется двумя основными артериальными стволами – левой и правой венечными артериями и их ветвями: левая венечная артерия снабжает ЛП, переднюю, верхушечную, передние две трети межжелудочковой перегородки, боковую и большую часть задней стенки ЛЖ; правая венечная артерия снабжает кровью правое предсердие, правый желудочек, часть задней стенки и заднюю треть межжелудочковой перегородки [5, 11]. Правый тип кровоснабжения ЛЖ (увеличение бассейна кровоснабжения правой венечной артерии) регистрируют менее чем у 20 % лиц. Более выраженные изменения функционального состояния ЛЖ при ИМ передней локализации связывают с окклюзией венечной артерии с большим бассейном кровоснабжения и большим объемом некроза миокарда. При ИМ задней локализации зона некроза характеризуется «двойной» васкуляризацией боковой и задней стенки ЛЖ, меньшим бассейном кровоснабжения стенозированной инфар-

Таблица 3

Показатели функционального состояния ЛЖ у больных через 2 года после перенесенного ИМ в зависимости от локализации ИМ, состояния систолической функции и наличия АГ в анамнезе

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах больных					
	I (n=31)				II (n=30)	
	Ia (n=12)		Iб (n=19)		IIa (n=9) ¹	IIб (n=18) ¹
	ФВ ≥ 50 % (n=7)	ФВ < 50 % (n=5)	ФВ ≥ 50 % (n=9)	ФВ < 50 % (n=10)		
ФВ ЛЖ, %	58,2±4,8	43,6±3,6*	56,8±3,4	43,2±3,4*	55,0±4,5	56,3±4,1
КДО ЛЖ, мл	114,4±5,3	120,5±7,5	123,5±5,6	141,4±6,2* ^Δ	112,3±5,7	133,0±6,5* [§]
КСО ЛЖ, мл	48,2±4,6	66,6±6,4*	63,9±4,20°	82,2±8,6*	49,7±3,6	66,1±5,5 [#]
УО ЛЖ, мл	65,9±7,6	52,9±6,9	59,5±5,5°	53,2±7,2	62,5±4,3	66,9±6,6
ИСФ ЛЖ	1,36±0,03	0,77±0,06*	0,98±0,01°	0,85±0,0,04*	1,26±0,04	1,07±0,04* [§]
ИОМР ЛЖ	0,42±0,02	0,56±0,04*	0,51±0,03°	0,59±0,02*	0,44±0,03	0,50±0,02 [#]
ИММ, г/м ²	104,8±6,6	141,3±5,1*	151,3±6,1°	152,4±6,4*	104,4±6,2	144,5±4,7 [#]
ТМЖП, см	1,09±0,02	1,03±0,04	1,45±0,02°	1,31±0,04* ^Δ	1,07±0,09	1,45±0,05 [#]
ТЗС ЛЖ, см	0,92±0,04	1,01±0,03	1,13±0,03	1,13±0,03	1,00±0,04	1,13±0,01 [#]
ЛП, см	3,78±0,11	3,75±0,10	4,51±0,12	4,38±0,06* ^Δ	3,92±0,09	4,52±6,8* [§]
Альдостерон, пг/мл						
Норма	56,4±6,4 (n=6)	144,2±7,7* (n=4)	74,2±7,6 (n=8)	50,3±4,1* ^Δ (n=4)	40,1±7,9 (n=9)	54,2±6,8 (n=16)
Повышение	241,0 (n=1)	220,0 (n=1)	252,0 (n=1)	236,5±7,6* ^Δ (n=6)	(n=0)	207,3±7,7 (n=2)

Примечание. ¹ Пациенты с ФВ ≥ 50 %. В данный анализ в подгруппах IIa и IIб не включали больных со сниженной систолической функцией ЛЖ в связи с малочисленностью наблюдений (соответственно 1 и 2 пациента). * – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных с ФВ ≥ 50 % в данной подгруппе (P<0,05–0,02). ° – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы Ia с ФВ ≥ 50 % (P<0,05–0,01). ^Δ – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы Ia с ФВ < 50 % (P<0,05–0,01). [#] – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы IIa (P<0,05–0,01). [§] – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми у больных подгруппы Iб с ФВ ≥ 50 % (P<0,05–0,01).

ктобусловившей венечной артерией, меньшим размером некроза ИМ.

Позднее ремоделирование левого желудочка. При сопоставлении индивидуальных данных, характеризующих структурно-функциональное состояние ЛЖ у больных через 2 года после перенесенного ИМ, снижение систолической функции ЛЖ отметили у 18 из 61 больного.

Для проведения сопоставительного анализа пациентов разделили на группы: I (n=31) – больные, перенесшие ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации, и II (n=30) – с ИМ заднебоковой локализации.

Обращает на себя внимание большее количество лиц со сниженной систолической функцией ЛЖ в I группе, чем во II: соответственно 15 (48,4 %) и 3 (10,0 %) пациента (P=0,009). Выраженность выявленного признака (уменьшение ФВ) одинакова в сравниваемых группах. АГ отметили у 19 больных I группы и у 20 больных II группы.

Подгруппы сравнения формировали с учетом вышеприведенных данных:

Ia (n=12) – без АГ в анамнезе, из них 7 пациентов с сохраненной систолической функцией

ЛЖ (ФВ ≥ 50 %), и 5 – со сниженной систолической функцией ЛЖ (ФВ < 50 %);

Iб (n=19) – с АГ в анамнезе, из них 9 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, и 10 – со сниженной систолической функцией ЛЖ;

IIa (n=10) – без АГ в анамнезе, из них 9 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, и 1 – со сниженной систолической функцией ЛЖ;

IIб (n=20) – с АГ в анамнезе, из них 18 пациентов с сохраненной систолической функцией ЛЖ, и 2 – со сниженной систолической функцией ЛЖ.

Статистически значимых различий показателей внутрисердечной гемодинамики у больных с сохраненной функцией ЛЖ через 2 года после перенесенного ИМ не выявили как в зависимости от локализации ИМ, так и в зависимости от наличия АГ в анамнезе (табл. 3).

Через 2 года после перенесенного ИМ у больных без АГ в анамнезе с сохраненной систолической функцией ЛЖ (как в I, так и во II группе) показатель ИСФ ЛЖ проявляет тенденцию к уменьшению, оставаясь однако в пре-

делах нижней дискриминационной величины. У больных с АГ уменьшение ИСФ выражено в значительно большей степени. Умеренное уменьшение ИСФ у больных без АГ сочетается практически с отсутствием изменений ИОМР. У больных с АГ выявили уменьшение ИСФ, более выраженное у больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации, наблюдается также тенденция к ограничению степени реализации миокардиального резерва ЛЖ, хотя средний показатель ИОМР у больных этих подгрупп находится в пределах верхней дискриминационной величины.

Существенные изменения показателей внутрисердечной гемодинамики отметили у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ (15 пациентов I группы и 3 – II группы), проявляющиеся выраженным увеличением КДО и, особенно, КСО, значительным уменьшением ИСФ и увеличением ИОМР. Степень этих изменений у больных с наличием признаков сердечной недостаточности не зависит от локализации ИМ.

Статистически значимых изменений показателей структурно-функционального состояния ЛЖ через 2 года после перенесенного ИМ у больных без АГ с сохраненной систолической функцией ЛЖ (см. табл. 3) не выявили: величины ИММ ЛЖ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ и размер ЛП находились в пределах нормы. Сочетание нормальных структурных показателей ЛЖ с умеренно выраженным уменьшением ИСФ и нормальной величиной ИОМР позволяет характеризовать функцию ЛЖ у этих больных как адекватную. Уровень альдостерона в крови у больных этих подгрупп соответствовал норме, лишь у одного пациента в подгруппе 1А выявили резкое повышение уровня альдостерона в крови (185,5 пг/мл).

Значительное увеличение ИММ, ТМЖП, ТЗС отметили у больных, у которых ИМ развился на фоне АГ. Степень изменения данных показателей выражена в равной мере у больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной и заднебоковой локализации (см. табл. 3). При сопоставлении этих данных с показателями функционального состояния миокарда ЛЖ отметили несколько более выраженное уменьшение ИСФ в сочетании с умеренно увеличенным ИОМР у больных I группы по сравнению с таковыми у пациентов II группы (см. табл. 3).

Ту же направленность структурно-функциональных изменений ЛЖ отметили у больных со сниженной систолической функцией ЛЖ

(15 пациентов в I группе и 3 – во II группе). Выраженность изменений превышала таковую у больных с сохраненной систолической функцией: увеличение ИММ у больных без АГ в анамнезе было связано с увеличением КДО при нормальной величине ТМЖП и ТЗС ЛЖ, сочеталось со статистически значимо более выраженным уменьшением ИСФ и увеличением ИОМР; у больных с АГ увеличение ИММ обусловлено как увеличением ТМЖП и ТЗС, так и увеличением КДО.

Уровень альдостерона в крови у большинства больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (у 39 из 61 больного) соответствовал норме (см. табл. 3). Индивидуальный анализ соотношения показателей внутрисердечной гемодинамики и уровня альдостерона в крови показал, что тенденция к увеличению или повышенный уровень альдостерона в крови сочетаются со статистически значимыми изменениями КДО, КСО, ИСФ и тенденцией к изменению ИОМР. Отмеченный факт согласуется с общепринятым представлением о том, что повышенный уровень альдостерона является маркером неблагоприятного течения заболевания и предиктором развития сердечной недостаточности у больных, перенесших ИМ [1, 3, 10, 12, 20, 24].

Для подтверждения взаимосвязи между показателями функционального состояния ЛЖ и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших ИМ, провели корреляционный анализ, выявили высокую положительную корреляционную связь уровня альдостерона в крови с КДО ($r=0,47$) и КСО ($r=0,57$), менее выраженную связь с ИММ ($r=0,42$) и ИОМР ($r=0,37$) и высокую отрицательную корреляционную связь с ИСФ ($r=-0,67$) и ФВ ($r=-0,50$).

В результате сопоставления индивидуальных показателей структурно-функционального состояния ЛЖ и уровня толерантности к физической нагрузке у больных через 2 года после перенесенного ИМ выделили следующие кардиодинамические варианты позднего ремоделирования ЛЖ.

I кардиодинамический вариант позднего ремоделирования сердца характеризуется отсутствием изменения систолической и насосной функции ЛЖ, умеренным увеличением КДО и КСО (наличие АГ проявляется дополнительным увеличением ИММ ЛЖ, ТМЖП и ТЗС ЛЖ), умеренным уменьшением сократительной функции миокарда ЛЖ (уменьшение ИСФ, величина кото-

рого остается на нижней границе нормы) в сочетании с достаточной степенью реализации миокардиального резерва (ИОМР в пределах нормы). Этот вариант позднего ремоделирования сердца отмечен у 15 (48,3 %) больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации и у 22 (73,3 %; $P=0,051$) больных с ИМ заднебоковой локализации. Больные с I кардиодинамическим вариантом ремоделирования сердца выполнили уровень физической нагрузки, соответствующий I ФК. Процесс ремоделирования сердца у этих больных обеспечивает адекватную систолическую и насосную функцию ЛЖ не только в покое, но и при выполнении физической нагрузки, что позволяет оценить данный вариант как стадию относительно устойчивой компенсации.

II кардиодинамический вариант позднего ремоделирования сердца характеризуется сохраненными систолической и насосной функциями ЛЖ в сочетании с умеренным увеличением КДО, но с более выраженным увеличением КСО, некоторым уменьшением сократительной функции миокарда ЛЖ (ИСФ в пределах нижней дискриминационной величины), но с признаками ограничения адекватной степени реализации миокардиального резерва (ИОМР выше верхней дискриминационной величины). Как и при I кардиодинамическом варианте, у больных с АГ к этому сочетанию изменений анализируемых показателей добавлено значительное увеличение ИММ ЛЖ, ТМЖП, ТЗС ЛЖ. Этот кардиодинамический вариант позднего ремоделирования сердца отметили у 5 (16,5 %) больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации и у 3 (16,7 %) больных с ИМ заднебоковой локализации (различия статистически незначимы). Больные со II кардиодинамическим вариантом ремоделирования сердца выполнили уровень физической нагрузки, соответствующий II ФК. Процесс позднего ремоделирования сердца у этих больных обеспечивает адекватные систолическую и насосную функции ЛЖ в покое, но оказывается недостаточно эффективным при повышении потребности организма в кровоснабжении при выполнении физической нагрузки, что позволяет определить этот вариант как стадию неустойчивой компенсации.

III кардиодинамический вариант позднего ремоделирования сердца характеризуется снижением систолической функции ЛЖ в сочетании с тенденцией к снижению насосной функции –

величина УО у больных, отнесенных к этому варианту ремоделирования сердца, была несколько меньше нижней границы нормы. У больных без АГ в анамнезе наблюдали увеличение КДО, выраженное в разной степени, в сочетании со значительным увеличением КСО. Увеличение ИММ ЛЖ, отмеченное у больных без АГ, обусловлено увеличением КДО, поскольку у этих больных ТМЖП и ТЗС ЛЖ соответствовали контрольным величинам. У больных с АГ увеличение ИММ ЛЖ обусловлено как увеличением ТМЖП и ТЗС ЛЖ, так и увеличением КДО ЛЖ. Значительное уменьшение ИСФ в сочетании с выраженным увеличением ИОМР свидетельствуют о снижении сократительной функции миокарда ЛЖ и ограничении реализации миокардиального резерва ЛЖ. К этому варианту ремоделирования сердца отнесены 11 (35,5 %) больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации и 3 (10 %; $P=0,021$) больных с ИМ заднебоковой локализации. Больные с III кардиодинамическим вариантом ремоделирования сердца выполнили уровень физической нагрузки, соответствующий III и IV ФК. Процесс ремоделирования сердца у этих больных можно оценить как недостаточно эффективный в покое, что еще четче проявляется при проведении проб с физической нагрузкой. Это позволяет оценить данный вариант как стадию неустойчивой компенсации с истощением резервных возможностей сердца.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют, что как раннее, так и позднее ремоделирование ЛЖ у больных, перенесших ИМ, характеризуется морфофункциональной перестройкой ЛЖ, степень выраженности которой зависит от локализации поражения и заключается в большей выраженности изменений показателей внутрисердечной гемодинамики и функционального состояния миокарда и в большей частоте их выявления у больных с ИМ передне-перегородочно-верхушечной локализации по сравнению с таковыми у больных с ИМ задней локализации. Следует подчеркнуть негативное влияние таких факторов, как наличие АГ в анамнезе (развитие гипертрофии ЛЖ и относительная недостаточность кровоснабжения гипертрофированного миокарда) и повышение уровня альдостерона в крови (фактора риска развития или маркера наличия сердечной недостаточности).

Сопоставление толерантности к физической нагрузке с показателями функционального

состояния ЛЖ (выделение кардиодинамических вариантов ремоделирования ЛЖ в поздние сроки после ИМ) у каждого больного позволяет определить наличие, ограничение или истощение миокардиального резерва ЛЖ и способствует как более объективной индивидуальной оценке гемодинамического обеспечения жизнедеятельности организма, так и, при необходимости, медикаментозной коррекции выявленных изменений.

Литература

1. Бабий Л.Н., Строганова Н.П., Савицкий С.Ю., Остапчук У.Ю. Структурно-функциональные изменения левого желудочка сердца и уровень альдостерона в крови у больных в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 4.– С. 68–78.
2. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Сердечная недостаточность.– 2004.– № 4.– С. 161–164.
3. Дзяк Г.В., Васильева А.А. Блокада Ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как краеугольный камень лечения сердечной недостаточности // Сердечная недостаточность.– 2009.– № 1.– С. 18–30.
4. Кокорин В.А., Сытник Н.В., Люсов В.Н. и др. Активность РААС и САС в отдаленные сроки после перенесенного инфаркта миокарда // Рос. кардиол. журн.– 2009.– № 4.– С. 17–22.
5. Коронарная и сердечная недостаточность / Под ред. Р.С. Карпова.– Томск, SST, 2005.– 716 с.
6. Крыжановский В.А. Диагностика и лечение инфаркта миокарда.– К.: Феникс, 2001.– 451 с.
7. Рябов В.В., Соколов А.А., Рябова Т.Р., Марков В.А. Структурно-функциональная перестройка сердца в условиях современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда.– Томск, SST.– 2010.– 252 с.
8. Рябова Т.Р., Рябов В.В., Соколов А.А. и др. Роль раннего ремоделирования левого желудочка сердца в формировании хронической сердечной недостаточности у больных с острым инфарктом миокарда // Сердечная недостаточность.– 2003.– № 3.– С. 130–134.
9. Рябова Т.Р., Соколов А.А., Дудко В.А. и др. Динамика структурных и функциональных показателей левого желудочка сердца у больных острым инфарктом миокарда // Кардиология.– 2002.– № 9.– С. 30–34.
10. Следзевська І.К., Бабій Л.М., Савицький С.Ю., Строганова Н.П. Зв'язок внутрішньосерцевої гемодинаміки та альдостерону в крові у пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда при дворічному спостереженні залежно від наявності артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 2.– С. 46–49.
11. Трубецкой А.В. Коронарное кровообращение и болезни сердца и сосудов. Руководство для врачей.– В 4 т. / Под ред. Е.И. Чазова.– М.: Медицина, 1991.– Т. 1.– С. 104–113.
12. Beygui F., Collet J.-P., Benoliel J.-J. High plasma aldosterone are associated with death in patients presenting with acute ST-elevation myocardial infarction // Circulation.– 2006.– Vol. 110.– P. 2604–2610.
13. Delyni J.A., Robinson E.L., Rudolph A.E. Effect of selective aldosterone receptor antagonist in myocardial infarction // Amer. J. Physiology. Heart Circulation Physiology.– 2001.– Vol. 286.– P. 647–654.
14. Eaton L.W., Weiss J.L., Bulkley B.H. et al. Regional dilation after acute myocardial infarction. Recognition by two-dimensional echocardiography // N. Engl. J. Med.– 1979.– Vol. 300.– P. 57–62.
15. Ennezat P.V., Lamblin N., Mouguet F. et al. The effect of ageing on cardiac remodeling and hospitalization for heart failure after inaugural anterior myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29.– P. 1992–1999.
16. Hutchins G.M., Bulkley B.N. Infarct expansion versus extension: two different complications of acute myocardial infarction // Amer. J. Cardiology.– 1978.– Vol. 41.– P. 1127–1132.
17. Martin B.J.H., Norman S. Left ventricular remodeling after myocardial infarction // Circulation.– 2000.– Vol. 101.– P. 2081–2987.
18. Mitchel G.F., Lamas G.A., Vaughann D.E. et al. Evolution of left ventricular remodeling in the year after first anterior myocardial infarction: a quantitative changes of contractile segment lengths and ventricular shape // J. Amer. Coll. Cardiology.– 1992.– Vol. 19.– P. 149–156.
19. McKay R.G., Pfeffer M.A., Pasternak R.C. et al. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: a corollary to infarct expansion // Circulation.– 1989.– Vol. 79.– P. 693–702.
20. Palmer B.P., Pibrow A.P., Franpton E.M. et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29.– P. 2489–2496.
21. Pfeffer M.A., Pfeffer J.M. Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction // Circulation.– 1987.– Vol. 75 (Suppl. IV).– P. 93–97.
22. Pfeffer M.A., Lamas G.A., Woughan D.E. Effect of captopril on progressive ventricular dilatation after anterior myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 1988.– Vol. 319.– P. 80–85.
23. Pfeffer M.A., Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observation and clinical implication // Circulation.– 1990.– Vol. 81.– P. 1169–1172.
24. Pitt B., White H., Nicolase J.E. et al. Eplerenone reduced mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2005.– Vol. 46.– P. 425–431.
25. Struthers A.D. Pathophysiology of aldosterone and its antagonists // Fundament Clin. Pharmacology.– 2000.– Vol. 14.– P. 549–553.
26. Visser C.A. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: Importance of residual myocardial viability and ischemia // Heart.– 2003.– Vol. 89.– P. 1121–1124.
27. White H.D., Harris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction // Circulation.– 1987.– Vol. 76.– P. 45–51.

Надійшла 1.07.2016 р.

Особливості раннього і пізнього ремоделювання серця у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, залежно від локалізації ураження

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

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

Мета роботи – провести порівняльний аналіз спрямованості та ступеня вираження змін параметрів, що характеризують процес раннього і пізнього ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця, у хворих, які перенесли інфаркт міокарда (ІМ), залежно від локалізації ураження.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 100 хворих віком у середньому ($55,6 \pm 4,6$) року, які перенесли ІМ із зубцем Q. У гострий період обстежено 39 пацієнтів, у віддалений – 61. Усім хворим проводили ехокардіографію з визначенням основних показників функціонального стану ЛШ, вимірювали рівень альдостерону в крові. Розподіл пацієнтів на групи здійснювали з урахуванням локалізації ІМ, стану систолічної функції ЛШ і наявності артеріальної гіпертензії в анамнезі.

Результати. У гострий період ІМ у хворих із задньобічною локалізацією ураження фракція викиду ЛШ перевищує таку в пацієнтів з ІМ передньо-перегородково-верхівковою локалізацією, збільшення кінцеводіастолічного об'єму виражено однаковою мірою, а кінцевосистолічний об'єм, індекс скоротливої функції (ІСФ) і індекс залишкового міокардіального резерву (ІЗМР) були вищими у хворих з ІМ передньо-перегородково-верхівковою локалізацією. Показано вплив рівня альдостерону й наявності артеріальної гіпертензії в анамнезі на процес ремоделювання ЛШ у хворих з ІМ. Аналіз стану внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих у віддалені терміни після перенесеного ІМ не виявив значущих відмінностей показників залежно від локалізації ІМ, за винятком зменшення ІСФ і збільшення ІОМР, виражених більшою мірою у хворих з ІМ передньо-перегородково-верхівковою локалізацією. Зіставлення індивідуальних даних, що характеризують кардіодинаміку, з рівнем виконаної фізичного навантаження дало змогу виявити три кардіодинамічних варіанти ремоделювання ЛШ у хворих з ІМ у віддалені терміни.

Висновки. У гострий період ІМ у хворих з ІМ передньо-перегородково-верхівковою локалізацією порівняно з пацієнтами з ІМ задньобічною локалізацією відзначено більш виражені зміни показників гемодинаміки і функціонального стану міокарда ЛШ, що обумовлено анатомічними характеристиками міокарда та особливостями кровопостачання ЛШ. У віддалені терміни після перенесеного ІМ зіставлення толерантності до фізичного навантаження з показниками функціонального стану ЛШ у кожного хворого дозволяє визначити наявність, обмеження або виснаження міокардіального резерву ЛШ і сприяє більш об'єктивній індивідуальній оцінці гемодинамічного забезпечення життєдіяльності організму і, при необхідності, медикаментозній корекції виявлених змін.

Ключові слова: інфаркт міокарда, локалізація, ремоделювання лівого шлуночка серця, ранній і пізній періоди захворювання.

Early and remote cardiac remodeling in post-infarction patients depending on localization of the infarction

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

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

The aim – to compare parameters of early and remote left ventricular (LV) remodeling after myocardial infarction (MI) depending on infarction localization.

Material and methods. One hundred patients after Q-wave myocardial infarction (MI), average age 55.6 ± 4.6 years, were included: 39 – in acute period of MI, 61 – at longer terms after MI. Echocardiography and study of blood aldosterone level were performed in all patients. The division of patients into groups was based on localization of MI, LV systolic function and arterial hypertension in anamnesis.

Results. During acute period of MI LV ejection fraction was higher in posterior-lateral localization of MI (than in anterior MI); increase of end-diastolic volume was similar, but end-systolic volume, index of contractile function (ICF) and index of residual myocardial reserve (IRMR) were higher in anterior MI. The influence of aldosterone level and arterial hypertension upon LV remodeling was shown. Analysis of echocardiographic parameters during remote terms after MI didn't reveal significant differences depending on MI localization, except more decrease of ICF and increase of IRMR after anterior MI. Three cardiodynamic types of the remote LV remodeling were shown.

Conclusions. Compared to posterior-lateral MI, acute period of anterior MI is associated with more disturbances of hemodynamics due to anatomical characteristics of myocardium and blood supply peculiarities. Comparison of exercise tolerance and LV function parameters at remote terms after MI makes possible to evaluate LV myocardial reserve which might influence medical treatment.

Key words: myocardial infarction, localization, left ventricular remodeling, early and remote periods.

УДК 616.12-008.331.1-052-085.225.2

Прихильність пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованої антигіпертензивної терапії в реальній клінічній практиці

К.М. Амосова, Ю.В. Руденко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, артеріальний тиск, домашній артеріальний тиск, фіксована медикаментозна комбінація, прихильність до лікування

Вплив сучасної антигіпертензивної терапії на зменшення ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, загальної смертності та смертності від кардіальних причин не викликає сумнівів. Проте за даними нещодавніх популяційних досліджень контроль артеріального тиску (АТ) у реальній клінічній практиці є оптимальним не більше ніж у половини європейських пацієнтів, що лікуються від артеріальної гіпертензії (АГ) [5]. В Україні, за даними дослідження ВР-CARE, рівень контролю АТ – один із найнижчих серед країн Східної і Центральної Європи та не перевищує 16,5 % [12]. Дані вітчизняних епідеміологічних досліджень також невтішні [2, 3].

Однією з найважливіших причин неефективності антигіпертензивної терапії вважають погану прихильність пацієнтів до лікування [11]. За даними метааналізу 44 проспективних досліджень із залученням близько 2 млн хворих із країн Європи, Північної Америки та Азіатсько-Тихоокеанського регіону, R. Chowdhury та співавтори повідомляють, що високу прихильність до антигіпертензивної терапії демонструють лише 59 % пацієнтів, відносний ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з високою прихильністю порівняно з такими з низькою становить 0,81 (95 % довірчий інтервал 0,76–0,86), а смертності від усіх причин – 0,71 (95 % довірчий інтервал 0,64–0,78) [6]. Водночас висока прихильність до лікування у хворих на АГ асоціюється з поліпшенням кон-

тролю АТ, що обумовлює зниження ризику розвитку ішемічної хвороби серця [18], хронічної серцевої недостатності [19] та смертності від ССЗ [14].

Перспективним напрямком поліпшення прихильності хворих на АГ до лікування вважають використання фіксованих комбінацій медикаментозних засобів [13, 21], які особливо ефективні в разі алгоритмізованого підходу до антигіпертензивної терапії, що доведено в дослідженні STICH [9]. Позитивний вплив на рівень контролю АТ та комплаєнс пацієнтів з АГ також відзначено у разі залучення їх до систематичного самостійного контролю АТ у домашніх умовах [20].

У нашому дослідженні організаційні заходи щодо поліпшення прихильності пацієнтів до лікування в реальній амбулаторній кардіологічній практиці, зокрема самостійне вимірювання пацієнтами АТ у домашніх умовах із застосуванням валідного автоматичного осцилометричного приладу з індивідуально підбраною манжетою, поєднано з покроковим алгоритмом призначення антигіпертензивних засобів. Алгоритм передбачав призначення від початку лікування фіксованої медикаментозної комбінації периндоприлу та амлодипіну з подальшою інтенсифікацією терапевтичної інтервенції в разі недосягнення цільового рівня АТ шляхом додавання до терапії інших антигіпертензивних препаратів.

Мета роботи – визначити чинники, що асоціюються з прихильністю пацієнтів з артеріальною гіпертензією до алгоритмізованого антигіпертензивного лікування, а також оцінити вплив прихильності до антигіпертензивного лікування на контроль офісного і домашнього артеріального тиску в умовах реальної клінічної практики.

Матеріал і методи

До відкритого проспективного дослідження залучено 537 пацієнтів віком 35–75 років (у середньому $(59,5 \pm 9,5)$ року) з неускладненою есенціальною АГ, яку раніше не лікували, з АТ $\geq 160/100$ мм рт. ст. та таких, яким було призначено антигіпертензивну терапію, з АТ $\geq 140/90$ мм рт. ст. Критеріями вилучення з дослідження вважали АТ, що перевищував $200/120$ мм рт. ст., інфаркт міокарда та/або інсульт у анамнезі, стабільну стенокардію III–IV функціонального класу (ФК), серцеву недостатність III–IV ФК за NYHA, цукровий діабет 2-го типу на стадії декомпенсації або такий, що потребує застосування інсулінотерапії, вторинну АГ, хронічне захворювання нирок за умови швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/(хв \cdot $1,73$ м²) за формулою MDRD, порушення серцевого ритму та провідності, захворювання клапанів серця, інші захворювання та патологічні стани, як було зазначено в попередніх публікаціях [1].

Офісний АТ лікарі визначали за допомогою автоматичного приладу Microlife BPW200 з універсальною манжетою на першому та під час кожного наступного візиту через 7 днів, 1, 2, 3 та 6 міс. Для самостійного вимірювання АТ усі хворі застосовували осцилометричні автоматичні прилади Microlife BP3AG1 з індивідуально підбраною манжетою, сертифіковані для використання в домашніх умовах [7]. Пацієнтам надавали усні та письмові інструкції щодо самостійного вимірювання АТ, який вони визначали не менше ніж двічі на день перед сніданком та перед сном протягом принаймні 7 послідовних днів перед візитом до лікаря із фіксацією результатів вимірювань у щоденнику [17].

Цільовим рівнем офісного АТ вважали $< 140/90$ мм рт. ст., рекомендованим рівнем домашнього АТ – менше $135/85$ мм рт. ст. [15]. Контрольовану АГ у хворого діагностували в разі офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. та домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст., гіпертензію «білого хала-

та» – у разі офісного систолічного АТ (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ) ≥ 90 мм рт. ст. і домашнього АТ $< 135/85$ мм рт. ст., масковану неконтрольовану АГ – у разі офісного АТ $< 140/90$ мм рт. ст. та домашнього САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., неконтрольовану АГ – у разі офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 90 мм рт. ст. і домашнього САТ ≥ 135 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст. [15, 17].

Під час першого візиту, після відміни попередньої антигіпертензивної терапії, якщо така була призначена (за винятком β -адреноблокаторів у хворих на ішемічну хворобу серця), усім хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу та амлодипіну (бі-престаріум, «Серв'є», Франція) у дозі 5/5, 5/10, 10/5 або 10/10 мг 1 раз на добу за рішенням лікаря (крок 1), ацетилсаліцилову кислоту та статини. Під час кожного з наступних візитів лікарі, в разі недосягнення цільового рівня офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.), відповідно до покрокового уніфікованого алгоритму лікування підвищували дозу фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну до максимально переносної (крок 2) та, за потребою, послідовно призначали індапамід-ретард (арифон-ретард, «Серв'є», Франція) у дозі 1,5 мг 1 раз на добу (крок 3), спіронолактон у дозі 25 мг 2 рази на добу (крок 4), моксонідин у дозі 0,2–0,6 мг на добу або доксазозин у дозі 4–8 мг на добу (крок 5).

У хворих, які отримували антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження, під час першого візиту та в усіх хворих під час останнього візиту визначали прихильність до лікування за допомогою анкети (X. Gigerd та співавт., 2001) [10]. Анкета містила 6 запитань:

1. Чи пропустили Ви прийом препаратів цього ранку?
2. Чи пропускали Ви прийом препаратів від часу останнього візиту до лікаря?
3. Чи приймали Ви препарати дещо пізніше призначеного часу протягом останніх двох місяців?
4. Чи пропускали Ви прийом препаратів протягом останніх двох місяців через те, що забували, або внаслідок «зайнятості» протягом дня?
5. Чи вирішували Ви протягом останніх двох місяців не приймати препарати через їх побічні ефекти?
6. Чи вважаєте Ви, що кількість препаратів, які Ви приймаєте щодня, занадто велика?

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від їх прихильності до лікування на завершальному етапі дослідження

Показник	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
Вік \geq 60 років	85 (39,2 %)°	111 (57,5 %)	15 (45,5 %)
Вік, роки	56,9 \pm 9,3°	58,8 \pm 9,5	57,5 \pm 11,2
Чоловіки	104 (47,9 %)	79 (40,9 %)	19 (57,6 %)
Індекс маси тіла \geq 30 кг/м ²	98 (45,2 %)	81(42,0 %)	17(51,5 %)
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,5 \pm 4,5	30,1 \pm 4,8	31,1 \pm 4,3
Вихідний САТ \geq 180 мм рт. ст.	39 (18,0 %)	36 (18,7 %)	3 (9,1 %)
Вихідний офісний САТ, мм рт. ст.	166,4 \pm 12,5**	165,3 \pm 16,0	161,3 \pm 11,2
Вихідний офісний ДАТ, мм рт. ст.	97,9 \pm 9,1	96,0 \pm 9,8	97,1 \pm 11,8
Стенокардія напруження I–II ФК	62 (28,6 %)	59 (30,6 %)	9 (27,3 %)
Цукровий діабет 2-го типу	35 (16,1 %)	29 (15,0 %)	9 (27,3 %)
Загальний холестерин сироватки крові, ммоль/л	6,1 \pm 1,2	5,8 \pm 1,2	5,5 \pm 1,3
Глюкоза натще, ммоль/л	5,2 \pm 1,1	5,3 \pm 1,0	5,6 \pm 1,1
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	96,7 \pm 23,9	95,1 \pm 27,5	103,1 \pm 31,0
Куріння	40 (18,4 %)***	34 (17,6 %)***	12 (36,4 %)
Спадковість, обтяжена щодо ССЗ	72 (33,2 %)	63 (32,6 %)	13 (39,4 %)
Не лікували АГ до залучення в дослідження	48 (22,1 %)°	26 (13,5 %)	4(12,1 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * $P < 0,03$; ** $P < 0,02$. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: ° $P < 0,03$.

Прихильність до лікування вважали низькою у разі трьох та більше позитивних відповідей на запитання анкети (≥ 3 бали), помірною – у разі однієї або двох позитивних відповідей (1–2 бали), високою – якщо всі відповіді були негативними (0 балів).

Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Для порівняння категорійних змінних використовували критерій χ^2 Пірсона. Для визначення статистичної значущості відмінностей середніх величин показників у разі нормального розподілу даних у вибірці використовували парний та непарний t-критерій Стьюдента, у разі ненормального розподілу даних у вибірці – непараметричні критерії Вілкоксона для зв'язаних сукупностей, критерії Манна – Уїтні та Колмогорова – Смірнова для незалежних сукупностей.

Результати

Із 537 пацієнтів, залучених у дослідження, завершили його 443 (82,5 %) хворих, з яких через 6 міс покрокового алгоритмізованого антигіпертензивного лікування високу прихильність до антигіпертензивної терапії визначено у 217 (49 %) осіб (1-ша група), помірну – у 193 (43,6 %) осіб (2-га група), низьку – у 33 (7,4 %) осіб (3-тя група).

Пацієнти трьох груп були зіставні між собою за розподілом статей, частотою ожиріння, супутніх ішемічної хвороби серця і цукрового діабету 2-го типу, величиною індексу маси тіла, рівнем загального холестерину сироватки крові та глюкози крові натще, ШКФ, кількістю осіб зі спадковістю, обтяженою щодо ССЗ (усі $P > 0,05$; табл. 1). Пацієнти з високою прихильністю до лікування були молодшими за таких із помірною та відрізнялися від них більшою кількістю осіб, що не лікували АГ до залучення в дослідження (усі $P < 0,03$). Серед пацієнтів з низькою прихильністю до лікування виявлено більше курців, ніж у хворих з її високим та помірним рівнем (усі $P < 0,02$). Між хворими 1-ї і 2-ї груп не встановлено відмінностей за вихідним рівнем АТ, проте в пацієнтів з низькою прихильністю вихідний САТ був нижчим, ніж у пацієнтів з високою ($P < 0,03$).

Антигіпертензивну терапію до залучення в дослідження призначено 169 (77,9 %) пацієнтам 1-ї, 167 (86,5 %) – 2-ї та 29 (87,9 %) – 3-ї групи (табл. 2). У пацієнтів з високою прихильністю до лікування вихідна антигіпертензивна терапія передбачала в середньому меншу кількість препаратів порівняно з хворими, в котрих визначено помірну і низьку прихильність ($P < 0,01$ та $P < 0,02$ відповідно; див. табл. 2). Частка осіб з неконтрольованим АТ попри призначення трьох та більше медикаментозних засобів до залучення в

Таблиця 2

Антигіпертензивна терапія до залучення в дослідження залежно від прихильності пацієнтів до лікування на його завершальному етапі

Показник	1-ша група (n=169)	2-га група (n=167)	3-тя група (n=29)
Один препарат	49 (29,0 %)	39 (23,4 %)	5 (17,2 %)
Два препарати	82 (48,5 %)	76 (45,5 %)	11 (37,9 %)
Три препарати і більше	38 (22,5 %)**	52 (31,1 %)	13 (44,8 %)
Бета-адреноблокатори	86 (50,9 %)	101 (60,5 %)	14 (48,3 %)
Середня кількість призначених препаратів	1,5±1,1*°	1,8±1,0	2,0±1,0

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * P<0,02; ** P<0,01. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: ° P<0,01.

Таблиця 3

Вихідна прихильність до антигіпертензивної терапії пацієнтів, яким її було призначено до залучення в дослідження

Прихильність	1-ша група (n=169)	2-га група (n=167)	3-тя група (n=29)
Висока	48 (28,4 %)*°	12 (7,2 %)	2 (6,9 %)
Помірна	51 (30,2 %)	40 (24,0 %)	9 (31,0 %)
Низька	70 (41,4 %)*°	115 (68,9 %)	18 (62,1 %)

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * P<0,01. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: ° P<0,001.

дослідження в 3-й групі була більшою, ніж у 1-й (P<0,01).

При аналізі вихідної прихильності до антигіпертензивної терапії пацієнтів, яким її було призначено до залучення в дослідження, встановлено, що в 1-й групі частка осіб з її високим рівнем була більшою, а з низьким рівнем – меншою порівняно з такою в 2-й та 3-й групах (P<0,01 та P<0,001 відповідно; табл. 3).

Через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії АТ, за даними як офісного, так і позаофісного самостійного визначення, статистично значуще знизився в усіх пацієнтів незалежно від їхньої прихильності до лікування (усі P<0,001; табл. 4, 5). Однак середні рівні офісного й домашнього САТ і ДАТ у хворих 3-ї групи на завершальному етапі дослідження перевищували такі в пацієнтів 1-ї та 2-ї попри той факт, що вихідний офісний САТ, а також домашній САТ через 7 днів лікування в групі пацієнтів з високим комплаєнсом були більшими за такий у пацієнтів з його низьким рівнем (див. табл. 1, 4, 5). Слід зауважити, що від 1-го до 3-го місяця дослідження АТ, за даними офісного і домашнього визначення, в пацієнтів усіх груп був зів'язаним (усі P>0,05; див. табл. 4, 5).

Частка осіб із цільовим рівнем офісного АТ у 1-й та 2-й групах протягом усього терміну лікування не відрізнялася. В обох групах вона ста-

Таблиця 4

Динаміка середніх величин офісного САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження

АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
Через 7 днів			
САТ	153,1±15,8°	148,9±16,7	148,2±17,1
ДАТ	89,8±9,3	88,6±10,0	91,1±11,6
Через 1 міс			
САТ	142,6±13,2	141,0±14,0	143,9±19,4
ДАТ	84,0±8,3	84,1±8,9	85,2±9,8
Через 3 міс			
САТ	133,1±10,2	132,1±10,0	137,6±16,2
ДАТ	79,4±7,6	80,0±7,3	82,7±11,1
Через 6 міс			
САТ	130,6±9,1**§	130,5±9,4**§	136,6±11,5§
ДАТ	78,7±7,3**§	79,2±6,5*§	83,6±7,4§

Примітка. Різниця щодо величини показника у хворих 3-ї групи статистично значуща: * P<0,01; ** P<0,001. Різниця щодо величини показника у хворих 2-ї групи статистично значуща: ° P<0,01. Різниця щодо величини показника у хворих цієї самої групи через 7 днів лікування статистично значуща: § P<0,001.

Таблиця 5

Динаміка середніх величин домашнього САТ і ДАТ упродовж періоду дослідження

АТ, мм рт. ст.	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
Через 7 днів			
САТ	150,7±15,7*	147,4±16,2	144,2±15,1
ДАТ	88,8±10,0	87,4±10,1	86,7±10,6
Через 1 міс			
САТ	140,1±13,4	138,0±14,2	140,6±16,7
ДАТ	82,7±9,4	82,5±9,0	84,4±9,6
Через 3 міс			
САТ	131,6±10,1	130,5±10,1	133,7±12,9
ДАТ	78,7±7,8	79,3±7,8	80,4±7,4
Через 6 міс			
САТ	129,5±7,8*°	128,5±8,7*°	133,9±8,5°
ДАТ	77,7±7,6*°	77,7±6,7*°	81,2±6,4°

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * P<0,02; ** P<0,01. Різниця щодо величини показника в пацієнтів цієї самої групи через 7 днів лікування статистично значуща: ° P<0,001.

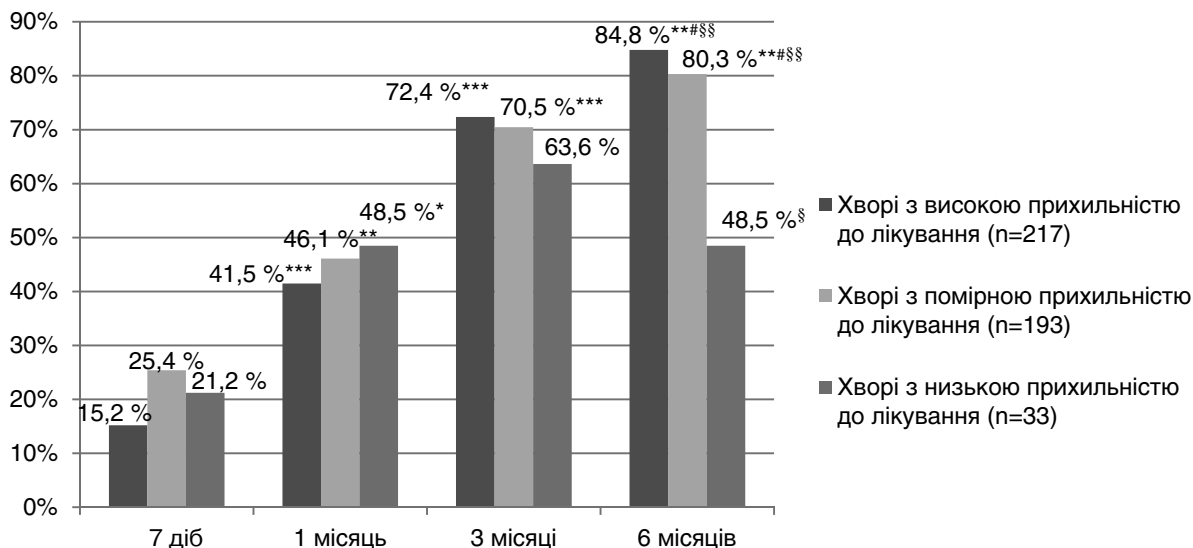


Рис. 1. Частка хворих із цільовим рівнем офісного АТ у динаміці спостереження. Різниця щодо величини показника на попередньому етапі дослідження у цій само групі статистично значуща: * P<0,02; ** P<0,01; *** P<0,001. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи через 6 міс статистично значуща: # P<0,01. Різниця щодо величини показника в цій само групі через 7 днів статистично значуща: § P<0,02; §§ P<0,001.

статистично значуще зростала протягом усього дослідження та на завершальному його етапі становила відповідно 84,8 і 80,3 % (P>0,05; рис. 1). Водночас у групі хворих з низькою прихильністю до лікування через 1 міс дослідження суттєвих змін зазначеного показника не відбулося, і через 6 міс він дорівнював 48,5 %, тобто був

статистично значуще меншим за такий у 1-й та 2-й групах (усі P<0,01; див. рис. 1).

У 1-й та 2-й групах частка осіб із рекомендованим рівнем домашнього АТ зростала на кожному етапі дослідження протягом 3 міс (усі P<0,001; рис. 2). У 3-й групі статистично значущі зміни цього показника відбулися тільки

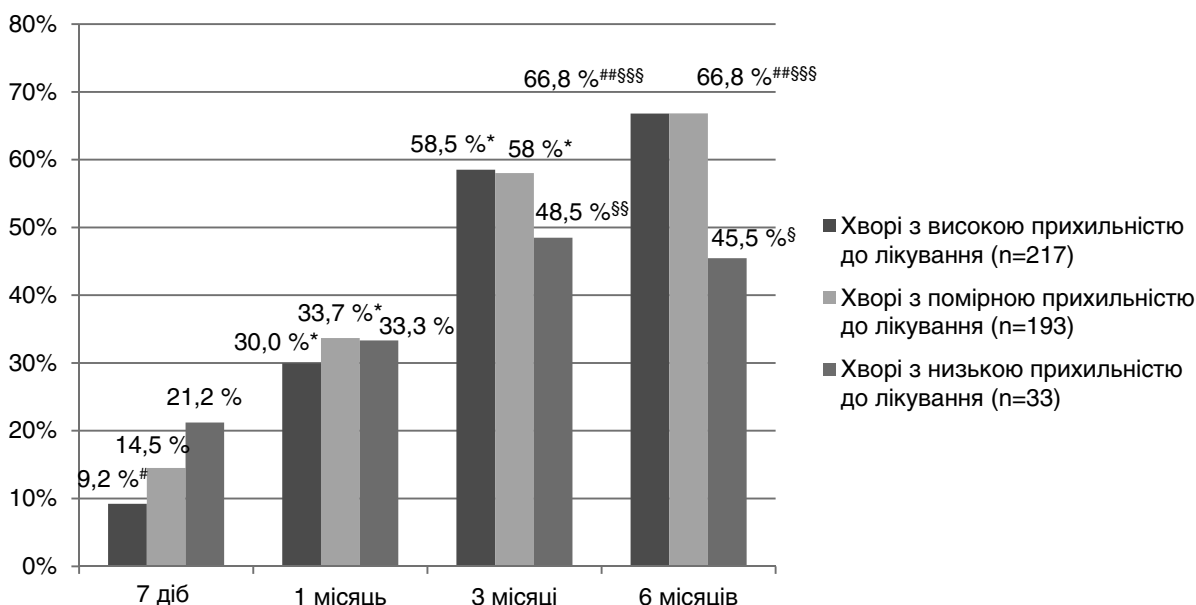


Рис. 2. Частка хворих з домашнім АТ < 135/85 мм рт. ст. у динаміці спостереження. Різниця щодо величини показника на попередньому етапі дослідження у цій само групі статистично значуща: * P<0,001. Різниця щодо величини показника у хворих 3-ї групи через 6 міс статистично значуща: # P<0,05; ## P<0,03. Різниця щодо величини показника у цій само групі через 7 днів статистично значуща: § P<0,04; §§ P<0,02; §§§ P<0,001.

Таблиця 6
Антигіпертензивна терапія через 1, 3 та 6 міс алгоритмізованого лікування

Показник	1-ша група (n=217)	2-га група (n=193)	3-тя група (n=33)
Через 1 міс			
Два препарати	164 (75,6 %)	143 (74,1 %)	23 (69,7 %)
Три препарати	51 (23,5 %)	47 (24,4 %)	9 (27,3 %)
Чотири і більше препаратів	2 (0,9 %)	3 (1,6 %)	1 (3,0 %)
Середня кількість призначених препаратів	2,25±0,46	2,27±0,48	2,33±0,54
Через 3 міс			
Два препарати	140 (64,5 %)	128 (66,3 %)	20 (60,6 %)
Три препарати	64 (29,5 %)	53 (27,5 %)	10 (30,3 %)
Чотири і більше препаратів	13 (6,0 %)	12 (6,2 %)	3 (9,1 %)
Середня кількість призначених препаратів	2,43±0,67	2,40±0,62	2,48±0,67
Через 6 міс			
Два препарати	140 (64,5 %)*	124 (64,2 %)*	15 (45,5 %)
Три препарати	59 (27,2 %)	50 (25,9 %)	11 (33,3 %)
Чотири і більше препаратів	18 (8,3 %)**	19 (9,8 %)	7 (21,2 %)
Середня кількість призначених препаратів	2,45±0,69****	2,49±0,77***	2,79±0,86

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,03; *** P<0,02; **** P<0,01.

через 3 міс (P<0,02; див. рис. 2). За період від 3-го до 6-го місяця кількість пацієнтів з контрольованим домашнім АТ залишилася стабільною в усіх трьох групах. На завершальному етапі дослідження в пацієнтів з високою та помірною прихильністю до лікування вона була зіставною та статистично значуще більшою, ніж у хворих з її низьким рівнем (усі P<0,03; див. рис. 2).

Через 6 міс алгоритмізованої антигіпертензивної терапії одночасного контролю офісного й домашнього АТ вдалося досягти у 139 (66,8 %) та у 123 (66,8 %) пацієнтів 1-ї та 2-ї груп (P>0,05; рис. 3), що в обох випадках перевищувало їхню

кількість у 3-й групі (12 (36,4 %); усі P<0,01; див. рис. 3). Частка осіб з неконтрольованою АГ у групі хворих з низькою прихильністю до лікування (42,4 %) на завершальному етапі дослідження виявилася більшою, ніж у групах з високим та помірним рівнем комплаєнсу (12,4 і 16,6 % відповідно; усі P<0,01). Масковану неконтрольовану АГ та АГ «білого халата» через 6 міс лікування в усіх групах виявляли із зіставною частотою (див. рис. 3).

Антигіпертензивна терапія в пацієнтів усіх груп суттєво не відрізнялася протягом перших трьох місяців лікування (табл. 6). Проте в період

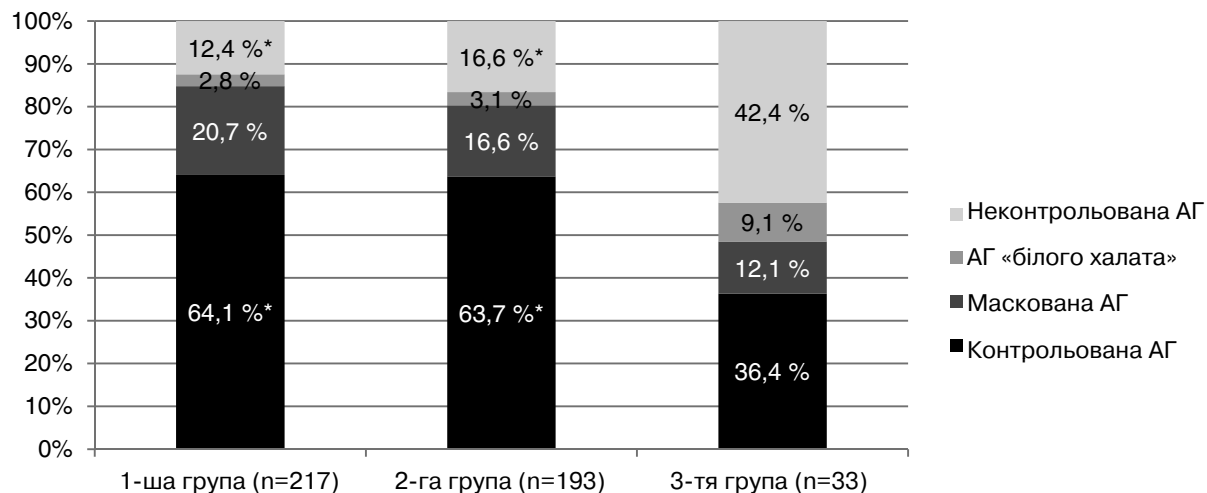


Рис. 3. Розподіл хворих за частотою досягнення/недосягнення цільового рівня офісного АТ і рекомендованого рівня домашнього АТ (< 135/85 мм рт. ст.) через 6 міс. Різниця щодо частки хворих у 3-й групі статистично значуща: * P<0,01.

від 3-го до 6-го місяця пацієнтам 3-ї групи було призначено в середньому більшу кількість препаратів, ніж хворим 1-ї і 2-ї груп (відповідно $P < 0,02$ і $P < 0,01$; див. табл. 6). Частка хворих, терапія яких передбачала 4 та більше медикаментозних засоби, у 1-й групі була меншою порівняно з 3-ю (відповідно 8,3 і 21,2 %; $P < 0,03$; див. табл. 6).

Аналіз даних анкети з визначення прихильності пацієнтів до лікування показав, що через 6 міс алгоритмізованого лікування на кожне із запитань анкети позитивно відповіли статистично значуще менше осіб, ніж до залучення в дослідження (рис. 4). Слід підкреслити, що від прийому препаратів через їх побічні ефекти періодично відмовлялися менше 3 % хворих, а кількість призначених медикаментозних засобів вважали зовеликою тільки 6,5 % осіб (усі $P < 0,001$ порівняно з показниками на початку дослідження, див. рис. 4).

Обговорення

На думку більшості дослідників, визначальна роль у забезпеченні контролю АТ у хворих, що лікуються від АГ, належить прихильності пацієнтів до антигіпертензивної терапії [11]. Результати нашого дослідження продемонстрували, що поєднання алгоритмізованого підходу до інтенсифікації антигіпертензивної терапії, застосування фіксованої комбінації медикаментозних засобів із залученням пацієнтів до систематичного самостійного вимірювання АТ у домашніх

умовах дозволяє значно поліпшити комплаєнс у більшості хворих та досягти його помірного рівня в 43,6 %, а високого – в майже половини з них. Доказом прийнятності для пацієнтів запропонованого алгоритму лікування та застосованих медикаментозних засобів стали дані анкетування, за якими тільки 2,9 % пацієнтів відзначили їхню побічну дію як чинник, що змушував інколи не дотримуватися рекомендацій лікаря.

Наші дані щодо залежності ефективності антигіпертензивної терапії від рівня прихильності пацієнтів до неї збігаються з результатами попередніх досліджень [4, 16]. Частка пацієнтів із цільовим рівнем офісного АТ через 6 міс алгоритмізованого лікування серед хворих з високою прихильністю попри те, що в них зареєстровано вищий вихідний офісний та домашній САТ на початку лікування, була більшою на 42,8 %, домашнього АТ – на 31,9 %, з повністю контрольованим АТ – на 43,2 % більшою, ніж серед осіб з її низьким рівнем. Слід, однак, зауважити, що вплив прихильності до лікування на його результати став очевидним тільки на завершальному етапі дослідження, оскільки статистично значущу різницю між групами хворих за частотою встановлення контролю офісного і домашнього АТ та за середніми величинами САТ і ДАТ, за даними як офісного, так і позаофісного визначення, було зареєстровано тільки через 6 міс лікування, а впродовж перших 3 міс усі зазначені показники залишалися зіставними.

Аналіз клінічних, антропометричних та лабораторних даних пацієнтів, залучених у дослі-

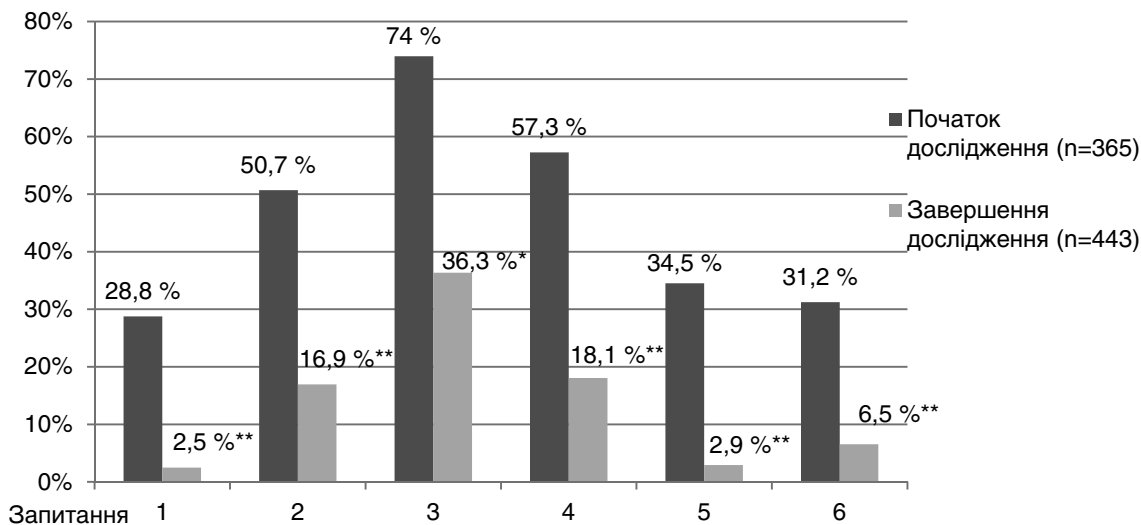


Рис. 4. Частка осіб, що позитивно відповіли на запитання анкети, на початку дослідження та через 6 міс лікування. Різниця щодо частки осіб на початку дослідження статистично значуща: * $P < 0,01$; ** $P < 0,001$.

дження, дозволив відзначити тільки один поведінковий чинник, який асоціювався з низькою прихильністю до лікування, – куріння. Проте нами виявлено значущий вплив попередньої неефективної антигіпертензивної терапії та ставлення хворих до неї на прихильність до систематичного алгоритмізованого лікування і на його результати в подальшому. У групі пацієнтів із високим рівнем комплаєнсу зафіксовано більшу частку пацієнтів, що не лікували АГ раніше, а, відповідно, й не мали негативного досвіду невдалого лікування АГ. Такі результати узгоджуються з даними I. Abraham та співавторів, котрим аналіз детермінант прихильності 14 646 пацієнтів до комбінованої терапії із застосуванням олмесартану в 6 рандомізованих клінічних дослідженнях дозволив дійти висновку про беззаперечний вплив на неї попереднього неефективного лікування [4].

Отримані нами результати свідчать, що через 6 міс прихильність до лікування була кращою в осіб із високим вихідним комплаєнсом та в тих, у кого антигіпертензивна терапія до залучення в наше дослідження складалася з меншої кількості медикаментозних засобів. Негативний вплив поліпрагмазії раніше відзначали інші дослідники, що дозволило їм стверджувати про переваги застосування фіксованих медикаментозних комбінацій для антигіпертензивної терапії [13]. Проте, I. Abraham та співавтори доводять, що складні терапевтичні режими не погіршують прихильність пацієнтів до лікування в разі його ефективності [4]. У нашому дослідженні низька прихильність до лікування асоціювалася із застосуванням більшої кількості медикаментозних засобів. Однак таку закономірність встановлено тільки на завершальному етапі лікування. У термін до 3-го місяця дослідження включно статистично значущої відмінності між групами пацієнтів за режимом призначення антигіпертензивних засобів не було. Водночас у перші 3 місяці нами виявлено тенденцію до меншої ефективності терапії в пацієнтів з низьким комплаєнсом, про що свідчила відсутність статистично значущого зростання частки хворих із цільовим рівнем офісного та рекомендованим рівнем домашнього АТ через 1 міс дослідження на відміну від груп з високою та помірною прихильністю. Алгоритм лікування передбачав його інтенсифікацію тільки в разі недосягнення контролю офісного АТ, що дозволяє вважати низьку прихильність однією з при-

чин, які змушували лікарів призначати більшу кількість препаратів. Отже логічно припустити, що ефективність лікування та прихильність до нього – взаємозалежні. До того ж, тільки 6,5 % пацієнтів вважали призначену їм кількість медикаментозних засобів зavelикою.

Цікаво, що серед пацієнтів з низькою прихильністю до терапії через 6 міс її застосування ми виявили більшу кількість осіб, у яких вихідна антигіпертензивна терапія містила три та більше антигіпертензивних засоби, тобто осіб з імовірно резистентною до лікування АГ [8]. За даними американських дослідників, таким пацієнтам, частка яких становить не менше ніж 30 % серед хворих, котрі отримують антигіпертензивну терапію, притаманний високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень [8]. Наші дані дозволяють вважати особливо важливим виявлення неналежної прихильності до лікування у зазначеній групі пацієнтів, оскільки можна припустити, що саме вона є справжньою причиною «резистентності» АГ.

Таким чином, результати нашого дослідження дозволяють стверджувати, що запропонований алгоритм лікування із застосуванням фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну разом із залученням пацієнтів до самостійного контролю АТ у домашніх умовах дозволяє значно поліпшити прихильність пацієнтів до лікування. Водночас неефективність попередньої антигіпертензивної терапії негативно впливає на результати лікування в подальшому.

Висновки

1. Застосування у хворих з неускладненою артеріальною гіпертензією покрокового алгоритму лікування на основі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну разом з контролем домашнього артеріального тиску в амбулаторній практиці лікарів-кардіологів дозволило досягти високої прихильності до лікування за даними анкети X. Girerd у 49 %, а помірної – у 43,6 % пацієнтів.

2. Висока прихильність пацієнтів до антигіпертензивної терапії асоціюється з меншою частотою її застосування в минулому та, порівняно з низькою, збільшує частоту досягнення у хворих на неускладнену артеріальну гіпертензію цільового рівня офісного артеріального тиску через 6 міс на 42,8 %, рекомендованого рівня домашнього артеріального тиску – на 31,9 %, а одно-

часного контролю офісного і домашнього артеріального тиску – на 43,2 %.

3. Низька прихильність до антигіпертензивної терапії в пацієнтів з неконтрольованою артеріальною гіпертензією асоціюється з курінням та більшою частотою артеріальної гіпертензії, ймовірно резистентної до лікування, до залучення в дослідження.

Література

1. Амосова К. М., Руденко Ю. В., Рокита О. І. та ін. Ефективність уніфікованого покрокового алгоритму лікування для забезпечення контролю артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією в амбулаторній практиці: результати дослідження ПЕРФЕКТ // Серце і судини.– 2014.– № 1.– С. 34–46.
2. Горбась І.М. Контроль артеріальної гіпертензії серед населення: стан проблеми за даними епідеміологічних досліджень // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 2.– С. 21–26.
3. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. Аналітично-методичний посібник / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького.– К., 2014.– С. 115.
4. Abraham I., Van Camp Y., Villa L. et al. Hierarchical Modeling of Patient and Physician Determinants of Blood Pressure Outcomes in Adherent vs Nonadherent Hypertensive Patients: Pooled Analysis of 6 Studies With 14,646 Evaluable Patients // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2013.– Vol. 15.– P. 663–673.
5. Borghi C., Tubach F., De Backer G. et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURICA study // Intern. J. Cardiology.– 2016.– Vol. 218.– P. 83–88.
6. Chowdhury R., Khan H., Heydon E. et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2940–2948 doi:10.1093/eurheartj/ehs295
7. Cuckson A.C., Reinders A., Shabeeh H., Shennan A.H. Validation of the Microlife BP 3BTO-A oscillometric blood pressure monitoring device according to a modified British Hypertension Society protocol // Blood Press. Monit.– 2002.– Vol. 7.– P. 319–324.
8. Egan B.M., Zhao Y., Axon R.N. et al. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008 // Circulation.– 2011.– Vol. 124.– P. 1046–1058.
9. Feldman R.D., Zou G.Y., Vandervoort M.K. et al. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a

cluster randomized, controlled trial // Hypertension.– 2009.– Vol. 53.– P. 646–653.

10. Girerd X., Hanon O., Anagnostopoulos K. et al. Evaluation de l'observance du traitement antihypertenseur par un questionnaire: mise au point et utilisation dans un service specialise // Presse Med.– 2001.– Vol. 30.– P. 1044–1048.

11. Glynn L.G., Murphy A.W., Smith S.M. et al. Interventions used to improve control of blood pressure in patients with hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 3. Art. No.: CD005182. DOI: 10.1002/14651858.CD005182.pub4.

12. 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

13. Gupta A.K., Arshad S., Poulter N.R. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis // Hypertension.– 2010.– Vol. 55.– P. 399–407.

14. Kim S., Shin D.W., Yun J.M. et al. Medication adherence and the risk of cardiovascular mortality and hospitalization among patients with newly prescribed antihypertensive medications // Hypertension.– 2016.– Vol. 67 (3).– P. 506–512. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06731.

15. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology // J. Hypertension.– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.

16. Matsumura K., Arima H., Tominaga M. et al. Impact of antihypertensive medication adherence on blood pressure control in hypertension: the COMFORT study // QJM.– 2013.– Vol. 10.– P. 909–914.

17. Paratia G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J. Hypertension.– 2008.– Vol. 26.– P. 1505–1530.

18. Perreault S., Dragomir A., Roy L. et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease // Br. J. Clin. Pharmacol.– 2010.– Vol. 69.– P. 74–84.

19. Perreault S., Dragomir A., White M. et al. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure // J. Intern. Med.– 2009.– Vol. 266.– P. 207–218.

20. Qamar N., Bray E.P., Glynn L.G. et al. Self-monitoring for improving control of blood pressure in patients with hypertension // Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD010311. DOI: 10.1002/14651858.CD010311.

21. Sherrill B., Halpern M., Khan S. et al. Single-pill vs free-equivalent combination therapies for hypertension: a meta-analysis of health care costs and adherence // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2011.– Vol. 13.– P. 898–909.

Надійшла 29.06.2016 р.

Приверженность пациентов с артериальной гипертензией к алгоритмизированной антигипертензивной терапии в реальной клинической практике

Е.Н. Амосова, Ю.В. Руденко

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

Цель работы – определить факторы, ассоциирующиеся с приверженностью пациентов с артериальной гипертензией (АГ) к алгоритмизированной антигипертензивной терапии, а также оценить влияние приверженности к антигипертензивной терапии на контроль офисного и домашнего артериального давления (АД) в условиях реальной клинической практики.

Материал и методы. В открытое проспективное исследование включали больных неосложненной эссенциальной АГ в возрасте 35–75 лет, раньше не лечившихся, с АД \geq 160/100 мм рт. ст. и получавших антигипертензивную терапию с АД \geq 140/90 мм рт. ст. Пошаговый алгоритм лечения предусматривал изначально назначение фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина и последовательное назначение в случае необходи-

мости індапамида-ретард, спіронолактона, моксонідина або доксазозина до досягнення целевого рівня офісного АД (< 140/90 мм рт. ст.). Рівень офісного АД визначали на першому і на кожному наступному візиті (через 7 сут, 1, 2, 3 і 6 міс), домашній – двічі в день перед сном і перед завтраком в течение по крайній мері 7 послідовательних днів перед візитом к врачу. У больних, получавших антигіпертензивную терапію до дослідження, на першому візиті і у всіх больних на останньому візиті визначали приверженность к лечению с помощью анкеты (X. Girerd и соавт., 2001).

Результаты. Через 6 мес лечения высокая приверженность к лечению отмечена у 217 (49 %) лиц (1-я группа), умеренная – у 193 (43,6 %) пациентов (2-я группа), низкая – у 33 (7,4 %) больных (3-я группа). В 1-й группе по сравнению с 3-й выявлено больше лиц, не лечивших АГ до исследования ($P < 0,03$), а в 3-й группе по сравнению с 1-й и 2-й – больше курильщиков ($P < 0,02$). В 1-й группе доля лиц с высокой исходной приверженностью к антигипертензивной терапии среди пациентов, которым она была назначена до исследования, была большей, а с низкой – меньшей по сравнению с таковой во 2-й и 3-й группах (соответственно $P < 0,01$ и $P < 0,001$). В 3-й группе через 6 мес доля лиц с целевым офисным АД, рекомендованным уровнем домашнего АД и контролируемой АГ была меньше таковой в 1-й и 2-й группах (соответственно $P < 0,01$; $P < 0,03$; $P < 0,01$).

Выводы. Применение у больнх с неосложненной АГ пошагового алгоритма лечения на основе фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина в сочетании с контролем домашнего АД в амбулаторной практике врачей-кардиологов позволяет значительно улучшить приверженность пациентов к лечению. Высокая приверженность к лечению ассоциируется с меньшей частотой применения антигипертензивной терапии в прошлом и, по сравнению с низкой, увеличивает частоту достижения контроля офисного и домашнего АД через 6 мес. Низкая приверженность к лечению у пациентов с неконтролируемой АГ ассоциируется с курением и большей частотой АГ, вероятно резистентной к лечению, до назначения алгоритмизированной антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, домашнее артериальное давление, фиксированная медикаментозная комбинация, приверженность к лечению.

Adherence of patients with arterial hypertension to the algorithmic antihypertensive therapy in real-life clinical practice

K.M. Amosova, Iu.V. Rudenko

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

The aim – to identify factors associated with adherence of patients with arterial hypertension (AH) to the algorithmic antihypertensive therapy and its impact upon the control of the office and home blood pressure (BP) in real-life clinical practice.

Materials and methods. The open-label prospective study included patients with uncomplicated essential hypertension, age 35 to 75 years, untreated with BP \geq 160/100 mm Hg. and treated with BP \geq 140/90 mm Hg. Step-by-step treatment algorithm included initial usage of fixed dose combination of perindopril and amlodipine and, if necessary, addition of indapamide retard, spironolactone, moxonidine or doxazosin to attain target office BP < 140/90 mm Hg. BP was measured by automatic oscillometric device with universal or individually selected cuff: office BP – at the 1st and at each subsequent visit (7 days, 1, 2, 3, and 6 months), home BP – twice daily, before breakfast and before bedtime for at least 7 consecutive days before visit to the doctor. Prior to the study, at the first visit and in all patients at the last visit adherence to treatment was determined using questionnaire (X. Girerd et al., 2001).

Results. After 6 months of treatment high adherence to treatment was observed in 217 (49 %) patients (group 1), moderate – 193 (43.6 %) patients (group 2), low – in 33 (7.4 %) patients (group 3). In the first group, compared to the third one, we detected more patients untreated before the study ($P < 0.03$); but in the third group, as compared to the first and second – more smokers ($P < 0.02$). In the first group, the percentage of persons with high initial adherence to antihypertensive therapy was greater, and the low – less compared to that in the second and third groups ($P < 0.01$ and $P < 0.001$, respectively). In the third group after 6 months, the proportion of persons with target office BP, recommended home BP level and controlled hypertension was lower than that in the first and second groups ($P < 0.01$; $P < 0.03$; $P < 0.01$, respectively).

Conclusions. Stepwise treatment algorithm based on a fixed combination of perindopril and amlodipine together with home BP control in patients with uncomplicated hypertension may significantly improve patients' adherence to the treatment. High adherence to the treatment is associated with lower frequency of use of antihypertensive therapy in the past and, compared with low adherence, – increased frequency of well-controlled office and home BP at 6 months. Low adherence to the treatment in patients with uncontrolled hypertension is associated with smoking and greater frequency of apparent treatment resistant hypertension, until the appointment of algorithmic antihypertensive therapy.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, home blood pressure, fixed drug combination, treatment adherence.

УДК 616.133:616.12-008:616.8-005:616-005.8

Морфофункціональний стан екстракраніальних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту

М.М. Долженко¹, Л.М. Груб'як², Н.Р. Сохор²¹ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ² Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, ішемічний інсульт, атеросклероз, ремоделювання артерій, периферична гемодинаміка

Хвороби системи кровообігу посідають провідне місце у структурі загальної захворюваності, первинної інвалідності та загальної смертності населення Європи й, зокрема, України. Статистика останніх років свідчить про тенденцію до негативної динаміки захворюваності на ішемічну хворобу серця, гіпертонічну хворобу та цереброваскулярні хвороби (ЦВХ). Поширеність ішемічних інсультів стабільно висока. ЦВХ посідають третє місце серед хвороб системи кровообігу за поширеністю (близько 16 % у структурі первинної захворюваності населення України [2–4, 10, 11]) та є головною причиною первинної інвалідності серед працездатного населення (до 44,2 %) [2–4, 10]. Найбільш поширений і тяжкий за наслідками серед ЦВХ – мозковий інсульт (МІ), що призводить до інвалідності у 78 % випадків. На сьогодні МІ – на другому місці за частотою виникнення смерті в усьому світі (5,7 млн смертельних наслідків у 2005 р.), а також провідна причина смертності та інвалідизації в країнах Східної Європи [11]. В Україні реєструють близько 110 000 випадків МІ щорічно з летальним наслідком у 30–40 % осіб [3], причому цей рівень майже вдвічі перевищує аналогічні показники у країнах Європи. Економічні витрати на МІ в Європі становлять до 20 млрд євро на рік [2, 5, 6, 12]. У структурі гострих судинних уражень провідна роль належить саме ішемічному інсульту. В економічно розвинених країнах його частка у структурі МІ – 80 %, в Україні співвідношення

ішемічних МІ до геморагічних становить 3–4 : 1 залежно від регіону [2].

Ризик виникнення МІ зростає пропорційно до збільшення кількості супутніх чинників ризику та ушкодження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії (АГ) [1–4, 7, 10]. Безсимптомне ураження органів-мішеней, зокрема артеріального русла, – один із найбільш значущих чинників ризику виникнення цереброваскулярних ускладнень у хворих на АГ [1, 7–9, 12–14]. Серед усіх порушень мозкового кровообігу найбільш поширений атеротромботичний МІ, який розвивається на тлі атеросклерозу екстракраніальних (ЕКА) та великих інтракраніальних (ІКА) артерій. При цьому підтипі МІ інфаркт мозку частіше за все зумовлений тромбозом або критичним стенозом ЕКА та/або ІКА. У третини хворих з атеротромботичним МІ інфаркт мозку пов'язаний з артеріоартеріальними емболіями, в основному з «нестабільних» атеросклеротичних бляшок внутрішньої сонної артерії (ВСА) [8, 9]. З огляду на це сьогодні центр уваги медичних працівників у сфері первинної та вторинної профілактики цереброваскулярних ускладнень АГ та атеросклерозу фокусується на виявленні найбільш ранніх процесів у судинах на тих етапах хвороби, коли можна розраховувати на більш сприятливий результат лікувальних та профілактичних заходів. Відомо, що АГ та атеросклероз призводять до морфофункціональних змін (ремоделювання) ЕКА, зокрема загальної сонної артерій

(ЗСА), які полягають у розширенні її діаметра та зниженні пружно-еластичних властивостей судинної стінки [7].

Останніми роками доведено взаємозв'язок між станом комплексу інтима – медіа (КІМ) сонних артерій та чинниками ризику розвитку МІ. Сьогодні товщина КІМ є специфічним сонографічним маркером раннього атеросклеротичного ураження судинної стінки, що відображає не тільки місцеві зміни сонних артерій, а й свідчить про поширеність атеросклерозу [1, 7–9, 12–14]. Особливості потовщення КІМ варіюють залежно від віку, тривалості АГ, індексу маси тіла, особливо в жінок, патології вінцевих артерій [1, 7–9]. Асиметричність патології залежить від концентрації глюкози в крові, наявності цукрового діабету, куріння. Ультразвукова візуалізація в В-режимі дозволяє кількісно та якісно оцінювати стан КІМ. Потовщення КІМ ЗСА взаємопов'язане з ризиком виникнення серцево-судинних захворювань незалежно від способу життя, соціальних та інших чинників ризику. У багатьох епідеміологічних дослідженнях показано, що товщина КІМ взаємопов'язана з ризиком виникнення гострого інфаркту міокарда та МІ [13]. Тому дослідження морфофункціонального стану ЕКА у хворих з підвищеним серцево-судинним ризиком повинно бути рутинним, а своєчасне виявлення його порушення має велике значення для первинної та вторинної профілактики.

Мета роботи – оцінити морфофункціональний стан екстракраніальних артерій у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту за досвідом роботи інсультного та судинного відділень.

Матеріал і методи

У дослідження проспективно залучили 135 хворих на АГ без фібриляції передсердь в анамнезі, в яких розвинувся ішемічний інсульт і яких госпіталізували до інсультного та судинного відділень Тернопільської обласної комунальної клінічної психоневрологічної лікарні за період від листопада 2011 р. до грудня 2013 р. Серед них було 95 (70,4 %) чоловіків та 40 (29,6 %) жінок віком 36–78 років (у середньому $61,0 \pm 9,1$ року).

Діагноз ішемічного інсульту встановлювали на підставі даних анамнезу, об'єктивного дослідження з оцінкою неврологічного статусу (вогнищеві симптоми, менінгеальні ознаки, наявність

загальноомозкової симптоматики) та підтвердження вогнищевого ураження головного мозку за даними комп'ютерної томографії або магнітно-резонансної візуалізації з визначенням ширини, довжини та об'єму вогнища. Критеріями вилучення були кардіоемболічний інсульт та супутня серцева патологія з високим ризиком емболічних ускладнень (природжені вади серця, значуща природжена або набута клапанна хвороба серця тощо); природжені аномалії анатомії в ІКА та ЕКА, гіпоплазії, компресії тощо, які могли б стати причиною МІ без інших атерогенних чинників ризику.

Згідно з даними анамнезу, в більшості (85,9 %) пацієнтів як субстрат ішемічного інсульту переважала первинна ізольована АГ (1-ша група – 54 (40,0 %) хворих) або АГ з доведеним системним атеросклерозом за даними дуплексного сканування сонних артерій – потовщення КІМ та/або атеросклеротичні бляшки в сонних артеріях (2-га група – 62 (45,9 %) хворих). Пацієнти з поєднанням АГ та ішемічної хвороби серця без гострого коронарного синдрому або фібриляції передсердь і без доведеного атеросклерозу за даними анамнезу та медичної документації становили 3-тю групу (19 (14,1 %) хворих).

Контрольну групу становили 40 осіб (30 чоловіків та 10 жінок) віком у середньому ($58,3 \pm 8,7$) року без анамнезу АГ та об'єктивних маркерів системного атеросклерозу.

Усім хворим під час госпіталізації виконано ехокардіографічне дослідження із застосуванням доплерографічних методик, а саме імпульсно-хвильової, постійнохвильової та тканинної доплерографії. Визначали основні морфофункціональні показники лівих та правих відділів серця, показники центральної гемодинаміки і переднавантаження шлуночків згідно з чинними рекомендаціями. Дані отримували із середнього арифметичного показників трьох послідовних кардіальних циклів. З парастернальної позиції по довгій осі лівого шлуночка (ЛШ) визначали товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ, кінцеводіастолічний (КДР) і кінцевосистолічний (КСР) розміри ЛШ з розрахунком маси міокарда та індексу маси міокарда (ІММ) ЛШ, а також поперечні діаметри виносного тракту ЛШ, кореня аорти та лівого передсердя (ЛП) у систолу. Відносну товщину стінок (ВТС) ЛШ розраховували за формулою:

$$ВТС\ ЛШ = 2 \times ТЗС\ ЛШ / КДР\ ЛШ.$$

Глобальну скоротливість ЛШ оцінювали за фракцією викиду (ФВ) ЛШ після визначення кінцеводіастолічного (КДО) та кінцевосистолічного (КСО) об'ємів ЛШ за Сімпсоном з апікальних 4-камерної та 2-камерної позицій. Базальний діастолічний розмір правого шлуночка (ПШ) та систолічний поперечний розмір правого передсердя (ПП) отримували з апікальної 4-камерної позиції [5].

Ступінь легеневої гіпертензії оцінювали за показником середнього тиску в легеневій артерії (СТЛА) [5, 8].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними трансмітрального діастолічного потоку з визначенням співвідношення раннього та пізнього діастолічних піків (Е та А), часу сповільнення раннього діастолічного потоку Е (DT) та часу ізовольмічного розслаблення (IVRT) ЛШ [9], встановлювали тип діастолічної дисфункції (порушення релаксації, псевдонормалізація, рестриктивне наповнення).

Тиск наповнення ЛШ визначали за середнім арифметичним значенням відношення швидкості ранньої діастолічної хвилі наповнення Е до ранньодіастолічної швидкості руху латерального та септального сегментів мітрального кільця Е' (Е/Е') з використанням імпульсно-хвильової доплерографії та за відношенням швидкості трансмітральної хвилі Е до швидкості поширення раннього мітрального потоку із застосуванням кольорового картування в М-режимі Vp (Е/Vp) [8].

Усім хворим під час госпіталізації виконано дуплексне сканування ЕКА та ІКА за методикою згідно з чинними рекомендаціями [12, 14] з оцінкою ЗСА, зовнішньої та внутрішньої сонних артерій і хребтових артерій. При цьому визначали діаметр ЗСА в систолу (Ds) та діастолу (Dd), товщину КІМ (атеросклеротичною бляшкою вважали локальне потовщення $\geq 1,5$ мм, або потовщення КІМ > 50 % або на 0,5 мм порівняно із сусідніми ділянками [12, 14]), наявність звужень діаметра атеросклеротичного генезу будь-якої з досліджених ЕКА, коефіцієнт розтяжності (DC) під впливом пульсового тиску (ПТ) та індекс жорсткості (β) за формулами:

$$DC = 2((Ds - Dd) \times Dd) / ПТ,$$

$$\beta = \ln(ПТs / ПТd) \times Dd / (Ds - Dd).$$

Визначали швидкість кровотоку в ЗСА – пікову систолічну (Vs) та в кінці діастолі (Vd), а також усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку (TAMX) для розрахунку показни-

ків периферичного опору: індексу резистентності (IR) та пульсаторного індексу, або індексу периферичного опору (PI), за формулами:

$$IR = (Vs - Vd) / Vs,$$

$$PI = (Vs - Vd) / TAMX.$$

Статистичну обробку даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 6.0. Розраховували середні значення та їх стандартні відхилення (M \pm SD), при порівнянні середніх значень використовували двосторонній критерій Стюдента. Розбіжності середніх значень вважали статистично значущими при P<0,05. Кореляцію між показниками визначали за методом множинної регресії з 95 % довірчим інтервалом.

Результати та їх обговорення

Більшість хворих мали збережену або незначно знижену глобальну скоротливість ЛШ за показником ФВ ЛШ. У 88 (65,2 %) хворих відзначено збережену глобальну скоротливість ЛШ (ФВ > 55 %), у 44 (32,6 %) пацієнтів – легке зниження глобальної скоротливості ЛШ (ФВ 45–54 %), у 3 (2,2 %) – помірне зниження (ФВ 35–44 %) на тлі декомпенсованого гіпертензивного серця. Більшість хворих мали концентричну геометрію ЛШ, яка характеризується збільшенням ВТС ЛШ $> 0,42$ [6]. Значних розбіжностей у пацієнтів залежно від субстрату ішемічного інсульту щодо показників ремоделювання серця та центральної гемодинаміки не виявлено.

У хворих, які перенесли ішемічний інсульт, порівняно з групою контролю реєстрували статистично значуще вищі показники ТЗС ЛШ, ІММ ЛШ, більші розміри порожнини ЛШ, нижчу глобальну скоротливість ЛШ, гірші показники діастолічного наповнення та вищий тиск наповнення ЛШ, а також вищі значення середнього тиску в малому колі кровообігу та розміри порожнини ПШ (табл. 1).

Незалежно від субстрату інсульту всі пацієнти мали статистично значуще більшу товщину КІМ ЗСА порівняно з нормою ($< 0,9$ мм) [1, 5–7, 12, 14] та групою контролю ((0,78 \pm 0,021) мм): (1,36 \pm 0,31); (1,40 \pm 0,51) та (1,44 \pm 0,47) мм у хворих 1-ї, 2-ї та 3-ї групи відповідно (P<0,0001), що відповідало наявності гемодинамічно незначущого (< 50 %) стенозу різної локалізації (найчастіше ЗСА або ВСА), але без статистично значущої асиметрії кровотоку (< 30 %) [1, 5–7, 12, 14] (рис. 1). При цьому не виявлено гемодинамічно значущого (> 70 %) стенозу ЗСА, але 68 (50,3 %) хворих мали стеноз ІКА, який не вплинув на показники гемодинаміки.

Таблиця 1

Морфофункціональні характеристики та показники центральної гемодинаміки у хворих на АГ, що перенесли ішемічний інсульт, за даними ехокардіографії (M±SD)

Показник	Контрольна група (n=40)	Основна група (n=135)
Аорта, см	3,16±0,62	3,28±0,50
ЛП, см	3,55±0,34	3,70±0,57
ТМЖП, см	1,07±0,14	1,29±0,19**
ТЗС ЛШ, см	0,92±0,18	1,24±0,17**
ВТС ЛШ, ум. од.	0,37±0,06	0,51±0,10**
КДР ЛШ, см	4,67±1,14	4,98±0,62*
КСР ЛШ, см	3,06±0,83	3,34±0,62*
КДО ЛШ, мл	103,4±44,2	120,1±37,9*
КСО ЛШ, мл	42,7±23,5	48,9±21,9
Ударний об'єм ЛШ, мл	60,27±24,9	70,66±26,50*
ФВ ЛШ, %	62,60±6,47	57,30±7,77**
IMM ЛШ, г/м ²	102,6±12,2	145,3±39,1**
Е/А	0,97±0,26	0,80±0,41*
DT, мс	180,1±23,7	212,1±56,5*
IVRT, мс	90,8±14,7	122,2±22,5**
Е/Е'	5,20±2,35	7,20±4,84*
Е/Ур	1,12±0,65	1,43±0,92*
СТЛА, мм рт. ст.	16,3±4,3	20,2±6,2*
ПШ, см	2,15±0,51	2,35±0,42*
ПП, см	3,21±0,48	3,15±0,42

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи: * P<0,05; ** P<0,0001.

хворих мали атеросклеротичні бляшки із середньою товщиною (1,51±0,41) мм.

При цьому морфофункціональні показники та характеристики кровотоку в ЗСА у хворих визначених груп статистично значуще не відрізнялися, але були статистично значуще гіршими порівняно з групою контролю (табл. 2).

Таким чином, хворі на АГ, які перенесли ішемічний інсульт, порівняно з групою контролю

Таблиця 2

Показники ремоделювання та кровотоку в ЗСА у хворих на АГ залежно від субстрату ішемічного інсульту (M±SD)

Показник	Контрольна група (n=40)	1-ша група (n=54)	2-га група (n=62)	3-тя група (n=19)
Ds ЗСА, см	0,63±0,04	0,57±0,05*	0,59±0,06*	0,58±0,13*
KIM ЗСА, мм	0,78±0,02	1,39±0,07***	1,40±0,05***	1,42±0,05***
Vs ЗСА, см/с	93,2±12,7	108,6±16,2**	107,1±14,8**	106,4±17,2**
Vd ЗСА, см/с	22,8±4,4	30,1±4,8**	29,6±5,2**	28,6±6,8**
TAMX ЗСА, см/с	41,8±7,3	48,6±7,6**	47,9±8,2**	50,1±10,3**
RI	0,76±0,04	0,69±0,05**	0,71±0,07**	0,70±0,06**
PI	1,58±0,28	1,31±0,16*	1,28±0,22*	1,33±0,27*
DC, 10 ⁻³ · кПа ⁻¹	46,6±17,0	33,9±9,8*	36,4±6,4*	35,4±7,1*
β	4,0±1,4	5,0±1,4*	4,8±1,6*	5,2±1,9*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи: * P<0,05; ** P<0,001; *** P<0,0001.

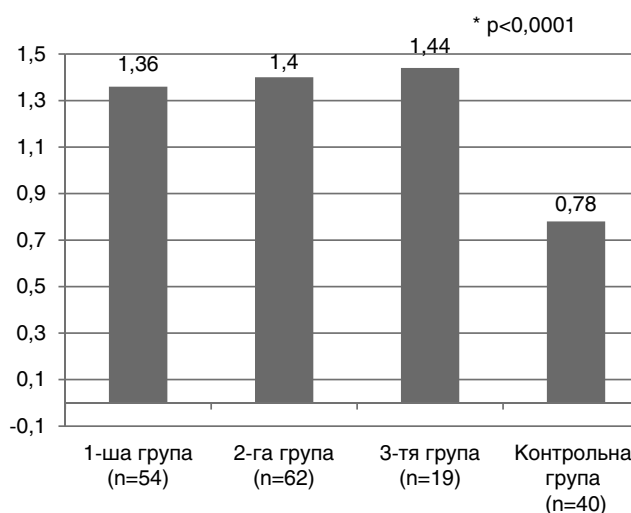


Рис. 1. Товщина комплексу інтима – медія загальної сонної артерії у хворих на АГ залежно від субстрату ішемічного інсульту.

мали статистично значуще менші діаметр ЗСА (P<0,05), коефіцієнт розтяжності DC (P<0,001) та вищий індекс жорсткості β (P<0,005). Це свідчить про прогресивне ремоделювання артеріального русла, яке статистично значуще корелювало з прогресуванням системного атеросклерозу за показником товщини KIM ЗСА (r=0,87; P<0,0001; рис. 2).

Також хворі досліджених груп порівняно з групою контролю мали статистично значуще вищі показники пікової систолічної та діастолічної швидкості кровотоку (P<0,001) й усередненої за часом швидкості кровотоку в ЗСА (P<0,001) зі статистично значущо нижчими індексом резистентності (P<0,001) та пульсаторним індексом (P<0,001).

При цьому морфофункціональні показники ЗСА у досліджених хворих не корелювали з показниками ремоделювання серця та цен-

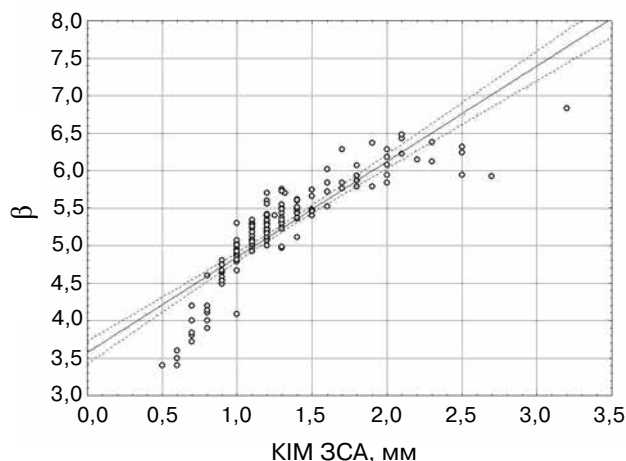


Рис. 2. Кореляція між товщиною КІМ ЗСА та індексом жорсткості ЗСА у хворих на АГ, що перенесли ішемічний інсульт.

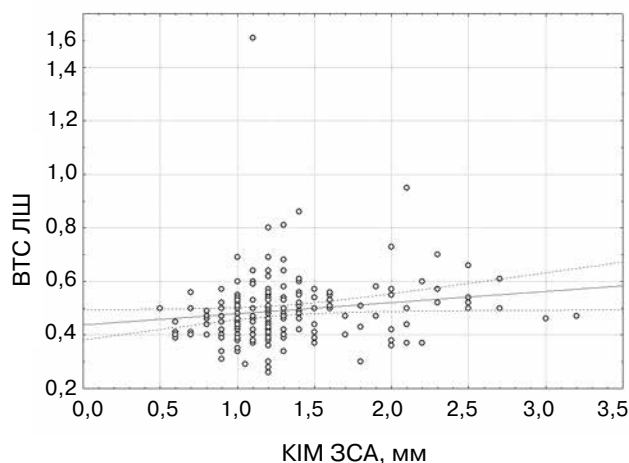


Рис. 3. Кореляція між товщиною КІМ ЗСА та ВТС ЛШ у хворих на АГ, що перенесли ішемічний інсульт.

тральної гемодинаміки. Проте дуже слабка, але статистично значуща кореляція між товщиною КІМ ЗСА і ВТС ЛШ ($r=0,15$; $P<0,01$; рис. 3) та наявністю гіпертрофії ЛШ ($r=0,16$; $P<0,01$) за відсутності кореляції з ІММ ЛШ ($r=-0,01$; $P<0,0001$) вказує на той факт, що прогресування ремоделювання ЛШ та системного атеросклерозу при АГ – це паралельні процеси та різні ланки спільного патогенетичного ланцюга.

Висновки

1. Усі хворі на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту мають статис-

тично значуще більшу товщину комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії порівняно зі здоровими незалежно від субстрату інсульту, що відповідає наявності гемодинамічно незначущого ($< 50\%$) стенозу різної локалізації в $50,3\%$ випадків, але без статистично значущої асиметрії кровотоку ($< 30\%$).

2. Морфофункціональні показники та характеристики кровотоку в загальній сонній артерії у хворих статистично значуще не відрізнялися, але були статистично значуще гіршими порівняно з групою контролю.

3. Статистично значуще менший діаметр загальної сонної артерії ($P<0,05$), менший коефіцієнт розтяжності ($P<0,001$) та вищий індекс жорсткості ($P<0,005$) порівняно зі здоровими свідчать про прогресивне ремоделювання артеріального русла у хворих на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту.

4. Гірші показники ремоделювання екстракраніальних артерій за даними індексу жорсткості статистично значуще високо корелюють з прогресуванням системного атеросклерозу за показником товщини комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії ($r=0,87$; $P<0,0001$).

5. Хворі на артеріальну гіпертензію після перенесеного ішемічного інсульту порівняно зі здоровими мають статистично значуще гіршу периферичну гемодинаміку і статистично значуще вищу пікову систолічну й діастолічну швидкість кровотоку ($P<0,001$) та усереднену за часом максимальну швидкість кровотоку в загальній сонній артерії ($P<0,001$) зі статистично значуще нижчим індексом резистентності ($P<0,001$) та пульсаторним індексом ($P<0,001$), що свідчить про зміни периферичної гемодинаміки за гіперкінетичним типом при артеріальній гіпертензії.

6. Виявлена слабка, але статистично значуща кореляція між товщиною комплексу інтима – медіа загальної сонної артерії й відносною товщиною стінки лівого шлуночка ($r=0,15$; $P<0,01$) та наявністю гіпертрофії лівого шлуночка ($r=0,16$; $P<0,01$) вказує на те, що прогресування ремоделювання лівого шлуночка і системного атеросклерозу при артеріальній гіпертензії – це паралельні процеси та різні ланки спільного патогенетичного ланцюга, і їх слід паралельно оцінювати в пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком у рамках первинної та вторинної профілактики.

Література

1. Дыкан И.Н. и др. Возрастные особенности изменений комплекса интима-медиа общих сонных артерий в период реабилитации после перенесенного ишемического инсульта // Пробл. старения и долголетия. – 2013. – 22, № 3. – С. 294–300.
2. Зозуля А.І., Зозуля І.С. Проблема цереброваскулярних захворювань в Україні та світі і її перспективи // Зб. наук. праць співробіт. НМАПО ім. П.Л. Шупика. – 2014. – № 23 (1). – С. 417–432.
3. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Епідеміологія цереброваскулярних захворювань в Україні // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.
4. Зозуля І.С., Зозуля А.І. Інсульт: стратегія і тактика надання медичної допомоги // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 5 (85). – С. 38–41.
5. Інсульт / Под ред. В.И. Скворцова. – М.: Качество жизни, 2006. – 78 с.
6. Коваленко В.М., Іванів Ю.А., Долженко М.М. та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця. Проект рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії» // Новості медицини і фармації. – 2011. – № 359. – 34 с.
7. Мельникова Л.В. Структурно-функціональні особливості обцих сонних артерій у больних есенціальній гіпертензією в залежності від величини систолічного артеріального тиску // Артеріальна гіпертензія. – 2009. – Т. 15, № 5. – С. 551–554.
8. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Состояние магистральных сосудов головы и шеи у больных, перенесших атеротромботический инсульт // Актуальні питання медичної науки та практики: Збірник наукових праць. – Запоріжжя, 2004. – С. 128–132.
9. Мищенко Т.С., Песоцкая Е.В. Утолщение комплекса интима-медиа внутренней сонной артерии как предиктор ишемического инсульта // Практична ангіологія. – 2007. – № 6 (11). – С. 28–37.
10. Піщиков В.А., Ященко Ю.Б., Кондратюк Н.Ю. та ін. Основні підходи до профілактики хвороб системи кровообігу // Укр. мед. часопис. – 2014. – № 6 (104). – С. 45–48.
11. Філіпець О.О., Теленько Г.О. Динаміка поширеності, захворюваності та смертності від порушень мозкового кровообігу в м. Чернівці за результатами роботи кабінету цереброваскулярної патології // Буковинський медичний вісник. – 2015. – Т. 19, № 2 (74). – С. 207–211.
12. Gerhard-Herman M. et al. Guidelines for Noninvasive Vascular Laboratory Testing: A Report from the American Society of Echocardiography and the Society of Vascular Medicine and Biology // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 955–972.
13. Hank Juo S., Lin H., Rundek T., Sabala E. et al. Genetic and Environmental Contributions to Carotid Intima-Media thickness and obesity phenotypes in the Northern Manhattan Family Study // Stroke. – 2004. – Vol. 35. – P. 2243–2247.
14. Tenders M. et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32 (22). – P. 2851–2906.

Надійшла 7.07.2016 р.

Морфофункціональне состояние екстракраниальних артерій у больних артеріальною гіпертензією після перенесеного ішемічного інсульту

М.Н. Долженко¹, Л.М. Груб'як², Н.Р. Сохор²¹ Національна медична академія последипломного образования ім. П.Л. Шупика, Київ² Тернопільська обласна комунальна клінічна психоневрологічна лікарня

Цель работы – оцінити морфофункціональне состояние екстракраниальних артерій (ЕКА) у больних артеріальною гіпертензією (АГ) після перенесеного ішемічного інсульту (ІІ) по опыту роботи інсультного і судинного відділень.

Материалы и методы. В исследование проспективно включены 135 пациентов с АГ без фибрилляции предсердий в анамнезе, у которых развился ІІ, госпитализированных в инсультное и сосудистое отделения Тернопольской областной клинической коммунальной психоневрологической больницы за период с ноября 2011 г. до декабря 2013 г. Возраст больнх – 36–78 лет (в среднем (61,0±9,1) года). Всем пациентам во время госпитализации проводили доплеровскую эхокардиографию и дуплексное сканирование экстра- и интракраниальных артерий согласно существующим рекомендациям с оценкой общей сонной артерии (ОСА), наружной и внутренней сонных артерий и позвоночных артерий.

Результаты. У всех пациентов с АГ после перенесеного ІІ выявлена статистически значимо большая толщина комплекса интима – медиа ОСА по сравнению со здоровыми независимо от субстрата ІІ ($P<0,0001$), что соответствовало наличию гемодинамически незначимого ($< 70\%$) стеноза в 50,3 % случаев, но без статистически значимой асимметрии кровотока ($< 40\%$). Морфофункціональні характеристики анатомії і кровотока в ОСА у пациентов статистически значимо не различались, однако были статистически значимо хуже, чем в группе контроля. Статистически значимо меньший диаметр ОСА ($P<0,05$), меньший коэффициент растяжимости ($P<0,001$) и более высокий индекс жесткости ($P<0,005$) по сравнению со здоровыми свидетельствуют о прогрессивном ремоделировании артериального русла у пациентов с АГ после перенесеного ІІ. Худшие показатели ремоделирования ЭКА по данным индекса жесткости статистически значимо коррелируют с прогрессированием системного атеросклероза по показателю толщины комплекса интима – медиа ОСА ($r=0,87$; $P<0,0001$). Пациенты с АГ после перенесеного ІІ по сравнению со здоровыми имеют статистически значимо худшие показатели периферической гемодинамики с более высокими пиковой систолической ($P<0,001$) и

диастолической скоростью кровотока ($P<0,001$) и усредненной по времени максимальной скорости кровотока в ОСА ($P<0,001$) с более низкими индексом резистентности ($P<0,001$) и пульсаторным индексом ($P<0,001$).

Выводы. Выявленная слабая, но статистически значимая корреляция между толщиной комплекса интима – медиа ОСА, относительной толщиной стенки левого желудочка ($r=0,15$; $P<0,01$) и наличием гипертрофии левого желудочка и системного атеросклероза при АГ являются параллельными процессами и разными звеньями общей патогенетической цепи.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемический инсульт, атеросклероз, ремоделирование артерий, периферическая гемодинамика.

Morphological and functional extracranial arteries changes in hypertensive patients after ischemic stroke

M.M. Dolzhenko¹, L.M. Grubyak², N.R. Sokhor²

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

² *Teropil Regional Municipal Clinical Psychoneurological Hospital, Ukraine*

Arterial hypertension (AH) is a central pathogenetic factor of strokes and chronic cerebral circulation disease with constantly growing occurrence. AH and atherosclerosis lead to morphological and functional changes (remodeling) of extracranial arteries (ECA).

The aim – to evaluate ECA morphological and functional features in hypertensive patients after ischemic stroke according to stroke and vascular departments' experience.

Material and methods. We prospectively included 135 hypertensive patients without history of AF after ischemic stroke (IS) aged 36–78 years (61.0 ± 9.1 years). All patients underwent Doppler Echo and duplex extra- and intracranial arteries sonography according to existing Guidelines with evaluation of common (CCA), external (ECA), internal carotid (ICA) and vertebral (VA) arteries.

Results. All hypertensive patients after IS regardless of IS substrate had significantly worse values of CCA IMC thickness vs. control group of healthy subjects. Significantly lower CCA diameter ($P<0.05$), distensibility coefficient DC ($P<0.001$) and higher stiffness index β ($P<0.005$) vs. healthy subjects witness for progressive arterial remodeling in hypertensive patients after IS. Worse ECA remodeling indices according to stiffness index β showed significant high correlation with atherosclerosis progression according to CCA IMC thickness ($r=0.87$; $P<0.0001$). Hypertensive patients after IS vs. healthy subjects show significantly worse peripheral flow indices with higher peak systolic Vs ($P<0.001$), and diastolic Vd ($P<0.001$) and time-averaged TAMX CCA flow velocities OCA ($P<0,001$) with significantly lower resistance (RI) ($P<0.001$) and Gorling's pulsatile (PI) indices ($P<0.001$).

Conclusion. LV remodeling and systemic atherosclerosis progression in AH are parallel links of common pathogenetic chain, while their diagnosis should be synchronous in the patients with elevated cardiovascular risk for better primary and secondary prevention.

Key words: arterial hypertension, ischemic stroke, atherosclerosis, arteries remodeling, peripheral hemodynamics.

УДК 616.12-008.331.1+615.225

Резистентна артеріальна гіпертензія: аналіз багатокomпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії

О.Г. Обертинська

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *резистентна артеріальна гіпертензія, комбінована терапія*

Значну проблему сучасної кардіології становить артеріальна гіпертензія (АГ), резистентна до лікування. Неконтрольована АГ різко збільшує серцево-судинний ризик та сприяє виникненню ураження органів-мішеней, адже чим вищий рівень артеріального тиску (АТ), тим більший ризик розвитку мозкового інсульту, ішемічної хвороби серця (ІХС) та передчасної смерті [1, 3]. АГ визначають як резистентну до лікування, коли терапевтичні стратегії, які передбачають відповідні заходи з модифікації способу життя в комбінації з лікуванням діуретиком та двома іншими антигіпертензивними препаратами (АГП), що належать до різних класів (але у схемі не обов'язково має бути антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів), у адекватних дозах не забезпечують зниження АТ менше 140/90 мм рт. ст. [13]. Незважаючи на всебічне висвітлення у спеціалізованій літературі тактики ведення хворих на АГ та величезний перелік сучасних АГП, кількість пацієнтів з резистентною АГ (РАГ) залишається досить великою – 5–30 % у загальній популяції пацієнтів з АГ [8, 13, 23]. За даними дослідження RUSH, основна причина РАГ – нераціональний режим медикаментозної терапії (у 59 % осіб) [8]. Залишається актуальною проблема неефективності фармакотерапії та продовжується пошук нових препаратів і підходів до лікування. У рекомендаціях Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії та в рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (2013 р. [13] питання лікування РАГ висвітлено стисло, а схеми багатокomпонентного комбіно-

ваного лікування РАГ не конкретні, тому на практиці вибір окремих класів АГП та послідовність складання комбінацій пацієнтам з РАГ – досить складне завдання для лікарів.

Мета роботи – провести аналіз багатокomпонентної комбінованої антигіпертензивної терапії та визначити шляхи оптимізації комбінованого лікування в пацієнтів з резистентним перебігом артеріальної гіпертензії.

Матеріал і методи

Обстежено 47 пацієнтів з РАГ: 24 (51 %) чоловіки і 23 (49 %) жінки віком у середньому (56,03±0,38) року. Середній рівень офісного АТ становив (156,07±0,81)/(97,27±0,36) мм рт. ст. Дослідження проходило у два етапи. Перший етап – відбір пацієнтів з РАГ та вивчення клінічних і лабораторно-інструментальних особливостей перебігу РАГ (матеріали й методи першого етапу дослідження детально описано в попередній публікації [2]). Другий етап – оцінка комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з РАГ. Діагноз та стадію есенціальної АГ встановлювали після детального клініко-інструментального обстеження в умовах стаціонару із застосуванням додаткових методів обстеження, що давало змогу заперечити вторинний характер АГ, згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999) та Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії (2012). Резистентними до лікування вважали хворих, у яких на тлі модифікації способу життя при прийомі трьох і більше АГП різних класів (один із

яких діуретик) у дозах, близьких до максимальних, не вдалося досягти цільового АТ (менше 140/90 мм рт. ст.), або тих, у яких АТ контролюється прийомом 4 і більше препаратів [13]. АГ «білого халата» заперечували після добового моніторування АТ за допомогою реєстратора АВРМ-02/М (Meditech, Угорщина) згідно зі стандартним протоколом. Критеріями вилучення з дослідження були вторинна АГ, серцева недостатність IV функціонального класу (ФК) за NYHA, виражена патологія клапанів серця, низька прихильність до лікування. З метою оцінки антигіпертензивної терапії в резистентних до лікування пацієнтів вивчали лікарський анамнез, а саме регулярність прийому ліків, спектр прийнятих препаратів, дозування. Прихильність пацієнта до медикаментозної терапії оцінювали за допомогою спеціальної анкети з бальною системою. Якщо пацієнт ствердно відповідав на три і більше запитань з шести, вважалось, що прихильність такого пацієнта дуже низька [9]. Весь отриманий цифровий матеріал оброблено за допомогою пакета статистичного аналізу Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення

За результатами першого етапу дослідження [2] асоційовані клінічні стани діагностовано у 35 (74 %) із 47 обстежених з РАГ, нерідко в поєднанні. Поєднання РАГ та ІХС мали 24 (51 %) хворих: стабільну стенокардію напруження II–III ФК – 15 (62,6 %), гострий інфаркт міокарда/гострий коронарний синдром в анамнезі – 9 (37,4 %). Фібриляцію передсердь спостерігали у 15 (31 %) обстежених (персистентну форму – у 8 (53 %), постійну – у 7 (47 %) осіб). У 31 (66 %) хворого діагностовано хронічну серцеву недостатність (ХСН): у 25 (53,2 %) – I стадії, I–II ФК за NYHA і у 6 (12,7 %) – IIА стадії, II–III ФК за NYHA. В анамнезі інсульт/транзиторна ішемічна атака були у 12 (25 %) хворих. У більшості (57 %) пацієнтів відзначено ожиріння різного ступеня, а у половини (49 %) обстежених діагностовано метаболічний синдром (МС). Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу тривалістю до 5 років підтверджено у 7 (15 %) хворих. У 19 (40 %) осіб виявлено гіперурикемію, а у 69,1 % із них – порушення обміну ліпопротеїнів. У 60 % хворих відзначено мікральбумінурію і у 44,5 % – зниження швидкості клубочкової фільтрації, що свідчить про гіпертензивну нефропатію з порушенням функції нирок різного ступеня майже в половини хворих

з РАГ [2]. Надзвичайно висока поширеність основних чинників ризику свідчить про підвищений серцево-судинний ризик у хворих із РАГ, і зниження рівня АТ має вирішальне значення для зниження ризику.

Незважаючи на проведення багатокомпонентної терапії, у цих пацієнтів зі складними коморбідними станами та високим серцево-судинним ризиком не вдалося досягнути цільового рівня АТ, тому важливим завданням є проведення детального аналізу терапії.

Усі пацієнти з РАГ на догоспітальному етапі отримували три і більше АГП. Усі обстежені приймали діуретик як обов'язковий компонент комбінованої терапії при резистентному перебігу АГ, 89 % пацієнтів застосовували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), близько 75 % – β -адреноблокатори (β -АБ), 40 % хворих – дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (БКК), близько 5 % – блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II), у 8,5 % пацієнтів використовували препарати другої лінії у складі чотири- та п'ятикомпонентної терапії, при цьому 87 % приймали трикомпонентну терапію, а близько 13 % хворих приймали 4 або 5 АГП. До госпіталізації середня тривалість прийому АГП дорівнювала ($3,8 \pm 0,2$) міс. Лише 11 % отримуваних АГП становили оригінальні препарати, а більшість АГП використовували у вигляді генеричних препаратів.

В табл. 1 представлено розподіл пацієнтів залежно від прийому АГП. У 45 (96 %) випадків у комбінованій антигіпертензивній терапії РАГ використовували тіазидний/тіазидоподібний діуретик. Найчастіше в комбінованій терапії з діуретиком використовували ІАПФ (89 %), β -АБ (74,5 %). Дигідропіридинові БКК отримували тільки 40 % хворих, БРА II – лише 4,25 % хворих.

Пацієнти отримували супутню терапію: 50 % приймали статини, майже 60 % – ацетилсаліцилову кислоту, 10 % – пероральні цукрознижувальні препарати.

Незважаючи на те, що більшість АГП застосовували в максимальних або субмаксимальних дозах (див. табл. 1), досягти цільового рівня АТ у пацієнтів не вдалося.

При багатокомпонентній терапії важливим є не тільки вибір ефективних препаратів в оптимальних дозах, а і їх раціональна комбінація. Найчастішою потрібною комбінацією (табл. 2) стало поєднання діуретика, ІАПФ і β -АБ (у 60 %). Рідше призначали комбінацію діуретика, дигі-

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів залежно від прийому антигіпертензивних препаратів і середні дози

Препарат	Кількість пацієнтів, абс. (%)	Середня доза, мг
Діуретик		
Гідрохлоротіазид	38 (81 %)	27±1
Індапамід	7 (15 %)	2,4±0,3
Торасемід	1 (2 %)	5
Верошпірон	1 (2 %)	25
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту		
Еналаприл	32 (76,2 %)	35,0±1,8
Лізиноприл	9 (21,4 %)	34,0±1,9
Раміприл	1 (2,4 %)	10
Бета-адреноблокатори		
Бісопролол	21 (60 %)	12,0±0,7
Метопролол	11 (31,4 %)	156,0±15,7
Карведилол	2 (5,7 %)	37,5±1,9
Небіволол	1 (2,9 %)	5
Блокатори кальцієвих каналів		
Амлодипін	17 (89,4 %)	8,2±0,6
Ніфедипін-ретард	1 (5,3 %)	40
Нітрендипін	1 (5,3 %)	40
Блокатори рецепторів ангіотензину II		
Лозартан	1 (50 %)	100
Валсартан	1 (50 %)	320
Препарати другої лінії		
Моксинідин	1 (25 %)	0,2
Доксазозин	2 (50 %)	12,0±0,6
Клонідин	1 (25 %)	0,3

дропіридинового БКК з ІАПФ (у 17 %). Характеристику комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з РАГ до госпіталізації представлено в табл. 2.

У більшості пацієнтів з РАГ спостерігали обґрунтоване призначення сучасних АГП з доведеною ефективністю (один із них діуретик) у різних комбінаціях. Незважаючи на прийом 3- та 4-компонентної терапії в адекватних дозах, обстежені пацієнти не досягали цільового рівня АТ. Отримані дані є приводом для пошуку нових підходів до комбінованої антигіпертензивної терапії у цієї категорії хворих.

У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [13] зазначено, що в пацієнтів з РАГ необхідно перевірити ефективність препаратів, які входять у багатокомпонентну терапію, і відмінити їх, якщо ефекту немає або він мінімальний (клас рекомендацій I, рівень доказів С).

Таблиця 2

Характеристика комбінованої антигіпертензивної терапії в пацієнтів з резистентною АГ до госпіталізації

Терапія	Кількість пацієнтів, абс. (%)
ІАПФ + β-АБ + Д	28 (59,6 %)
ІАПФ + БКК + Д	8 (17 %)
Бета-АБ + БКК + Д	3 (6,4 %)
БРА II + БКК + Д	2 (4,25 %)
ІАПФ + β-АБ + БКК + Д	2 (4,25 %)
ІАПФ + БКК + Д + I	2 (4,25 %)
ІАПФ + β-АБ + БКК + Д + I	2 (4,25 %)

Примітка. Д – діуретик, I – препарати другої лінії.

Частота використання в комбінованій терапії ІАПФ досить висока (89 %). І хоча застосовували ІАПФ зі значною доказовою базою (еналаприл, лізиноприл), в оптимальних дозах, досягти контролю АГ не вдалося. Відомо, що при тривалому застосуванні ІАПФ може розвинутися феномен «вислизання» ангіотензину II (А II) і альдостерону [15] з функціонуванням не АПФ-залежного синтезу А II, подальшим відновленням його ефектів та збільшенням секреції альдостерону, що своєю чергою призводить до альдостерон-обумовленої АГ за рахунок затримки натрію і води. За неефективності антигіпертензивної терапії ефект «вислизання» А II і альдостерону потребує подальшого вивчення, оскільки він може бути вагомою недооціненою причиною формування резистентності до терапії при АГ з огляду на кількість пацієнтів (близько 90 %), які приймають ІАПФ.

Із діуретиків у 45 (96 %) випадків у комбінованій антигіпертензивній терапії РАГ використовували тiazидний/тiazидоподібний діуретик. З огляду на те, що в більшості пацієнтів з РАГ спостерігається ожиріння та МС, насторожує часте використання в комбінованій антигіпертензивній терапії тiazидного діуретика гідрохлоротіазиду (у середній дозі 27 мг/добу у 81 % випадків), враховуючи його несприятливий вплив на метаболічні ефекти. Рідко при лікуванні РАГ використовували тiazидоподібні діуретики (індапамід у 15 % випадків), хоча вони мають добрий гіпотензивний ефект і при цьому найменше впливають на вуглеводний та ліпідний обмін [24], що надає їм переваги при лікуванні АГ у пацієнтів з МС.

Результати досліджень останніх років свідчать про те, що пацієнти з РАГ мають надмірну затримку рідини і перевантаження об'ємом [1], і саме неадекватна терапія діуретиками може спричиняти резистентність до лікування. До

можливих причин цього можна віднести саме підвищений рівень альдостерону, який часто супроводжує РАГ, через феномен «вислизання» секреції альдостерону після періоду її зниження на тлі блокади ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [12, 13]. У такому випадку для досягнення цільових значень АТ і зниження альдостеронзалежних ефектів необхідне приєднання препаратів з властивостями антагоністів альдостерону, які, за результатами нашого дослідження, в комбінованій терапії використовували дуже рідко (спіронолактон у 2 % випадків). У рекомендаціях Європейського товариства з гіпертензії 2013 р. [13] щодо ведення пацієнтів з РАГ зазначено, що за відсутності протипоказань необхідно розглянути приєднання до комбінованої терапії мінералокортикоїдів (клас рекомендацій IIA, рівень доказів B).

Також рідко при лікуванні РАГ використовували петльовий діуретик торасемід (у 2 %), хоча цей діуретик внесено до переліку АГП, рекомендованих Українською асоціацією кардіологів для тривалої терапії АГ, і в численних дослідженнях доведено, що при еквівалентному антигіпертензивному ефекті порівняно з тіазидними діуретиками (гідрохлоротіазид, хлорталідон та індапамід) він значно рідше викликає гіпокаліємію і є метаболічно нейтральним. Крім безпечної інтенсифікації діуретичної терапії, за допомогою торасеміду можна досягти впливу на нейрогуморальні ланки РАГ, а саме на гіперальдостеронізм та перевантаження об'ємом. Доведено, що торасемід має антиальдостеронові властивості, в основі яких лежить здатність препарату блокувати альдостеронові рецептори в нирках і серці та гальмувати секрецію альдостерону наднирниками подібно до спіронолактону [21], що робить його перспективним при лікуванні РАГ, особливо за наявності протипоказань до застосування мінералокортикоїдів. Як петльовий діуретик він має переваги при лікуванні РАГ за наявності ниркової та серцевої недостатності, за необхідності його можна комбінувати з тіазидними/тіазидоподібними діуретиками та антагоністами альдостерону.

Рідко в комбінованій терапії РАГ призначали БРА II (у 4,2 %), хоча при еквівалентному антигіпертензивному ефекті порівняно з іншими групами АГП першого ряду сартанам притаманні додаткові органопротекторні ефекти: кардіопротекція [11], нефропротекція [6], первинна та вторинна профілактика інсульту [19], запобіган-

ня новим випадкам фібриляції передсердь у пацієнтів з АГ, ХСН, гіпертрофією лівого шлуночка і ремоделюванням лівого передсердя [16, 20], здатність позитивно впливати на пуриновий обмін [17] та поліпшення глікемічного профілю [10, 11, 14]. З огляду на часте поєднання РАГ з мікроальбумінурією/нефропатією, фібриляцією передсердь, вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, МС та гіперурикемією частота використання БРА II при РАГ повинна бути більшою, враховуючи їх доведену здатність гальмувати ранні стадії ниркового ураження, викликати регрес гіпертрофії лівого шлуночка, позитивно впливати на метаболічні процеси та рівень сечової кислоти, знижувати частоту розвитку ЦД 2-го типу *de novo* та запобігати виникненню пароксизмів фібриляції передсердь.

За результатами проведеного дослідження слід визнати, що частка призначення β -АБ у комбінованій терапії РАГ досить висока (75 %). Поясненням частого використання β -АБ у комбінованій терапії може бути часте поєднання РАГ з ІХС, фібриляцією передсердь та ХСН тих супутніх станів, лікування котрих потребує призначення β -АБ. У більшості випадків при призначенні β -АБ лікарі віддавали перевагу сучасним препаратам цієї групи з доведеним кардіопротекторним і сприятливим впливом на прогноз захворювання (бісопролол, метопролол).

Серед використовуваних комбінацій АГП при лікуванні РАГ найбільш частою (близько 60 %) була комбінація діуретика (у 81 % – гідрохлоротіазиду), ІАПФ і β -АБ. Враховуючи результати нашого дослідження, пацієнти з РАГ у більшості випадків мали ожиріння, порушення вуглеводного, холестеринового та пуринового обміну, тобто МС, тому в цієї категорії хворих у комбінації з β -АБ доцільно надати перевагу метаболічно нейтральним діуретикам, а при необхідності призначення β -АБ слід надавати перевагу препаратам з вазодилаторними властивостями (небіволлол, карведилол [13]), частота призначення яких серед β -АБ за результатами нашого дослідження надто низька (карведилол – 5,4 %, небіволлол – 2,7 %).

Привертає увагу низька частота використання в комбінованій терапії БКК (40 %), хоча висока ефективність комбінації БКК з блокаторами РААС доведена в багатьох дослідженнях і вважається оптимальною [4, 13]. Крім того, максимальне поліпшення прогнозу забезпечує саме поєднання блокаторів РААС з БКК тривалої дії,

зокрема амлодипіном. У пацієнтів з РАГ з огляду на високий рівень АТ і дуже високий ступінь серцево-судинного ризику доцільно використовувати БКК у комбінованій терапії з ІАПФ/БРА II та діуретиком, враховуючи доведені ангіопротекторні властивості та метаболічну нейтральність, хоча при ІХС та ХСН слід надавати перевагу β -АБ перед БКК. У разі, якщо багатокomпонентна комбінована терапія з використанням β -АБ або БКК недостатньо ефективно знижує АТ, доцільно застосовувати їх комбінацію, тобто використовувати 4-компонентну терапію (ІАПФ/БРА II, діуретик, БКК та β -АБ). З огляду на часте поєднання РАГ з ІХС (у 51 % пацієнтів) за відсутності контролю АТ така комбінація виправдана, оскільки БКК чинять антиангінальний ефект та гальмують атеросклеротичний процес.

Незважаючи на недосягнення цільового рівня АТ трикомпонентною комбінацією ліків, досить рідко застосовували комбінацію з чотирьох та більше препаратів (близько 13 %). Серед БКК у 90 % випадків використовували амлодипін, що виправдано з огляду на доведену антигіпертензивну ефективність, безпечність та вплив на прогноз. Серед БКК не використовували лерканідипін, хоча в клінічних випробуваннях продемонстровано його антигіпертензивну ефективність у пацієнтів з тяжкою АГ або РАГ (як додаткова терапія) [5]. Крім того, є дані, що серед дигідропіридинових БКК лерканідипін володіє найбільш вираженими нефропротекторними властивостями [7, 18]. Так, дослідження ZAFRA свідчить про високу антигіпертензивну активність лерканідипіну при комбінованій терапії у хворих з хронічною нирковою недостатністю, при цьому він сприяє зменшенню протеїнурії та поліпшує функцію нирок [18]. Органопротекторні ефекти, властиві ІАПФ та дигідропіридиновим БКК III покоління, при поєднаному призначенні цих препаратів взаємно посилюються. Це особливо важливо, оскільки погіршення функції нирок різного ступеня виявляється майже в половині пацієнтів з РАГ (у 44,5 % – зниження швидкості клубочкової фільтрації, у 60 % – мікропротеїнурія) і нефропротекторні властивості лерканідипіну обумовлюють перспективність його для використання у складі комбінованої багатокomпонентної терапії в пацієнтів з РАГ з порушенням функції нирок і потребують подальшого вивчення.

Препарати другої лінії використовували рідко: α -адреноблокатор доксазозин – у 2 пацієнтів та агоніст імідазолінових рецепторів моксонідин – у 1 пацієнта.

Невикористаним резервом у лікуванні РАГ є новий представник α -адреноблокаторів з центральним механізмом дії – урапідил. Цей препарат має властивості α -адреноблокатора і додатково виявляє центральну гіпотензивну дію. Порівняно з іншими α -адреноблокаторами (наприклад, празозином або доксазозином) він майже не викликає зростання частоти скорочень серця. Його застосування визнано ефективним у разі РАГ, а також за наявності супутніх захворювань, а саме ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіперурикемії [23]. Комбінації урапідилу можливі з усіма іншими класами препаратів. Враховуючи часте поєднання РАГ з ожирінням та МС, серед препаратів другої лінії доцільним є використання агоністів імідазолінових рецепторів, а саме моксонідину. За ефективністю цей препарат не поступається іншим АГП, при цьому сприятливо впливає не лише на рівень АТ, а й на показники інсулінорезистентності, тому показаний у пацієнтів з МС, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози [13].

Актуальність проблеми вартості лікарських препаратів для України не потребує обговорення, тому більша частина українських пацієнтів приймає генеричні препарати. При резистентному перебігу АГ постає питання щодо ефективності не тільки «молекули» АГП, а й виробника. Генеричні препарати з високою терапевтичною ефективністю можуть вдало замінювати оригінальні лікарські засоби, і при лікуванні РАГ необхідно надавати перевагу лише препаратам з доведеною терапевтичною еквівалентністю генеричного та оригінального препарату. На сьогодні необхідно продовжити пошук нових шляхів у лікуванні РАГ з визначенням найбільш потужних антигіпертензивних препаратів та їх комбінацій, оскільки зниження АТ сприяє зменшенню серцево-судинного ризику при АГ незалежно від способу його досягнення.

Висновки

1. Серед антигіпертензивних препаратів першої лінії найчастіше в лікуванні резистентної артеріальної гіпертензії використовують діуретики (100 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (89 %) та β -адреноблокатори (75 %). Блокатори кальцієвих каналів застосовували у 40 %. Найрідше використовували блокатори рецепторів ангіотензину II (4,25 %).

2. Серед діуретиків у комбінованій терапії резистентної артеріальної гіпертензії найчастіше використовували тіазидний діуретик гідрохлоротиазид у середній дозі 27 мг/добу (у 81 %), рідше – тіазидоподібний діуретик індапамід (15 %) і ще рідше – петльовий діуретик торасемід (2 %) та антагоніст альдостерону спіронолактон (2 %).

3. Найбільш поширеною багатокомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів при резистентній артеріальній гіпертензії стало поєднання діуретика, інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту і β-адреноблокатора (у 60 % пацієнтів).

4. У хворих на резистентну артеріальну гіпертензію, незважаючи на недосягнення цільового рівня артеріального тиску трикомпонентною комбінацією ліків, досить рідко застосовували комбінацію з чотирьох препаратів.

5. Більшість пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією мають асоційовані клінічні стани (ішемічна хвороба серця, серцева недостатність, метаболічний синдром, хронічна хвороба нирок, фібриляція передсердь), нерідко в поєднанні, та високий серцево-судинний ризик, тому вибір антигіпертензивних препаратів і їх комбінацій необхідно проводити з урахуванням метаболічних ефектів, можливих побічних дій препаратів, впливу на супутню патологію та її прогноз.

Література

1. Бритов А.Н., Бистрова М.М. Резистентна артеріальна гіпертонія: сучасні підходи до діагностики та лікування // Рациональна фармакотерапія в кардіології. – 2007. – № 2. – С. 38–42.
2. Обертинська О.Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 4. – С. 30–36.
3. Adler A.I., Stevens R.J., Manley S.E. et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 63 (1). – P. 225–232.
4. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288. – P. 2981–2997.
5. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // *Blood Press.* – 2002. – Vol. 11 (2). – P. 95–100.
6. Brenner B.M., Cooper ME, de Zeeuw D et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 345. – P. 861.
7. Dalla Vestra M. et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina) // *Diabetes Nutr. Metab.* – 2004. – Vol. 17 (5). – P. 259–266.
8. Garg J.P. et al. RUSH University Hypertension Service // *Am. J. Hypertens.* – 2005. – Vol. 18. – P. 619–626.
9. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertension.* – 2001. – Vol. 19. – P. 74.
10. Julius S., Kjeldsen S.E. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363 (9426). – P. 2022–2031.
11. Kjeldsen S.E., Dahlof B., Devereux R.B. et al., LIFE (Losartan Intervention for Endpoint Reduction) Study Group. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy // *JAMA.* – 2002. – Vol. 288 (12). – P. 1491–1498.
12. Lijnen P., Staessen J., Fagard R., Amery A. Increase in plasma aldosterone during prolonged captopril treatment // *Am. J. Cardiol.* – 1982. – Vol. 49. – P. 1561–1566.
13. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
14. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al., NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 362 (16). – P. 1477–1490.
15. Opie L.H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors: the advanced continues. – NY, 1999. – 274 p.
16. Pitt B. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet.* – 1997. – Vol. 349. – P. 747–752.
17. Puig J.G. et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension // *J. Hypertension.* – 1999. – Vol. 17. – P. 1033–1039.
18. Robles N.R., Ocon J., Gomez C.F et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study // *Ren. Fail.* – 2005. – Vol. 27, № 1. – P. 73–80.
19. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke.* – 2005. – Vol. 36. – P. 1218–1226.
20. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29. – P. 2388–2442.
21. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosterone effect of torasemide // *Eur. J. Pharmacol.* – 1991. – Vol. 205. – P. 145.
22. Viera A.J. Resistant hypertension // *J. Am. Board Fam. Med.* – 2012. – Vol. 25 (4). – P. 487–495.
23. Zusman R.M. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension // *Int. J. Clin. Pract.* – 2000. – Vol. 54. – P. 36–40.
24. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomized double-blind studies // *Drug. Saf.* – 2001. – Vol. 24. – № 15. – P. 1155–1165.

Надійшла 27.01.2015 р.

Резистентная артериальная гипертензия: анализ многокомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии

О.Г. Обертинская

Винницький національний медичинський університет ім. М.И. Пирогова

Цель работы – провести анализ многокомпонентной комбинированной антигипертензивной терапии и определить пути оптимизации комбинированного лечения у пациентов с резистентным течением артериальной гипертензии (АГ).

Материал и методы. Обследовано 47 пациентов с резистентной АГ: 24 (51%) мужчины и 23 (49%) женщины в возрасте в среднем ($56,03 \pm 0,38$) года. Средний уровень офисного АД составил ($156,07 \pm 0,81$)/($97,27 \pm 0,36$) мм рт. ст.

Результаты. Установлено, что все пациенты с резистентным течением АГ принимали диуретики, среди них преимущественно использовали гидрохлортиазид – в 81 % случаев, индапамид – в 15 %, очень редко использовали торасемид – 2 %. Наиболее часто в комбинированной терапии с диуретиком использовали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) – в 89 % случаев, среди них эналаприл – в 76,2 % случаев, лизиноприл – в 21,4 %, редко использовали рамиприл – 2,4 %. Бета-адреноблокаторы назначали часто (75 %), но редко использовали препараты с вазодилатирующим эффектом (карведилол – 5,7 %, небиволол – 2,9 %). Дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов принимали 40 % пациентов, из них около 90 % использовали амлодипин, значительно реже – нитрендипин и нифедипин (по 5,3 %) и не использовали лерканидипин. Неоправданно редко в комбинированной терапии резистентной АГ назначали блокаторы рецепторов ангиотензина II (4,2 % случаев).

Выводы. Среди различных комбинаций антигипертензивных препаратов резистентное течение АГ чаще встречается на фоне приема комбинации диуретика (преимущественно тиазидного), ИАПФ и β -адреноблокатора (60 % случаев). Следовательно, данная комбинация менее эффективна, чем другие.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Resistant hypertension: analysis of multi-combination antihypertensive therapy

O.G. Obertynska

M.I. Pyrogov Vinnytsia National Medical University, Ukraine

The aim – to analyze the efficiency of multi-combination antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension.

Materials and methods. The work is based on the analysis of the treatment of 47 patients with treatment-resistant hypertension, among them 24 men and 23 women. The mean age of patients was 56.03 ± 0.38 years. We studied medication history, regularity of drug intake, the drugs dosage.

Results. Among diuretics, patients with resistant hypertension mostly used hydrochlorothiazide – 81 % cases, indapamide – 15 %, torasemide – only 2 %. Aldosterone antagonists were used only in 2 % patients, although their efficiency has been proven irrespective of hyperaldosteronism. Together with diuretics, angiotensin converting enzyme were prescribed most often – in 89 % cases, including mostly enalapril and lisinopril, rarely – ramipril and perindopril. The percentage of β -blockers usage was high (about 75 % patients), with rare usage of β -blockers with vasodilator effect (carvedilol and nebivolol). Dihydropyridine calcium antagonists were used in 40 % of patients, most often amlodipine, much less – nitrendipine and nifedipine. Angiotensin II receptor blockers were used only in 4,2 % cases.

Conclusions. Resistant course of AH is more common in patients receiving the combination of diuretics (mainly thiazide), ACE inhibitors and β -blockers (60 % of cases). Thus, this combination might be less effective than others.

Key words: resistant hypertension, combination antihypertensive therapy.

УДК 616.12-008.313

Валідація російськомовної версії опитувальника AF-QoL у пацієнтів з фібриляцією і тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай

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

Серед усіх відомих аритмій фібриляція передсердь (ФП) найчастіше трапляється в клінічній практиці. За даними епідеміологічного дослідження, в Європі ФП виявляють у 0,12–0,16 % осіб віком менше 49 років, у 3,7–4,2 % – віком 60–70 років та у 10–17 % – віком 80 років або старших. Очікується, що у 2030 р. кількість хворих з ФП у країнах Європейського Союзу становитиме близько 14–17 млн [25].

ФП асоціюється з порушеною якістю життя (ЯЖ) [14, 24], тому в лікуванні пацієнтів з ФП одним із пріоритетних напрямків вважають вивчення методів терапії, спрямованих саме на поліпшення ЯЖ [6].

Хоча збереження синусового ритму, функціональний клас (ФК) серцевої недостатності (СН) є предикторами ЯЖ, за результатами досліджень, в яких оцінювали взаємозв'язок між клінічними кінцевими точками і ЯЖ у пацієнтів з ФП, зроблено висновок, що самовідчуття пацієнтів з ФП не залежить від клінічних чинників, оскільки вони пояснюють тільки невелику частку всіх критеріїв пов'язаної зі здоров'ям якості життя (ПЗЯЖ). Саме це і обґрунтовує потребу в специфічних інструментах, що визначають ПЗЯЖ у пацієнтів з ФП, для їх використання в щоденній клінічній практиці.

Інструменти для точного і надійного визначення впливу ФП на ЯЖ хворих можуть бути корисними як у наукових дослідженнях, так і у клінічній практиці. На теперішній час у світі використовують щонайменше 34 опитувальники для вивчення цього питання, що свідчить про відсутність консенсусу щодо вибору єдиного опти-

мального підходу. З іншого боку, кількість опублікованих даних щодо валідації специфічних опитувальників у пацієнтів з ФП достатньо обмежена [8, 11, 12, 18].

Мета роботи – оцінити надійність, валідність і силу відгуку російськомовної версії опитувальника AF-QoL для можливості його використання в популяції пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь.

Матеріал і методи

У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 288 пацієнтів з ФП та тріпотінням передсердь (ТП) неклапанного походження. Детальні демографічні й клінічні характеристики пацієнтів представлено в *табл. 1, 2*. Середній вік хворих становив (61,4±9,9) року, жінок було 107 (37,2 %). Пацієнтів з уперше діагностованою аритмією було 62 (21,5 %). Персистентну форму ФП – ТП виявляли у 167 (58,0 %), тривало персистентну – у 21 (7,3 %), постійну – у 63 (21,9 %), пароксизмальну – у 37 (12,8 %). Середня тривалість анамнезу аритмії становила 5,1 року, тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – 3,1 міс, середня тривалість постійної форми – 5,8 року. Лише 30 (10,4 %) пацієнтів не мали симптомів аритмії і лише 66 (22,9 %) мали І ФК за NYHA.

Опитувальник AF-QoL

AF-QoL (Quality of Life Questionnaire For Patients With Atrial Fibrillation) – специфічний для

Таблиця 1
Базові демографічні, клініко-інструментальні характеристики досліджуваних хворих (n=288)

Показник	Величина показника, M±SD
Вік, роки	61,4±9,9
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,3±1,3
Клас за EHRA	2,6±0,8
ФК за NYHA	2,0±0,7
Давність аритмії, роки	5,1±5,1
Тривалість епізоду аритмії, міс	3,1±4,7
Тривалість постійної форми аритмії, роки	5,8±5,0
Площа поверхні тіла, кг/м ²	30,8±6,3
Фракція викиду лівого шлуночка, %	53,7±11,3
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	42,6±11,4
	Частота виявлення
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	104 (37,9 %)
Артеріальна гіпертензія	233 (80,9 %)
Чоловіки	181 (62,8 %)
Жінки	107 (37,2 %)
Цукровий діабет	43 (14,9 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	20 (6,94 %)
Інсульт в анамнезі	25 (8,7 %)
Фібриляція передсердь	228 (79,2 %)
Фібриляція – тріпотіння передсердь	36 (12,5 %)
Тріпотіння передсердь	24 (8,3 %)
Уперше діагностована аритмія	62 (21,5 %)
Пароксизмальна форма аритмії	37 (12,8 %)
Персистентна форма аритмії	167 (58,0 %)
Тривала персистентна форма аритмії	21 (7,3 %)
Постійна форма аритмії	63 (21,9 %)
EHRA	
Немає симптомів	30 (10,4 %)
Незначні симптоми	100 (34,7 %)
Помірні симптоми	123 (42,7 %)
Виражені симптоми	35 (12,2 %)
ФК за NYHA	
I	66 (22,9 %)
II	153 (53,1 %)
III	61 (21,2 %)
IV	8 (2,8 %)

ФП, валідований іспаномовний та англомовний опитувальник для визначення ПЗЯЖ [1]. Він містить 18 запитань, що характеризують три компоненти: психологічний (7 запитань), фізичний (8 запитань) і сексуальної активності (3 запитання). Запитання стосуються стану за попередній місяць. Відповіді оцінюють за шка-

Таблиця 2
Результати анкетування щодо пов'язаної зі здоров'ям якості життя досліджуваних хворих (n=288)

Показник	Величина показника, M±SD
AF-QoL	
Глобальний показник, бали	44,9±19,5
Психологічний компонент, бали	47,9±22,00
Фізичний компонент, бали	40,3±23,00
Сексуальна активність, бали	49,5±27,6
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,78±0,12
SF-12	
Фізичний компонент	37,0±8,1
Ментальний компонент	44,1±8,8
HeartQoL	
Глобальний показник, бали	1,7±0,7
Фізичний компонент, бали	1,54±0,8
Психологічний компонент, бали	2,04±0,74
HADS	
Глобальний показник, бали	11,2±5,4
Тривожність, бали	6,2±3,0
Депресія, бали	5,1±3,5
AFEQT	
Загальний показник, бали	55,3±20,5
Симптоми, бали	60,5±24,6
Повсякденна активність, бали	49,7±23,8
Занепокоєння лікуванням, бали	59,4±24,4
Задоволення лікуванням, бали	58,8±22,2
Медикаментозна терапія	
Контроль ритму серця	45 (15,63 %)
Контроль частоти скорочень серця	113 (39,2 %)
Контроль ритму та частоти скорочень серця	31 (10,8 %)
Без антиаритмічної терапії	99 (34,4 %)
Антикоагулянти	119 (41,3 %)
Антиагреганти	71 (24,7 %)
Без антикоагулянтів та антиагрегантів	98 (34,0 %)

лою Лікєрта від 1 до 5 («Повністю згодний», «Здебільшого згодний», «Складно відповісти», «Здебільшого не згодний», «Повністю не згодний»). Усі компоненти були стандартизовані для розрахунку від 0 (найгірша ПЗЯЖ) до 100 (найкраща ПЗЯЖ) для поліпшення інтерпретації та розуміння. Для розрахунку глобальної суми балів за AF-QoL і його компонентів використували формулу:

$$P 100 = \left[\frac{100}{p \text{ макс.} - p \text{ мін.}} \right] \times p \text{ реал.} - p \text{ мін.}$$

Опитувальник AFEQT

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

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

Опитувальник SF-12

Short Form Health Survey містить 12 запитань. Це добре валідований і надійний інструмент для визначення статусу загального здоров'я. Розроблений для самостійного заповнювання і визначає 8 складових ЯЖ: фізичне функціонування, рольове обмеження, пов'язане з фізичним здоров'ям, біль у тілі, відчуття загального здоров'я, життєва активність (енергія/втома), соціальне функціонування, рольове обмеження через емоційні проблеми і ментальне здоров'я (психологічний дистрес або благополуччя). Дванадцять пунктів SF-12 є підмножинами із SF-36 і містять один або два пункти кожної із восьми концепцій здоров'я. Обробку результатів проводили за допомогою алгоритму SAS [20].

Опитувальник HeartQoL

HeartQoL – генеричний психометричний інструмент оцінки ЯЖ з валідацією та доведеною надійністю в міжнародній когорті хворих зі стенокардією, інфарктом міокарда, СН ішемічного походження. Він містить 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, а 4 –

емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (низька ЯЖ) до 3 (найкраща ЯЖ) з можливою оцінкою глобального показника [15].

EuroQoL (EQ-5D-3L)

Опитувальник EuroQoL (EQ-5D-3L) – добре валідований, генеричний інструмент для визначення ПЗЯЖ. Розроблений для самостійного заповнювання, містить 5 компонентів, що оцінюють рухливість, самообслуговування, звичайну активність, біль/дискомфорт, тривожність/депресію. Також містить візуальну аналогову шкалу, яка пропонує респондентам оцінити стан їх здоров'я на цей момент балами від 0 до 100, де 0 означає смерть, а 100 – ідеальне здоров'я. Опитувальник із 5 пунктів також може бути трансформований в утилітну оцінку, EQ-5D™ index score, засновану на зважених даних, отриманих у популяційних досліджень. Ця оцінка має діапазон від 0 до 1,0, причому найбільше значення відображає кращий стан здоров'я. У своїй роботі ми використовували алгоритм EQ-5D™ Scoring Algorithm for Excel [5, 23].

Шкала HADS

Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях оцінки тяжкості симптомів та відповідність тривожним розладам і депресії у соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги в загальній популяції [1]. Вона містить 14 запитань, 7 із яких стосуються тривожності, а інші – депресії. Підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Також хворих просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів аритмії на повсякденну активність згідно із функціональною класифікацією EHRA. Шкала EHRA розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних із ФП. Вона містить 4 класи: від 1 (відсутність симптомів) до 4 (симптоми інвалідизації, які унеможливають звичайну щоденну активність). Ця шкала передбачає лише ті симптоми, які стосуються ФП та які зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму або на тлі ефективного контролю частоти скорочень серця [7].

Статистичний аналіз даних

Надійність. Внутрішня узгодженість. Внутрішня узгодженість, або надійність вивчає погодженість питань у межах шкали і розраховує

ступінь, до якого кожним питанням вимірюються аспекти в межах однієї категорії. В цьому аналізі внутрішню надійність AFEQT і його шкал оцінювали за допомогою коефіцієнта α Кронбаха, для якого значення 0,9 або вище означало – відмінно, а 0,8 або вище – достатньо [21].

Конвергентна і дивергентна валідність.

Коли не існує золотого стандарту для оцінювання ПЗЯЖ, найбільш певний метод для встановлення надійності нового тесту – конвергентна валідність, при якій новий показник найбільш сильно корелює з іншими, вже отриманими показниками, які характеризують це ж поняття. І навпаки, дивергентна валідність демонструється, коли компоненти, що характеризують різні поняття, мають нижчі кореляції [7, 13]. Ми вивчали конвергентну і дивергентну валідність субшкал AFEQT і загального бала шляхом оцінки їх зв'язку з добре відомими опитувальниками, зокрема SF-12, HeartQoL, EuroQoL-5D, HADS, клас EHRA. Це було зроблено шляхом розрахунку коефіцієнтів кореляції Пірсона між загальним балом і субшкалами AFEQT із сумою балів кожного компонента SF-12, загальним балом EuroQoL-5D, HADS і класом EHRA. У цілому, гіпотетично, компоненти AFEQT, які оцінюють фізичне функціонування (повсякденну активність), мали б тісно корелювати з фізичним функціонуванням, рольовим фізичним функціонуванням SF-12, проте менше – з компонентами ментального здоров'я SF-12 і з компонентом HADS, що оцінює тривожність.

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

Сила відгуку. Під силою відгуку інструменту розуміли здатність визначати клінічно значущі зміни стану здоров'я пацієнтів через певний час. Для цього використовували зміни в загальному показнику AF-QoL, його підшкалах і в інших інструментах на початку дослідження і через 1 міс та більше після відновлення синусового ритму. Для визначення змін суми балів у кожно-

му інструменті аналізували величину ефекту. Для розрахунку величини ефекту зміни в середньому значенні балів розділяли на стандартне відхилення середніх значень на початку дослідження для кожного інструменту. Як критерій для інтерпретації величини ефекту використовували метод Кохена для визначення величини ефектів 0,2; 0,5 і 0,8, які характеризували відповідно невеликі, помірні й великі клінічні зміни [22].

Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20. Для всіх видів аналізу значення $P \leq 0,05$ приймали за статистично значущі.

Результати

Надійність. Коефіцієнт надійності α Кронбаха становив $> 0,81$ для загального бала AF-QoL та для трьох компонентів: психологічного (0,855), фізичного (0,867), сексуальної активності (0,813), що підтверджує внутрішню надійність AF-QoL.

Конструктна валідність. За результатами дослідження отримано сильні кореляції між компонентами AF-QoL та іншими інструментами (табл. 3). Психологічний компонент мав найбільш сильні кореляційні зв'язки із компонентом занепокоєння лікуванням AFEQT, з ментальним компонентом SF-12, з компонентом ментального здоров'я цього ж опитувальника, з психологічним компонентом HeartQoL, з глобальним показником HADS і його компонентом тривожності. Менш тісно він корелював з компонентом повсякденної активності AFEQT, фізичним компонентом SF-12, і такими його компонентами, як загальний стан здоров'я, фізичне функціонування. Більш слабкі кореляції – з фізичним компонентом HeartQoL і ФК за NYHA.

Фізичний компонент AF-QoL мав найбільш тісні кореляційні зв'язки з компонентом повсякденної активності AFEQT, фізичним компонентом SF-12 і його компонентами фізичне функціонування, рольове фізичне функціонування, а також з фізичним HeartQoL і ФК за NYHA. Менш сильні зв'язки отримано з компонентами симптоми і занепокоєння лікуванням AFEQT, ментальним компонентом SF-12 і його компонентами ментальне здоров'я і рольове емоційне функціонування, а також з психологічним компонентом HeartQoL і компонентами HADS. Компонент сексуальна активність мав найбільш тісний кореляційний зв'язок із компонентами повсякденна

Таблиця 3
Конструктивна валідність AF-QoL і його компонентів

Показник	Кореляційний коефіцієнт AF-QoL			
	Загальний показник	Психологічний компонент	Фізичний компонент	Сексуальна активність
AFEQT				
Загальний показник	0,56	0,42	0,57	0,3
Симптоми	0,39	0,34	0,36	0,23
Повсякденна активність	0,52	0,27	0,62	0,3
Занепокоєння лікуванням	0,47	0,49	0,39	0,22
SF-12				
Фізичний компонент	0,47	0,29	0,53	0,25
Ментальний компонент	0,52	0,47	0,48	0,27
Біль у тілі	0,39	0,3	0,4	0,18
Загальний стан здоров'я	0,33	0,23	0,34	0,24
Ментальне здоров'я	0,53	0,53	0,46	0,25
Фізичне функціонування	0,49	0,31	0,56	0,22
Рольове емоційне функціонування	0,43	0,3	0,47	0,2
Рольове фізичне функціонування	0,51	0,37	0,54	0,28
Соціальне функціонування	0,41	0,32	0,42	0,19
Життєва активність	0,49	0,37	0,48	0,34
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,41	0,36	0,37	0,23
HeartQoL				
Глобальний показник	0,57	0,42	0,61	0,27
Фізичний компонент	0,54	0,35	0,61	0,26
Психологічний компонент	0,45	0,46	0,38	0,21
Клас за EHRA	-0,48	-0,36	-0,48	-0,29
ФК за NYHA	-0,4	-0,21	-0,48	-0,2
HADS				
Глобальний показник	-0,43	-0,49	-0,33	-0,19
Тривожність	-0,37	-0,47	-0,23	-0,17
Депресія	-0,38	-0,36	-0,33	-0,18

Примітка. $P < 0,0001$ для всіх показників. Додатні і від'ємні значення відображають той факт, що різні шкали розраховуються в різних напрямках (чим більше, тим краще – в AFEQT, SF-12, EuroQoL (EQ-5D), HeartQoL, але гірше – в EHRA і HADS).

активність AFEQT, життєва активність SF-12, фізичним компонентом HeartQoL і мав слабші кореляційні зв'язки з ментальними компонентами відповідних опитувальників.

Дискримінативна валідність. Результати порівняння груп пацієнтів з різним класом за EHRA і ФК за NYHA наведено на рис. 1. Глобальний показник AF-QoL статистично значуще відрізнявся в пацієнтів з різним ступенем тяжкості симптомів аритмії згідно з класифікацією EHRA: I клас – (61,8±21,8) бала, II клас – (51,8±17,5) бала ($P=0,01$ порівняно з I класом); III клас – (39,5±16,5) бала ($P < 0,0001$ порівняно з II класом); IV клас – (29,3±13,5) бала ($P=0,001$ порівняно з III класом). Також результати глобального показника AF-QoL статистично значуще відрізнялися в пацієнтів з різним ФК за

NYHA: I ФК – (56,4±20,8) бала, II ФК – (44,5±17,7) бала ($P < 0,0001$ порівняно з I класом); III ФК – (36,5±17,0) бала ($P=0,0029$ порівняно з II класом); IV ФК – (20,8±7,8) бала ($P=0,01$ порівняно з III класом). Глобальний показник AF-QoL статистично значуще ($P < 0,0001$) відрізнявся в пацієнтів без симптомів та з незначними симптомами порівняно з помірними і вираженими симптомами за даними компонента симптомів опитувальника AFEQT (рис. 2).

Сила відгуку. На відміну від пацієнтів з повторним епізодом аритмії, у яких змін не спостерігали (табл. 4), за результатами повторного опитування загальний показник AF-QoL був кращим на 11,6 бала порівняно з базовим значенням (табл. 5). Статистично

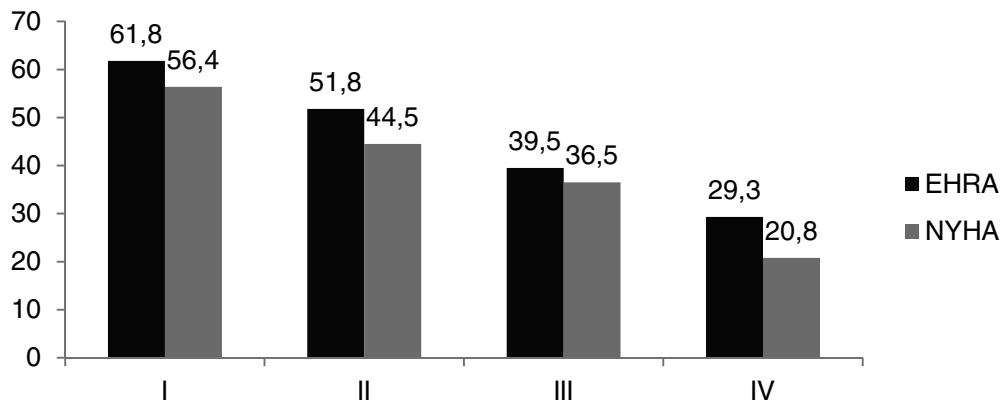


Рис. 1. Дискримінативна валідність: сума балів за AF-QoL у пацієнтів з різним класом за шкалою EHRA і ФК за NYHA.

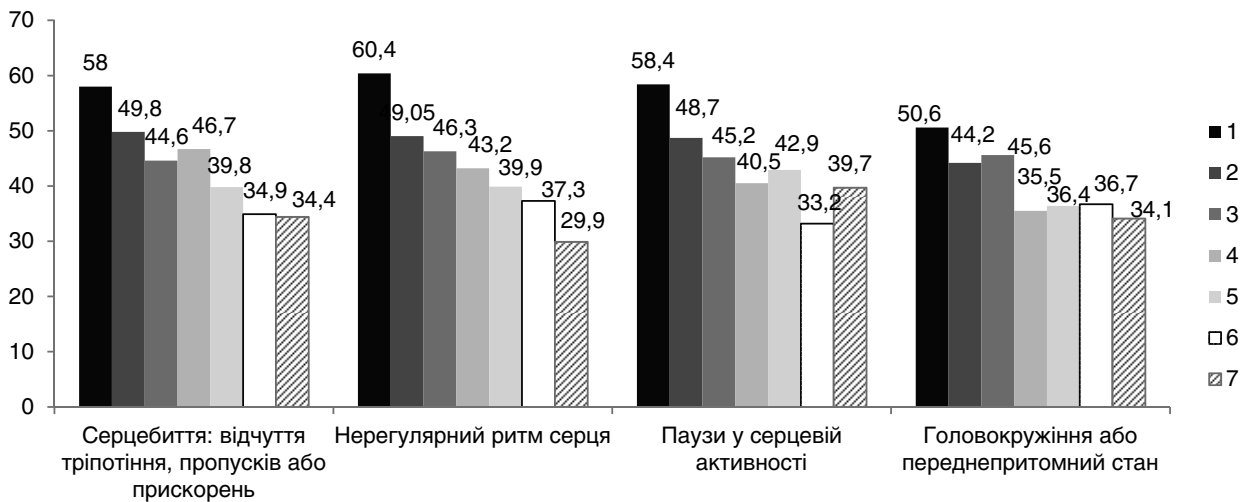


Рис. 2. Сума балів за AF-QoL у пацієнтів з різним ступенем вираження симптомів аритмії за даними компонента симптоми AFEQT (1 – зовсім не турбувало, 7 – надзвичайно сильно турбувало).

Таблиця 4
Порівняння базових характеристик з даними спостереження через 9,45 міс за результатами AF-QoL у пацієнтів з рецидивом ФП, самоочуття яких не змінилося (n=37)

Показник за AF-QoL	Базовий	Через 9,45 міс
Загальний	44,6±19,4	42,4±16,2
Психологічний компонент	50,7±26,1	48,9±21,9
Фізичний компонент	38±19,4	35,2±15,9
Сексуальна активність	48±27,8	43,9±24

значущі зміни відбулися також у фізичному компоненті AF-QoL. Ефект Кохена дорівнював 0,6 для загального бала AF-QoL і 0,7 – для його фізичного компонента, що відповідає помірним клінічним змінам. І навпаки, для генеричних інструментів – SF-12, EQ-5D-3L, HeartQoL – зареєстровано малу, статистично незначущу силу відгуку.

Обговорення

Результати дослідження вказують на придатність, валідність, надійність і чутливість опитувальника AF-QoL, який був розроблений як інструмент визначення ЯЖ у пацієнтів з ФП [1]. Цей опитувальник містить лише 18 запитань, потребує небагато часу для заповнення та обчислення і отже, може застосовуватися в умовах реальної клінічної практики.

Визначення ПЗЯЖ – необхідна складова сучасної медицини, що пов'язано з низкою причин. По-перше, при лікуванні хронічних захворювань у хворих похилого віку це може бути єдиним критерієм для вибору методу лікування, по-друге, це підвищує рівень участі пацієнтів у прийнятті терапевтичних рішень, прихильності до лікування за рахунок глибшого розуміння свого стану, по-третє, регуляторні органи охоро-

Таблиця 5

Порівняння базових характеристик з даними спостереження через 7,6 міс і оцінка величини ефекту за результатами AF-QoL та інших інструментів оцінки якості життя (n=38)

Показник	Базовий	Через 7,6 міс	Δ	P	Ефект Кохена
Загальний показник (AF-QoL)	41,4±18,8	53,0±19,1	11,6	0,01	0,6
Психологічний компонент (AF-QoL)	47±21,5	54,2±23,2	7,2	0,16	0,32
Фізичний компонент (AF-QoL)	35,7±21,5	51,7±23,6	16	0,003	0,7
Сексуальна активність (AF-QoL)	43,2±26	50,7±26,7	7,4	0,2	0,3
Фізичний компонент (SF-12)	35,3±6,9	38,6±7,95	3,35	0,06	0,45
Ментальний компонент (SF-12)	40,3±8,0	44,5±9,2	4,2	0,04	0,48
EuroQoL (EQ-5D-3L)	0,76±0,09	0,79±0,12	0,03	0,2	0,32
Глобальний показник (HeartQoL)	1,82±0,7	1,5±0,7	0,32	0,048	0,46
Глобальний показник (HADS)	11,3±5,3	10,7±5,3	-0,03	0,6	-0,005

ни здоров'я в більшості країн світу вимагають дані щодо ЯЖ при затвердженні нових методів лікування [14]. У цьому контексті застосування валідованого опитувальника ЯЖ, специфічного для ФП, дуже важливе, як для повсякденної клінічної практики, так і для клінічних досліджень.

На відміну від генеричних інструментів, специфічні дозволяють хворим оцінювати обмеження та їх значення для певного захворювання. У попередніх дослідженнях продемонстровано недостатність специфічності та чутливості SF-36 щодо змін, які відбуваються у стані здоров'я пацієнтів з ФП, а отже і невизначеність щодо ефективності лікування [16, 17].

На цей час у світі поширено кілька інструментів, специфічних для ФП: AFSS, SCL, QLAF. Водночас вони мають низку важливих недоліків: містять низку неспецифічних симптомів, не враховують вплив захворювання на фізичну, емоційну функції та не досліджують задоволення пацієнтів [3, 4, 9].

У нашому дослідженні AF-QoL продемонстрував внутрішню надійність, що виявилось високим коефіцієнтом α Кронбаха ($> 0,81$), а також відповідну конструктну валідність AF-QoL, що виявилось адекватною конвергентною і дивергентною кореляціями компонентів AF-QoL з іншими часто використовуваними опитувальниками. Валідність AF-QoL також було продемонстровано тим фактом, що пацієнти з вищим класом за EHRA та вищим ФК NYHA мали статистично значуще гіршу ЯЖ за результатами опитувальника. Отже, він достатньо чутливий щодо виявлення тяжких пацієнтів. Такі дані збігаються з результатами дослідження СТАФ, в якому ФК за NYHA був незалежним предиктором ПЗЯЖ [10]. Крім того, AF-QoL добре дискримінував пацієнтів за даними компонента симптомів за AFEQT

(з невираженими та помірно і значно вираженими симптомами).

Отримані дані свідчать, що інструмент AF-QoL достатньо чутливий для визначення змін у перебігу ФП з часом. Наприклад, загальний бал AF-QoL статистично значуще відрізнявся в пацієнтів, у яких зберігався синусовий ритм при повторному спостереженні, порівняно з такими, що мали рецидив аритмії та відчували себе однаково або гірше, ніж рік тому. Це продемонстровано значно більшою силою відгуку AF-QoL порівняно з опитувальниками SF-12, EQ-5D, HeartQoL.

Висновки

Опитувальник AF-QoL – це специфічний для фібриляції передсердь інструмент оцінки пов'язаної зі здоров'ям якості життя. Результати початкової валідації російськомовного варіанта підтримують його використання як інструменту визначення якості життя в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь, як потенційного маркера якості лікування. Він показав себе надійним, валідним інструментом з добрим відгуком щодо лікування.

Література

1. Arribas F, Ormaetxe X., Peinado R. et al. Validation of the AF-QoL, a disease-specific quality of life questionnaire for patients with atrial fibrillation // Europace.– 2010.– Vol. 12.– P. 364–370.
2. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J. Psychosom. Res. 2002.– Vol. 52 (2).– P. 69–77.
3. Braganca E.O.V., Luna Filho B., Maria V.H. et al. Validating a new quality of life questionnaire for atrial fibrillation patients // Int. J. Cardiol.– 2010.– 143.– P. 391–398.
4. Buben R., Kay G., Jenkins L. Test Specifications for Symptoms Checklist: Frequency and Severity. Milwaukee, WI: University of Wisconsin; 1993.

5. Calculating the U.S. Population-based EQ-5D™ Index Score. August 2005. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD // <http://archive.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/resources/rice/EQ5Dscore.html>
6. Camm A.J. European Heart Rhythm Association; European Association for CardioThoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (19). – P. 2369–2429.
7. Carlson K.D., Herdman A.O. Understanding the impact of convergent validity on research results // *Organizational Research Methods.* – 2012. – Vol. 15. – P. 17–32.
8. Coyne K., Margolis M.K., Grandy S., Zimetbaum P. The state of patient-reported outcomes in atrial fibrillation: a review of current measures // *Pharmacoeconomics.* – 2005. – Vol. 23. – P. 687–708.
9. Dorian P., Jung W., Newman D. et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent AF: implications for the assessment of investigational therapy // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – Vol. 36. – P. 1303–1309.
10. Dorian P., Paquette M., Newman D. et al. Quality-of-life improves with treatment in the Canadian Trial of Atrial Fibrillation // *Amer. Heart J.* – 2002. – Vol. 143. – P. 984–990.
11. Engelman M., Godtfredsen J. Assessment of quality of life in pharmacological treatment of atrial fibrillation // *Heart Drug.* – 2003. – Vol. 3. – P. 14–24.
12. Gronefeld G., Hohnloser S. Quality of life in atrial fibrillation: an increasingly important issue // *Eur. Heart J.* 2003. – Vol. 5 (Suppl. H). – P. 25–33.
13. Hays R., Revicki D.A. Reliability and validity (including responsiveness) // *Assessing Quality of Life in Clinical Trials*. 2nd ed. / Eds. P. Fayers, R. Hays. – N.Y.: Oxford University Press, 2005.
14. Luderitz B., Jung W. Quality of life in patients with atrial fibrillation // *Arch. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 160. – P. 1749–1757.
15. Oldridge N., Höfer S., McGee H., for the HeartQoL Project Investigators. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur. J. Prev. Cardiol.* – 2014. – Vol. 21 (1). – P. 98–106.
16. Oral H., Pappone C., Chugh A. et al. Circumferential pulmonary-vein ablation for chronic atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 934–941.
17. Paquette M., Roy D., Talajic M. Role of gender and personality on QoL impairment in intermittent atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 764–768.
18. Reynolds M.R., Ellis E., Zimetbaum P. Quality of life in atrial fibrillation: measurement tools and impact of interventions // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 2008. – Vol. 19. – P. 762–768.
19. Spertus J., Dorian P., Bubien R. et al. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on Quality-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4 (1). – P. 15–25.
20. Spritzer K. SF-12 v.2 // <http://gim.med.ucla.edu/FacultyPages/Hays/utills/sf12v2-1.sas>
21. Streiner D.L., Norman G.R. Health measurement scales: a practical guide to their development and use. – 2nd ed. – N.Y.: Oxford University Press, 1995. – P. 65.
22. Terwee C., Dekker F., Wiersinga W. et al. On assessing responsiveness of health-related quality of life instruments: guidelines for instrument evaluation // *Qual. Life Res.* – 2003. – Vol. 12. – P. 349–362.
23. The EuroQoL Group: Euro-QoL: A new facility for measurement of health-related quality of life // *Health Policy.* – 1990. – Vol. 16. – P. 199–208.
24. Thrall G., Lane D., Carroll D., Lip G.Y. Quality of life in patients with atrial fibrillation: a systematic review // *Amer. J. Med.* – 2006. – Vol. 119. – P. 419–448.
25. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiology.* – 2014. – Vol. 6. – P. 213–220

Надійшла 12.06.2016 р.

Додаток

Опитувальник AF-QoL (Quality of Life Questionnaire For Patients With Atrial Fibrillation)

Психологический компонент

1. У меня отрицательное отношение к моему будущему.
2. Когда я устаю, я испытываю депрессию.
3. Я боюсь неожиданного сердцебиения.
4. У меня возникает депрессия, когда я думаю, что моя болезнь – это на всю жизнь.
5. Я боюсь боли или сердечного приступа.
6. Больше всего на меня влияет чувство беспомощности во время тахикардии.
7. Я боюсь, что моя болезнь будет иметь осложнения.

Физический компонент

1. Когда я выполняю физические упражнения (бег трусцой, теннис, плавание, фитнес, др.), я чувствую себя более уставшим, чем обычно.
2. Я перестал выполнять физические упражнения.
3. Когда я гуляю около получаса, то начинаю чувствовать усталость, необходимость отдохнуть.
4. Когда я гуляю в быстром темпе, то чувствую усталость.
5. Мне тяжело выйти на улицу и выполнять какую либо физическую активность.
6. На меня давит неспособность выполнять привычные вещи, я хочу, а мое тело не может.
7. Моя болезнь ухудшила качество моей жизни.

Сексуальная активность

1. Из-за лечения у меня возникли изменения в моей сексуальной активности.
2. Мои сексуальные отношения стали более редкими.
3. Я боюсь, что во время секса мое сердце остановится.

Физический компонент

1. До того как болезнь была обнаружена, у меня было больше жизненных сил.

Валидация русскоязычной версии опросника AF-QoL у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѐв, А.А. Бородай

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

Цель работы – продемонстрировать надежность, валидность и силу отзыва русскоязычной версии опросника AF-QoL для возможности его использования в популяции пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий (ФП – ТП).

Материал и методы. В проспективном наблюдательном исследовании приняли участие 288 пациентов с ФП – ТП неклапанного происхождения. Средний возраст группы составлял (61,4±9,9) года, женщин было 107 (37,2 %). Персистентная форма ФП – ТП зарегистрирована у 167 (58,0 %), длительно персистентная – у 21 (7,3 %), постоянная – у 63 (21,9 %), пароксизмальная – у 37 (12,8 %). Все пациенты заполняли AF-QoL в начале исследования, 75 больных – через 1 мес и больше.

Результаты. Внутренняя надежность составляла > 0,81 для всех компонентов. AF-QoL имел хорошую конвергентную и дивергентную валидность. Статистически значимо меньший общий показатель AF-QoL наблюдали у пациентов с более высоким классом по EHRA и функциональным классом по NYHA. В отличие от отсутствия изменений в группе с рецидивом ФП, в группе с сохраненным синусовым ритмом общий и физический компоненты AF-QoL были статистически значимо лучше: (41,4±18,8) по сравнению с (53,0±19,1) бала (P=0,01) и (35,7±21,5) по сравнению с (51,7±23,6) бала соответственно (P=0,003). Такие изменения AF-QoL отвечали умеренной силе отзыва, что демонстрировалось величиной эффекта 0,6 и 0,7 для общего показателя AF-QoL и его физического компонента соответственно.

Выводы. Начальная валидация русскоязычного варианта AF-QoL поддерживает возможность его использования в качестве инструмента определения связанного со здоровьем качества жизни у пациентов с ФП – ТП.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, валидация, связанное со здоровьем качество жизни.

Validation of the russian version of AF-QoL questionnaire in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

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

The aim – to demonstrate reliability, validity and responsiveness of the Russian language version of the AF-QoL questionnaire using it in patients with atrial fibrillation and flutter (AF – AFI).

Material and methods. In prospective observational study, we evaluated 288 patients with non-valvular AF – AFI. Mean age was 61.4±9.9 years. Persistent arrhythmia was registered in 167 (58.0 %), long-lasting persistent form in 21 (7.3 %), permanent form – in 63 (21.9 %) and paroxysmal – in 37 (12.8 %) patients. Participants completed AF-QoL at baseline and 75 of them at ≥ 1 month.

Results. Internal consistency was > 0.81 for all scales. AF-QoL had reasonably good convergent and divergent validity. Lower AF-QoL scores were observed along with increased EHRA and NYHA classes. Contrary to patients with recurrence of AF – AFI, patients with sinus rhythm had significantly better global and physical AF-QoL (41.4±18.8 vs 53.0±19.1, P=0.01, and 35.7±21.5 vs 51.7±23.6, P=0.003, respectively). Such changes translated into an effect sizes were consistent with moderate clinical changes.

Conclusions. Initial validation of russian version of AF – AFI supports possibility of its use as an instrument for measurement of health-related quality of life in patients with AF – AFI.

Key words: atrial fibrillation, validation, health-related quality of life.

УДК 616.13-004.6 71-007.224]-002-008

Механизмы развития сердечно-сосудистой патологии при остеоартрозе

В.Н. Коваленко, Т.В. Талаева, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** остеоартроз, системное воспаление, атеросклероз, атеросклероз, метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца

Длительное время в литературе доминировало представление об остеоартрозе (ОА) как следствии дистрофического процесса в суставах, возникающего в результате их хронической перегрузки, особенно в сочетании с генетически обусловленной повышенной уязвимостью хрящевого матрикса. Это представление подтвердилось наличием прямой связи между распространенностью ожирения или избыточной массы тела и риском развития ОА [46].

Однако повреждение суставов при ожирении возникает и в суставах, не испытывающих нагрузку, и часто имеет системный характер. Помимо этого, при последующем уменьшении выраженности ожирения отмечается улучшение симптоматики ОА, которое связано в основном с уменьшением массы жировой ткани, но не массы тела.

Уже в 1990-х годах положение о чисто механической природе ОА было пересмотрено, и преобладающее значение приобрела «воспалительная» гипотеза.

В конце последующего десятилетия синовиит был окончательно признан критическим фактором патогенеза ОА, в котором решающую роль играют воспалительные медиаторы, высвобождаемые хрящевой тканью, костью и синовиальной оболочкой. Существенную роль в разрушении хряща играют и синовиальные макрофаги, а также тучные клетки, которые выступают основными продуцентами интерлейкина(ИЛ)-17 – цитокина, являющегося основным участником и маркером аутоиммунного воспаления. В то же время, выраженность сино-

виита и сопутствующего болевого синдрома ассоциируется с интенсивностью системного воспаления и коррелирует с содержанием С-реактивного протеина (С-РП) в плазме крови. В связи с установлением тесной связи ОА с воспалением в последние годы в англоязычной литературе значительно более широкое распространение приобрел термин «остеоартрит».

Существенную роль в развитии ОА, особенно у лиц с метаболическим синдромом (МС) и сахарным диабетом (СД), играют продукты гликоксидации – AGEs, которые взаимодействуют с RAGE – специфическими рецепторами на мембране хондроцитов, приводя к гиперпродукции провоспалительных цитокинов и матриксных металлопротеиназ (ММП), развитию локального воспаления в суставах и разрушению хрящевого матрикса.

Наличие при ОА системного воспаления и выраженных метаболических нарушений обуславливает его участие в развитии так называемых коморбидных, то есть патогенетически сочетанных патологических процессов, прежде всего сердечно-сосудистой патологии.

Начиная с ранних 1970-х годов, атеросклероз признан одной из важнейших причин летального исхода у лиц с заболеваниями, имеющими воспалительную природу. Особенно это значимо для заболеваний, включающих выраженный аутоиммунный компонент, таких как ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), СД, ОА. Показано, что риск развития атеросклероза и ишемической болезни сердца (ИБС) у лиц с РА повышен в 1,5–2 раза, и

кардиальные явления в этих условиях ответственны за летальный исход более чем в 50 % случаев, приводя к уменьшению продолжительности жизни на 5–15 лет [19]. В соответствии с данными ряда крупных исследований, распространенность ИБС в общей популяции лиц без РА и СД составляет 5 %, у лиц с РА – 13 %, у лиц с СД 2-го типа – 12 % [48]. По данным метаанализа результатов 60 различных исследований, риск возрастания толщины комплекса интима – медиа сонной артерии (КИМ СА) у лиц с хроническими системными воспалительными заболеваниями достигал 1,56 по отношению к норме [52]; выраженный атеросклероз в этих условиях отмечен даже в педиатрической популяции больных [22]. Неоднократно отмечено наличие независимой связи между КИМ СА и распространенностью коленного ОА, а также между развитием бляшек в сонной артерии и дистальным межфалангиальным ОА [16].

Однако вопрос о механизмах развития атеросклероза и ИБС при заболеваниях, сочетающихся с системным воспалением, остается и в настоящее время окончательно не решенным.

У больных ОА субклиническое сосудистое поражение, определяемое по увеличению КИМ СА и возникновению в них бляшек, часто отмечается на фоне умеренно выраженных традиционных факторов риска, прежде всего дислипидемии [45, 53], но в сочетании с дисфункцией эндотелия даже на самых ранних стадиях течения заболевания [12, 29].

Если при атеросклерозе преобладающий характер имеют локальные изменения в крупных магистральных сосудах с формированием стенозирующих бляшек, то для ОА и других заболеваний, сочетающихся с развитием системного воспаления, более типичным является генерализованный тип поражения с вовлечением как макро- так и микрососудов. Помимо этого, приступы стенокардии и развитие острого коронарного синдрома в этих условиях часто происходят при степени стенозирования, не превышающей 50 %. Хотя для диагностики наличия атеросклеротического поражения сосудов сердца в этих условиях используются такие показатели, как КИМ СА, скорость проведения пульсовой волны и др., они являются только суррогатными, неспецифическими для атеросклеротического поражения и могут давать ошибочную информацию, особенно на ранних этапах течения ОА.

В настоящее время особенности сосудистого поражения в условиях системного воспаления и определяющие их факторы до конца не исследованы.

Цель работы – определить особенности развития сосудистого поражения у пациентов с остеоартрозом, исследовать участие в нем традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и факторов, связанных с наличием системного воспаления.

Материал и методы

Обследовано три группы лиц: 1-ю группу (основную) составили 83 пациента с ОА, 2-ю (группу сравнения) – 20 пациентов с МС без ОА, 3-ю (группу контроля) – 25 здоровых лиц. Все группы были сопоставимы по возрасту, полу, длительности и тяжести течения ОА.

Все обследованные больные находились на лечении в стационаре отделения некоронарных заболеваний сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины в 2011–2014 гг. Клинический диагноз ОА устанавливали в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (2010). У всех больных ОА в момент обследования не отмечалось признаков воспалительного процесса в суставах.

Допплерографическое исследование периферических сосудов проводили на аппарате Imagic-5000 (Kontron Medical, Франция) с применением линейного датчика 7 МГц в триплексном режиме в положении лежа после 15 мин пребывания в покое. Исследование сонных артерий осуществляли по стандартной методике с определением диаметра сосуда, пиковой систолической (V_{ps}) и конечнодиастолической скорости кровотока (V_{ed}). С помощью общепринятого метода определяли толщину КИМ СА на 1,0 см проксимально от ее бифуркации. В качестве нормы рассматривали значение показателя 0,9 мм: о наличии атеросклеротической бляшки судили по возрастанию этого значения выше 1,3 мм.

Для оценки функционального состояния эндотелия плечевой артерии определяли величину ее эндотелийзависимого расслабления (ЭЗР) с оценкой внутрисосудистого диаметра и скорости кровотока до наложения манжетки и через 30 с после ее снятия после 5-минутной компрессии. Возрастание просвета сосуда

после компрессии менее чем на 10 % рассматривали как показатель дисфункции эндотелия.

Для оценки состояния крупных и средних артериальных сосудов определяли лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), значение которого менее 0,9 рассматривали как показатель ремоделирования сосудов на этом участке и увеличения их сопротивления.

О наличии системного воспаления и его выраженности судили по уровню С-РП в плазме крови и активности циркулирующих моноцитов, интенсивность оксидативного стресса оценивали по содержанию в плазме малонового диальдегида (МДА) и активности каталазы.

Для определения характера нарушений системного метаболизма исследовали липидный и липопротеиновый спектр крови (содержание в плазме общего холестерина (ХС) и триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой (ЛПОНП) и высокой (ЛПВП) плотности, о выраженности проатерогенного потенциала крови судили по индексу атерогенности (ИА – отношение ТГ/ХС ЛПВП), содержанию в плазме модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, которое определяли посредством биотестирования с применением мышинных макрофагов, отношению апоВ/апоА-1; содержание ХС и ТГ в циркулирующих иммунных комплексах (ЦИК) использовали как показатель иммуногенной модификации соответственно ЛПНП и ЛПОНП и их включения в ЦИК в качестве аутоантигенов. О характере нарушений обмена углеводов судили по содержанию в плазме крови глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме крови рассматривали как показатель активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Проведена обзорная статистическая обработка полученных данных, а также парный и многофакторный корреляционные анализы с использованием пакетов анализа Excel (2003) и Statistica (2005). Детально использованные методические подходы описаны в ранее опубликованной работе [1].

Результаты

Несмотря на то, что практически все исследованные больные находились на стадии ремиссии, у них отмечено наличие выраженного системного воспаления. Средняя величина содержания С-РП в крови была увеличена по

сравнению с нормой в 5 раз (соответственно $(6,25 \pm 0,51)$ и $(1,25 \pm 0,08)$ мг/л; $P < 0,001$), активность циркулирующих моноцитов, определяемая по содержанию в них МДА, была повышена в 2,8 раза ($(3,59 \pm 0,11)$ и $(1,29 \pm 0,09)$ мкмоль/мг белка; $P < 0,001$). Эти изменения сочетались с наличием выраженного оксидативного стресса с возрастанием содержания МДА в сыворотке крови в 3,4 раза (с $(0,89 \pm 0,06)$ до $(3,02 \pm 0,12)$ мкмоль/л; $P < 0,001$), снижением активности каталазы на 29 % (с $(10,11 \pm 0,81)$ до $(7,22 \pm 0,15)$ мккат/л; $P < 0,001$).

Параллельно у пациентов отмечены выраженные нарушения содержания липидов в плазме с повышением уровня общего ХС на 28 % (с $(5,00 \pm 0,09)$ ммоль/л в норме до $(6,40 \pm 0,14)$ ммоль/л; $P < 0,001$) и значительно более выраженное возрастание содержания ТГ (на 87 %, с $(1,42 \pm 0,11)$ до $(2,65 \pm 0,20)$ ммоль/л). Эти сдвиги сочетались с изменениями спектра липопротеинов крови – уровень ХС ЛПНП был повышен на 29 % ($P < 0,001$), ХС ЛПОНП – на 86 % ($P < 0,001$) на фоне снижения уровня ХС ЛПВП на 30 % ($P < 0,001$). Результаты парного корреляционного анализа свидетельствовали о том, что изменения содержания ХС в плазме крови в большей степени были связаны с изменениями концентрации ЛПОНП ($r = 0,470$), чем ЛПНП ($r = 0,330$).

Нарушения спектра липопротеинов плазмы проявлялись также изменениями содержания в ней апобелков – уровень апоВ – основного белка ЛПНП и ЛПОНП – был повышен в среднем на 23,5 % ($P < 0,001$), уровень апоА-1 – апобелка ЛПВП – снижен на 35 %, а отношение апоВ/апоА-1, отражающее соотношение проатерогенных частиц ЛПНП и ЛПОНП к антиатерогенным ЛПВП, было увеличено более чем в 2 раза (с $(0,72 \pm 0,05)$ до $(1,48 \pm 0,10)$; $P < 0,001$). О проатерогенном характере липидного состава крови свидетельствовало также резкое возрастание (в 2,9 раза) ИА – отношения ТГ/ХС ЛПВП (с $(1,04 \pm 0,08)$ до $(2,97 \pm 0,29)$; $P < 0,001$).

Возрастание проатерогенного потенциала плазмы проявлялось также увеличенным содержанием в плазме крови модифицированных ЛПНП и ЛПОНП, о котором судили по повышению уровня соответственно ХС и ТГ в тестирующих мышинных макрофагах после инкубации с плазмой. Содержание ХС было увеличено в 2,2 раза по сравнению с контролем (соответственно $(219,93 \pm 8,33)$ и $(101,10 \pm 8,70)$ мкг/мг

белка в норме; $P < 0,001$), ТГ – в 5,7 раза (соответственно $(221,80 \pm 7,72)$ и $(38,70 \pm 2,76)$ мкг/мг белка; $P < 0,001$).

Модифицированные липопротеины приобрели антигенные свойства и вызывали развитие аутоиммунной реакции. На это указывало возрастание содержания ХС в ЦИК в 5,3 раза (до $67,87$ мг/дл по сравнению с $12,80$ мг/дл в контроле; $P < 0,001$), ТГ – в 5,6 раза (до $57,26$ мг/дл по сравнению с $10,30$ мг/дл в контроле; $P < 0,001$), что свидетельствовало о включении в состав ЦИК модифицированных ЛПНП и ЛПОНП в качестве аутоантигенов.

Проатерогенный характер нарушений метаболизма липидов и липопротеинов крови у исследованных больных носил не изолированный характер, а сочетался с нарушениями обмена углеводов. Это проявлялось возрастанием концентрации в крови глюкозы на 50 % (до $(6,64 \pm 0,18)$ ммоль/л по сравнению с $(4,33 \pm 0,28)$ ммоль/л в контроле; $P < 0,001$) и HbA_{1c} на 46 % (до $(5,84 \pm 0,16)$ % по сравнению с $(4,00 \pm 0,18)$ % в контроле; $P < 0,001$). Все отмеченные изменения происходили на фоне возрастания активности РАС, и активность АПФ в плазме крови была повышена в 2,7 раза ($(44,18 \pm 2,21)$ мккат/л по сравнению с $(16,12 \pm 0,11)$ мккат/л в контроле; $P < 0,001$).

У больных отмечены также сосудистые нарушения, как функциональные, так и структурные, с соответствующими изменениями гемодинамики. Так, величина систолического кровотока в плечевой артерии была уменьшена на 13 % и составила $(54,92 \pm 1,93)$ мл/мин по сравнению с $(63,20 \pm 2,62)$ мл/мин у контрольных испытуемых ($P < 0,05$), величина диастолического кровотока была уменьшена в большей степени – на 27 % ($(7,48 \pm 0,20)$ мл/мин по сравнению с $(10,20 \pm 0,33)$ мл/мин в контроле; $P < 0,001$). В сонной артерии эти показатели были уменьшены соответственно на 10 % (с $(93,40 \pm 3,36)$ до $(83,61 \pm 3,21)$ мл/мин; $P < 0,05$) и на 19 % (с $(26,20 \pm 1,11)$ до $(21,25 \pm 1,37)$ мл/мин; $P < 0,02$).

Закономерно наблюдались также нарушения функции магистральных артериальных сосудов с дисфункцией эндотелия, и ЭЗР плечевой артерии при манжеточной пробе было уменьшено более чем 2 раза (до 5,91 % по сравнению с 12,18 % в контроле; $P < 0,001$). Это сочеталось с уменьшением выраженности реактивной гиперемии (РГ) после снятия манжеты (в среднем на 36 %, с уменьшением выраженности РГ и при-

роста кровотока с 143 % в норме до 92 %, $P < 0,001$), что свидетельствовало о снижении реактивности мелких резистивных сосудов верхних конечностей и уменьшении их дилаторного резерва.

Умеренно выраженный, однако закономерный характер имели изменения показателей сосудистого ремоделирования: средняя величина КИМ СА у исследованных больных была увеличена на 32 % ($(0,97 \pm 0,01)$ мм по сравнению с $(0,82 \pm 0,01)$ мм в контроле; $P < 0,02$), значение ЛПИ было уменьшено на 18 % ($1,07 \pm 0,02$ по сравнению с $1,30 \pm 0,02$; $P < 0,02$), хотя и оставалось в пределах нормы. Эти данные указывают на генерализованный характер функционального и структурного ремоделирования стенки как магистральных, так и периферических артериальных сосудов.

Для определения зависимости между интенсивностью воспалительного процесса и характером возникающих изменений все больные были распределены на квартили в зависимости от содержания С-РП в плазме крови: 1-й квартиль – содержание С-РП менее 3 мг/л (в среднем 2,29 мг/л), 2-й квартиль – более 3,0 и менее 5,0 мг/л (в среднем 3,93 мг/л), 3-й квартиль – более 5,0 и менее 7,0 мг/л (в среднем 5,81 мг/л), 4-й квартиль – более 7 мг/л (в среднем 10,53 мг/л). Данные сравнительного анализа изменений исследованных показателей между квартилями свидетельствовали о тесной связи между активностью воспаления и нарушениями метаболизма липидов, липопротеинов и углеводов (рис. 1А), изменениями активности АПФ, выраженностью атерогенной и иммуногенной модификации ЛПНП и ЛПОНП (рис. 1Б), характером функциональных изменений артериальных сосудов и их ремоделирования (рис. 1В). При данных градациях активности воспаления содержание ХС в плазме возрастало соответственно на 1, 10, 23 и 47 %, содержание ТГ – на 12, 29, 44 и 178 %, содержание ХС ЛПНП уменьшилось на 11, 27, 30 и 34 %, ИА возрастал на 90, 142, 209 и 425 %. Содержание глюкозы в плазме крови в этих квартилях было увеличено соответственно на 36, 38, 49 и 59 %, HbA_{1c} – на 18, 29, 56 и 73 %. В прямой зависимости от активности воспаления возрастала и модификация ЛПНП: на 90, 101, 114 и 150 %, более значительно – модификация ЛПОНП: на 236, 377, 446 и 531 %. Иммуногенная модификация ЛПНП усилилась соответственно на 331,

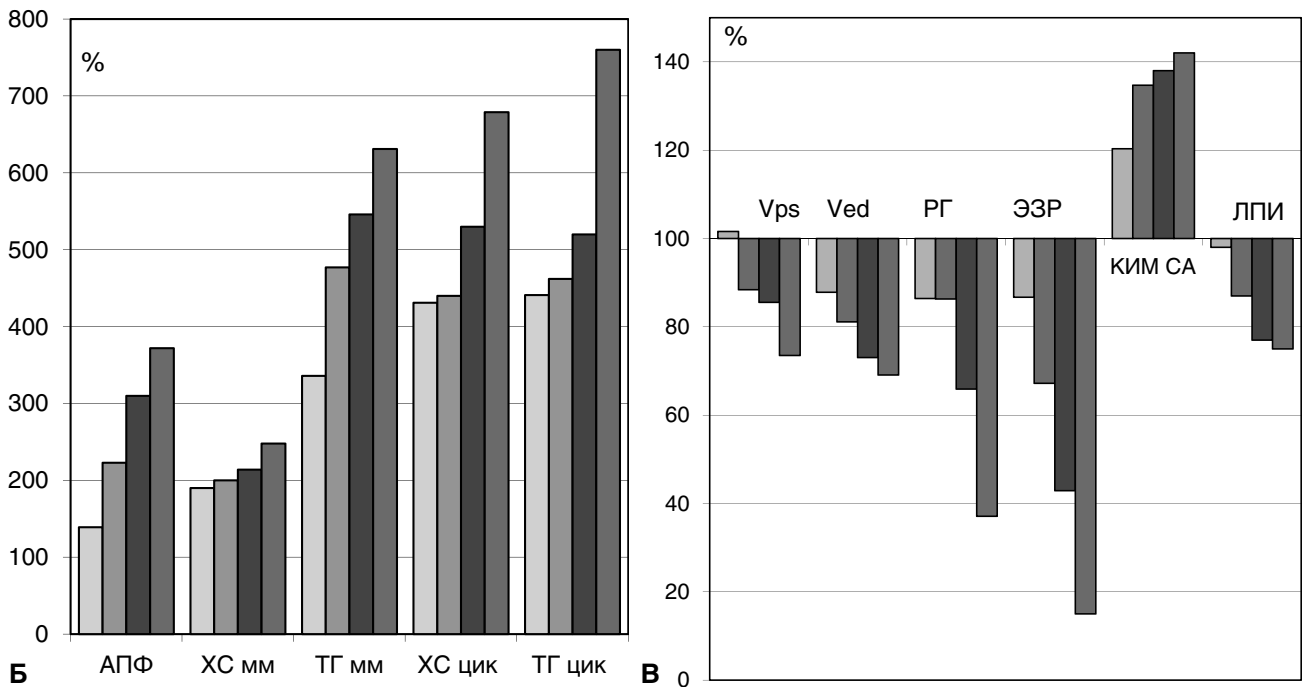
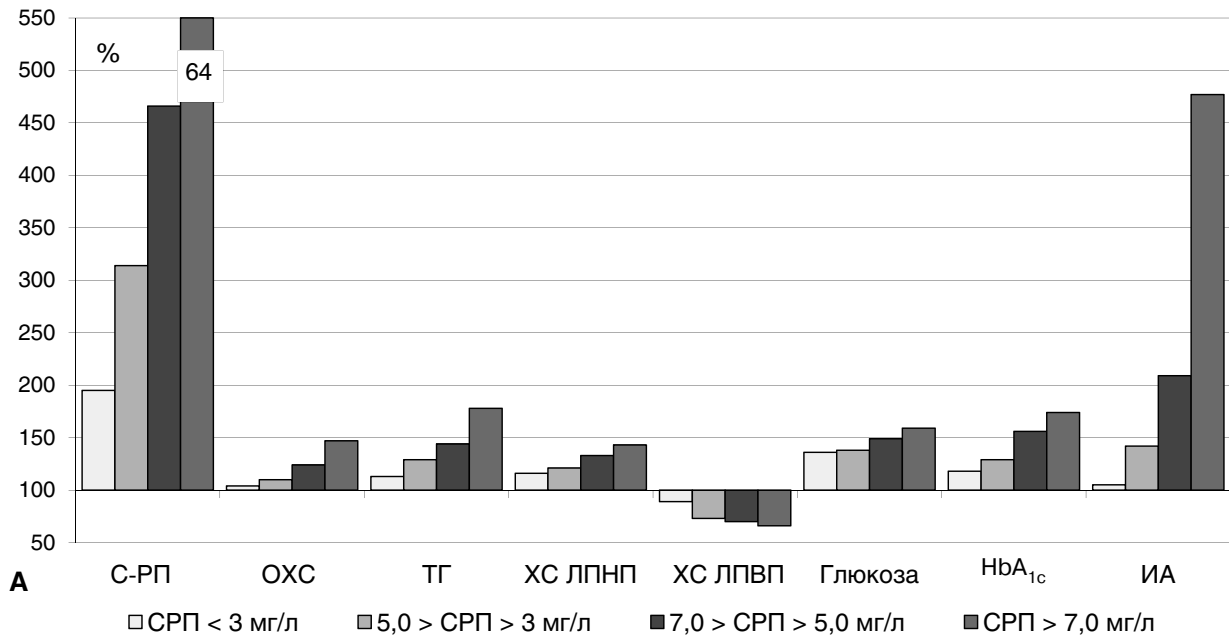


Рис. 1. Зависимость между интенсивностью воспаления (по квартилям содержания СРП в плазме крови) и изменениями показателей липидного спектра крови и метаболизма глюкозы (А), изменениями активности АПФ, интенсивности атерогенной и иммуногенной модификации липопротеинов плазмы (Б) и характером сосудистых нарушений (В) (выражены в процентах по отношению к нормальным значениям). ОХС – общий холестерин; ММ – мышинные макрофаги; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

340, 430 и 579 %, ЛПОНП – на 341, 362, 420 и 660 %, активность АПФ повысилась на 39, 123, 210 и 272 %.

В прямой зависимости от активности воспаления были также изменения показателей, отражающих функциональные и структурные

свойства стенки артериальных сосудов. Параллельно с возрастанием активности воспаления уменьшалась скорость тока крови в правой сонной артерии на высоте систолы соответственно на 1, 12, 14 и 26 %, в конце диастолы – на 12, 19, 27 и 31 %, уменьшались ЭЗР плечевой артерии (соответственно на 13, 33, 57 и 85 %), а также РГ (на 8, 9, 19 и 39 %). Параллельно отмечали прогрессирующее возрастание КИМ СА на 20, 34, 38 и 42 %, уменьшение ЛПИ, хотя и в пределах нормального диапазона, – на 8, 13, 23 и 25 %.

В результате парного корреляционного анализа установили сильную связь между содержанием С-РП в плазме крови и выраженностью нарушений обмена липидов, липопротеинов и углеводов крови (прямою – с ИА, содержанием глюкозы, HbA_{1c}, ХС, ТГ, ХС ЛПОНП, apoB и отношения apoB/apoA-1, обратную – с содержанием ХС ЛПВП, apoA-1). В то же время, отмечено отсутствие связи между содержанием в плазме крови С-РП и ХС ЛПНП ($r=0,137$). Отмечена сильная прямая связь уровня С-РП в крови с активностью АПФ, атерогенной (содержанием ХС и ТГ в мышечных макрофагах) и иммуногенной (содержанием ХС и ТГ в ЦИК) модификацией ЛПНП и ЛПОНП, прооксидантной активностью моноцитов, интенсивностью оксидативного стресса (содержанием МДА в плазме крови), а также изменениями функциональных и структурных свойств стенки артериальных сосудов (прямая – с КИМ СА, обратная – с выраженностью ЭЗР, РГ, ЛПИ). Закономерная отрицательная связь выявлена между содержанием в крови общего ХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП и исследованными показателями морфофункционального состояния как макро-, так и микрососудов артериального русла.

Отмечена также сильная обратная зависимость между содержанием АПФ и ЭЗР ($r=-0,92$), а также РГ ($r=-0,45$) и ЛПИ ($r=-0,47$), сильная прямая – между содержанием АПФ и КИМ СА ($r=0,910$), что свидетельствует о значимости гиперактивации РАС в функциональном и структурном ремоделировании стенки артериальных сосудов как магистральных, так и системы микроциркуляции при выраженном воспалении. Однако при регрессионном анализе с включением в модель ХС, ТГ и глюкозы только содержание С-РП и ТГ сохраняло закономерную обратную связь с маркерами сосудистого ремоделирования, тогда как связь последних с активностью АПФ, содержанием в плазме крови ХС и

глюкозы утрачивалась. В модели с сочетанием С-РП, общего ХС и ХС ЛПНП независимая связь с выраженностью ЭЗР была характерна только для С-РП и общего ХС, но утрачивалась для ХС ЛПНП, свидетельствуя о том, что в данных условиях возрастание уровня ХС определяется ХС ЛПОНП.

Эти данные свидетельствуют о том, что у больных ОА интенсивность системного воспаления и гиперлипидемия являются доминантами развития как дисфункции макро- и микрососудов, так и их структурного ремоделирования, тогда как РАС, гиперхолестеринемия и гипергликемия в данных условиях реализуют свое повреждающее действие на сосуды посредством активации воспаления.

Как и предполагалось, возрастание активности АПФ находилось в сильной корреляционной связи с возрастанием уровня С-РП в плазме крови ($r=0,76$), содержания в крови ТГ и ХС ЛПОНП ($r=0,72$), HbA_{1c} ($r=0,941$), глюкозы ($r=0,935$) с уменьшением содержания ХС ЛПВП и apoA-1, возрастанием – apoB, тогда как между активностью АПФ и уровнями в плазме крови общего ХС ($r=-0,87$) и ХС ЛПНП ($r=-0,90$) отмечена обратная зависимость. Отмечено также наличие сильной обратной связи между активностью АПФ и ЭЗР ($r=-0,92$), РГ ($r=-0,56$) и ЛПИ ($r=-0,47$) и прямой – с КИМ СА ($r=0,91$). Эти данные подтверждают положение о том, что РАС является связующим звеном между системным воспалением, системными нарушениями метаболизма, структурного и функционального ремоделирования стенки артериальных сосудов.

В группе больных с МС изменения исследованных показателей имели качественно аналогичный характер, хотя количественно были менее выраженными. Так, выраженность системного воспаления и оксидативного стресса были статистически значимо меньшими (увеличение содержания С-РП в плазме крови было меньше на 40 %, активность циркулирующих моноцитов – меньше на 20 %, активность каталазы – меньше на 17 %). На 20 % меньше возросло содержание в плазме крови ТГ, ХС ЛПОНП и ИА, на 10 % – содержание глюкозы. Хотя различия в содержании в плазме крови apoB и apoA-1 между группами больных были незначительны, но их отношение статистически значимо меньше (на 15 %) возросло у лиц с МС без ОА. На 32 % меньше возросла активность АПФ. Менее выраженными, хотя и закономерными,

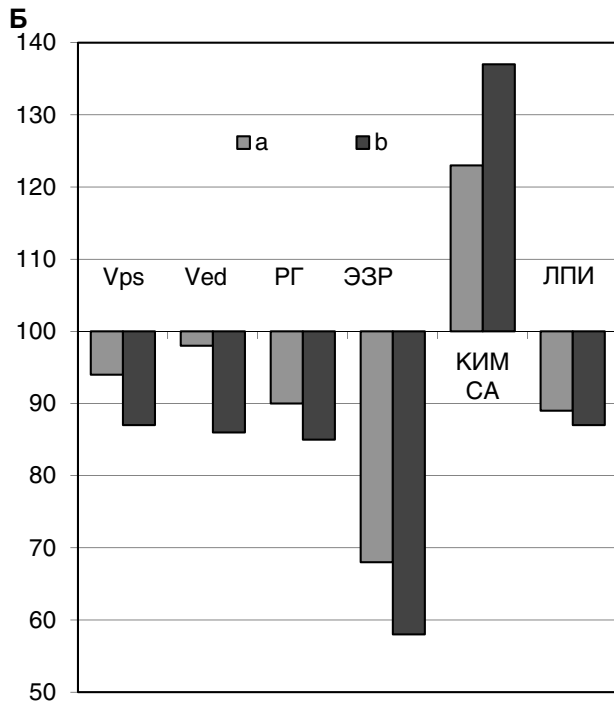
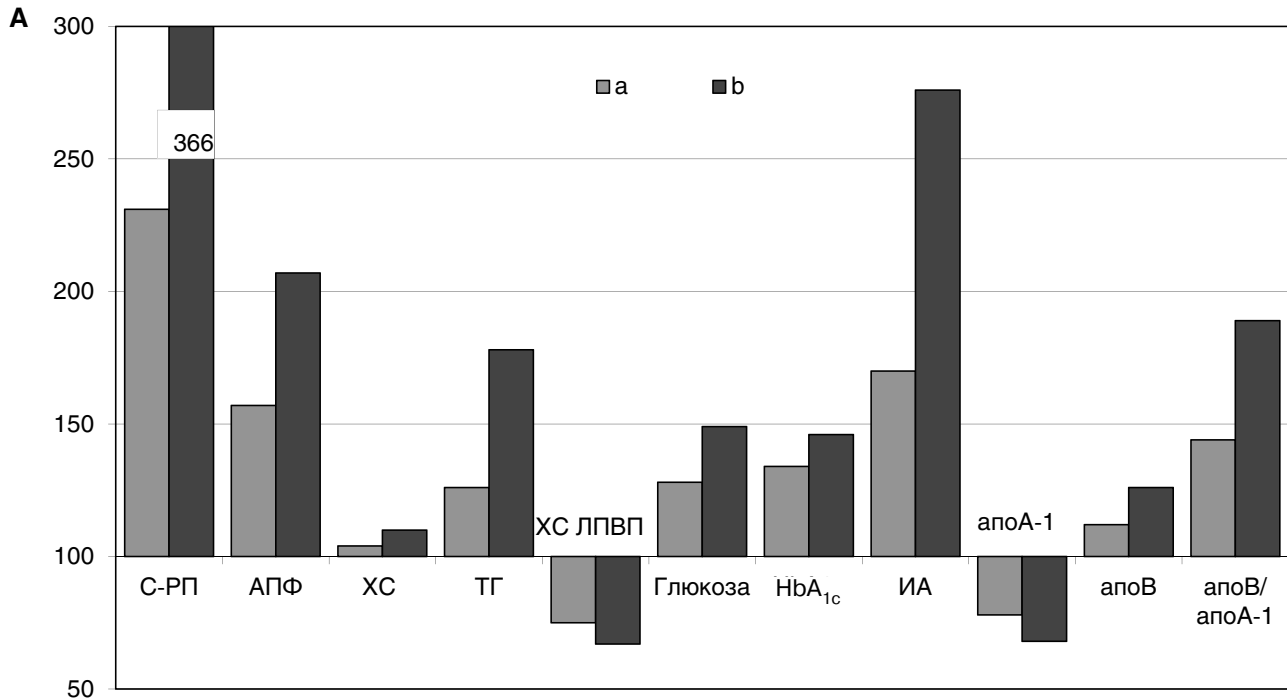


Рис. 2. Зависимость между интенсивностью воспаления (содержание СРП в плазме крови выше (а) и ниже (b) среднего значения), изменениями показателей метаболизма (А) и сосудистых нарушений (Б) (выражены в процентах по отношению к нормальным значениям у лиц с МС без остеоартроза).

ниже среднего значения (рис. 2). Как и в группе больных ОА, отмечена четкая зависимость между интенсивностью воспаления, характером нарушений системного метаболизма и особенностями морфофункционального сосудистого ремоделирования.

Для подтверждения значимости системного воспаления в развитии проатерогенных сдвигов метаболизма и сосудистого поражения при данных патологических процессах мы проследили изменения исследованных показателей у больных обеих групп при идентичном возрастании интенсивности воспаления. Результаты этого сопоставления представлены на рис. 3. Содержание С-РП у лиц с МС без ОА было увеличено в среднем на 203 %, в отобранной группе больных ОА – на 212 %. При сопоставлении изменений исследованных показателей у больных обеих групп отмечены сдвиги, идентичные по направленности и близкие по величине – прирост содержания общего ХС равнялся соответственно 10 и 17 %, ТГ – 44 и 54 %, ХС ЛПНП – 38 и 40 %, ИА – 196 и 216 %, умень-

были изменения показателей морфофункционального ремоделирования стенки артериальных сосудов. Выраженность ЭЗР была большей на 19 %, PГ и ЛПИ были большими на 10 %.

Больные с МС были разделены на две подгруппы по интенсивности системного воспаления и уровню С-РП в плазме крови выше и

шение содержания ХС ЛПВП – 26 и 29 %. Концентрация апоА-1 в плазме крови была уменьшена на 30 и 29 %, апоВ – увеличена на 21 и 22 %, отношение апоВ/апоА-1 – увеличено на 78 и 76 %. Содержание глюкозы в крови было увеличено соответственно на 38 и 40 %, HbA_{1c} – на 30 и 40 %, активность АПФ повышена соответственно на 95 и 110 %.

Более того, в обеих группах наблюдали практически идентичные изменения мофрорационального состояния стенки артериальных сосудов, имеющие генерализованный характер. Так, выраженность ЭЗР была уменьшена на 37 и 34 % соответственно, выраженность РГ – на 9 и 10 %, ЛПИ был уменьшен на 10 и 13 %, значение КИМ СА увеличено на 29 и 31 %.

Парный корреляционный анализ изменений исследованных показателей у лиц с МС без ОА свидетельствовал о наличии прямой сильной связи между активностью воспаления (содержанием С-РП в плазме крови) и ИА, содержанием в крови ТГ, глюкозы, HbA_{1c} , ХС ЛПОНП, активностью АПФ, тогда как зависимость между содержанием С-РП, общего ХС и ХС ЛПНП имела сильный, но обратный характер. В отличие от этого, зависимость между изменениями содержания С-РП и апоВ была сильной и прямой, тогда как зависимость между С-РП и апоА-1 была также сильной, но обратной. Связь между активностью воспаления и показателями функционального состояния стенки артериальных сосудов (ЭЗР и РГ) была обратной, со

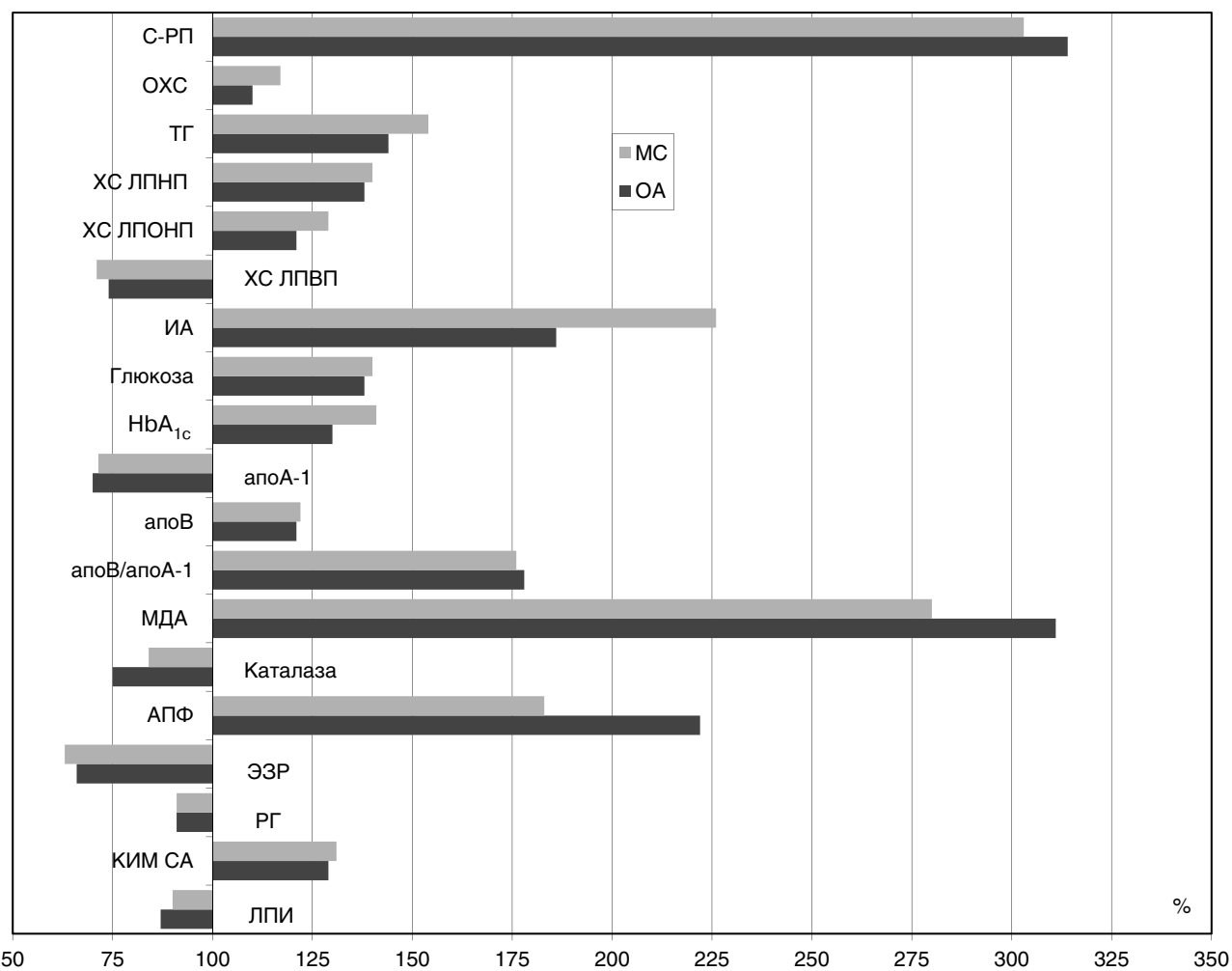


Рис. 3. Сопоставление выраженности метаболических и функциональных нарушений у лиц с остеоартрозом и средней степенью системного воспаления и у лиц с МС без остеоартроза. ОХС – общий холестерин.

структурными изменениями стенки сонных артерий (КИМ СА) – прямой и отсутствовала – с изменениями проводимости аорты и бедренных артерий, несмотря на закономерный характер его уменьшения. Эти данные свидетельствуют о том, что активность воспаления у лиц с МС определяет проатерогенный характер нарушенного обмена липопротеинов крови, но находится в обратной связи с содержанием как общего ХС, так и ХС ЛПНП. При этом содержание апоВ и его связь с активностью воспаления имеет сильный прямой характер, что определяется, по-видимому, возрастанием содержания ЛПОНП. Особенно значимо, что содержание ХС ЛПНП и общего ХС находилось в сильной прямой связи с показателями функционального состояния стенки артериальных сосудов и обратной – с показателями их ремоделирования. Однако содержание апоВ в плазме крови и отношение апоВ/апоА-1 сохраняли отрицательную связь с выраженностью РГ, указывая на прямое участие апоВ-содержащих липопротеинов в ремоделировании периферических сосудов. Этот эффект был связан прежде всего с ХС ЛПОНП, с которым в этих условиях отмечена отрицательная связь с развитием РГ, тогда как ХС ЛПНП не обладал подобным прямым действием.

Таким образом, результаты проведенного сопоставления свидетельствуют о том, что активация системного воспаления у больных ОА является ведущим фактором развития как системных нарушений метаболизма проатерогенного характера, так и развития генерализованного поражения артериальных сосудов, независимо от того, возникает ли воспаление первично или как следствие нарушений метаболизма.

Обсуждение

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что у больных ОА, даже в состоянии ремиссии, сохраняется значительно выраженное системное воспаление. Оно определяет развитие умеренно выраженных проатерогенных нарушений метаболизма липидов, имеющих характер диабетической дислипидемии с типичными для нее гипертриглицеридемией, умеренной гиперхолестеринемией, возрастанием ИА и снижением уровня ХС ЛПВП. В основе развития метаболических нарушений при ОА лежит наличие инсулинорезистентности, на что указывает их сочетание с развитием

гипергликемии и повышением уровня HbA_{1c}. Отмеченные нарушения метаболизма характеризовались отчетливой зависимостью от интенсивности воспаления, и у 75 % больных с уровнем С-РП в крови, превышающим 4,0 мг/л, они соответствовали критериям МС.

В ряде исследований в этих условиях было установлено даже снижение уровня ХС ЛПНП по сравнению с контролем на фоне повышенного уровня ТГ и глюкозы, что свидетельствует о принципиальных отличиях в механизмах сосудистого поражения на фоне системного воспаления [26].

Одной из важнейших особенностей нарушенного обмена липопротеинов у лиц с ОА и РА является приобретение ЛПВП провоспалительных свойств, снижение антиоксидантной активности и способности защищать ЛПНП от перекисидации, что наблюдается примерно у 20 % пациентов. Это сочетается с потерей способности ЛПВП осуществлять обратный транспорт ХС через ABCG1 – АТФ-зависимый кассетный транспортер, который критичен для оттока ХС от гепатоцитов на ЛПНП, бедные липидами [13].

Неоднократно показано, что системное воспаление, сопровождающее вирусную или бактериальную инфекцию, сопровождается развитием гипертриглицеридемии [24]. Аналогичный ответ отмечен при введении липополисахарида (ЛПС) или фактора некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β и ИЛ-6. Это происходит в результате как усиленной продукции ЛПОНП в гепатоцитах, так и угнетения ЛПЛ. При этом уровень общего ХС может не изменяться или даже снижаться в результате уменьшения содержания ХС как в ЛПНП в результате нарушенной трансформации ЛПОНП в ЛПНП и ослабления оттока ХС от тканей, так и, особенно, в ЛПВП [17, 55].

Подобный характер метаболических нарушений и их зависимость от инсулинорезистентности отмечены при различных заболеваниях, сочетающихся с развитием системного воспаления. В проведенном ранее метаанализе результатов 15 исследований с включением 2956 пациентов показано, что распространенность МС у лиц с РА была увеличена на 74 %. Ряд исследователей рассматривает данный факт как ведущую причину развития атеросклероза и его клинических проявлений в этих условиях. Так, если у контрольных лиц бляшки в сонной артерии обнаруживались в 9,5 % случаев, то в группе лиц с РА – в 71 %.

Однако необходимо учитывать, что у ряда пациентов атеросклероз и ИБС развивались до возникновения РА, и для них было более характерным наличие выраженных традиционных факторов риска. В то же время, у лиц с появлением клинических признаков ИБС после развития РА типичным являются умеренная выраженность классических проатерогенных факторов и наличие бляшек, зависящих от воспаления. Они характеризуются небольшим размером, но нестабильностью и высоким уровнем локального воспаления, что подтверждено посмертными гистологическими исследованиями [32, 44].

В большом числе исследований показано наличие прямой связи между воспалением, развитием МС и повышением риска повреждения венечных артерий. Так, среди исследованных 154 пациентов, МС по версии ВОЗ был установлен у 42 % лиц с длительно текущим РА (в среднем 20 лет), у 31 % – с ранним РА (2 года) и у 11 % – среди 85 контрольных испытуемых. ОА также характеризуется закономерным наличием воспалительного и метаболического профиля, отмечаемого при МС, что позволило ряду авторов рассматривать ОА как компонент МС. Распространенность МС у лиц с РА была повышенной даже у лиц с индексом массы тела < 30 кг/м², и анализ показал отсутствие зависимости распространенности МС от массы тела [21].

Установлено, что развитие МС при РА, ОА и других заболеваниях иммуновоспалительной природы определяется действием медиаторов воспаления, прежде всего – ФНО- α , который способствует развитию ИР. Чувствительность к инсулину была сниженной у 58 % пациентов с длительным течением РА и у 51 % – с его ранними формами, тогда как в контроле ИР установлена у 19 % лиц [9]. У 45 больных РА применение инфликсимаба – антагониста ФНО- α , способствовало восстановлению чувствительности к инсулину, и этот эффект был особенно выраженным у лиц с наибольшей инсулинорезистентностью [25].

Тем не менее, несмотря на закономерно возникающие в этих условиях проатерогенные нарушения метаболизма, результаты ряда исследований позволили сделать заключение о преобладающей значимости системного воспаления в развитии доклинического сосудистого поражения при РА и ОА в сопоставлении с вкла-

дом традиционных факторов риска. Об этом свидетельствовали, в частности, данные сравнительного исследования функции эндотелия, толщины КИМ СА, жесткости артериальной стенки и структуры атеросклеротических бляшек, проведенного у 84 пациентов с РА и у 48 лиц с СД 2-го типа без клинических проявлений сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на значимо худший метаболический профиль при СД, все маркеры сосудистого поражения были выражены в такой же степени, как и при РА. Оба заболевания независимо сочетались с возрастанием КИМ СА, но дисфункция эндотелия была значительно большей и развивалась более закономерно у лиц с РА, при том что у значительной части подобных больных отмечено уменьшение содержания в плазме крови общего ХС и ХС ЛПНП как следствия системного воспаления высокой градации [49].

Однако патогенез сосудистого поражения при ОА характеризуется существенными отличиями от того, который является традиционным для атеросклероза. С помощью многофакторного регрессионного анализа показано, что доминирующим фактором в нем является системное воспаление, и содержание в плазме крови ФНО- α и ИЛ-6 статистически значимо коррелирует с сердечно-сосудистым поражением даже при учете традиционных факторов риска атеросклероза. При этом наибольшая выраженность поражения характерна для сосудов микроциркуляторного русла, тогда как ЭЗР, отражающее функцию крупных артериальных сосудов, страдает в меньшей степени [43].

Неоднократно установлено, что как острое, так и хроническое воспаление низкой градации даже у здоровых лиц сопряжено с эндотелиальной дисфункцией и возрастанием жесткости стенки артериальных сосудов [44]. У больных ОА отмечено возрастание жесткости стенки артерий пропорционально возрастанию концентрации С-РП в плазме крови в сочетании с увеличением КИМ СА [8, 38, 45]. В соответствии с результатами анализа данных 60 различных исследований, у лиц с системными ревматическими заболеваниями (из них 37 % – с РА, 35 % – с СКВ, 9 % – с системным склерозом и 19 % – с другими) без клинических проявлений ИБС, возрастание КИМ СА по отношению к контрольным испытуемым отмечалось на 56 % чаще. Среднее различие в величине КИМ СА составило 0,06 мм [53].

Прямое проатерогенное действие системного воспаления подтверждается тем, что препараты, блокирующие ФНО- α и уменьшающие выраженность воспаления (инфликсимаб, токсилизумаб) у пациентов с системными ревматическими заболеваниями существенно замедляют прогрессирование ИБС и развитие острых коронарных явлений. Этот результат достигается без существенных изменений содержания в крови общего ХС, ХС ЛПНП и ЛПВП [18, 23, 36]. В другом исследовании показано, что умеренная регулярная физическая активность оказывает противовоспалительное действие как у здоровых лиц, так и у лиц с хроническими воспалительными заболеваниями, и у пациентов с ОА и РА регулярные тренировки сопровождаются снижением уровня С-РП и задерживают развитие и прогрессирование кардиальных явлений [20]. Физическая активность в этих условиях не только снижает интенсивность воспаления, но и способствует сохранению менее атерогенного профиля факторов сердечно-сосудистого риска, и в настоящее время тренировки включены в режим лечения лиц с РА [32].

Полученные в работе данные согласуются с результатами ряда исследований, в которых показано, что такие заболевания, как ОА, СКВ, РА, антифосфолипидный синдром, имеющие в своем патогенезе выраженный аутоиммунный компонент, характеризуются высоким сердечно-сосудистым риском, независимо от Фремингемских факторов риска [35]. Показано, что у пациентов даже без сопутствующих аутоиммунных заболеваний, но с манифестирующей ИБС наличие высокого уровня аутоантител значительно ухудшает прогноз [4].

В последние годы установлено, что к числу подобных аутоантител относятся IgG антитела к апоА-1. В исследовании 2010 г. показано, что наличие высокого титра анти-апоА-1 IgG, установленное у 17 % лиц с РА, сочеталось с развитием сердечно-сосудистых явлений на протяжении 9 лет наблюдения в 91 % случаев, тогда как у контрольных лиц с их низким титром – в 57 %. У 140 исследованных здоровых доноров среди лиц, у которых титр анти-апоА-1 IgG превышал уровень 97,5 центиля, риск развития инфаркта миокарда или инсульта был повышен в 4 раза, независимо от традиционных факторов сердечно-сосудистого риска и длительности заболевания [57]. Установлено, что их титр в крови находится в обратной корреляционной связи с ак-

тивностью параоксоназы-1 – антиоксидантного фермента, содержащегося в ЛПВП, и с общим антиоксидантным потенциалом сыворотки. Для этой категории больных характерным было также увеличенное содержание в плазме крови провоспалительных цитокинов, таких как ММП-9 и окисленные ЛПНП, сопряженное с повышенной уязвимостью атеросклеротической бляшки [2]. На этом основании высказано предположение, что анти-апоА-1 IgG участвуют в атерогенезе посредством создания дисфункциональных ЛПВП, утрачивающих противовоспалительный и антиоксидантный потенциал [5].

Как показано в проведенном исследовании, одной из особенностей нарушений метаболизма у лиц в наличии выраженного системного воспаления является модификация ЛПНП и ЛПОНП с появлением у них проатерогенных и иммуногенных свойств. Это согласуется с результатами исследования, в котором показано, что высвобождение провоспалительных цитокинов (прежде всего ФНО- α и ИЛ-6) из синовиальной ткани у лиц с ОА инициирует системное воспаление, оксидативный стресс и развитие атеросклероза в значительной мере через окисление ЛПНП, и содержание в крови окисленных ЛПНП при этом увеличивается пропорционально активности воспаления [57].

Окисленные ЛПНП – продукт оксидации полиненасыщенных жирных кислот, при которой образуются альдегиды, обладающие сильной иммуногенностью и способствующие превращению ЛПНП в аутоантигены. Окисленные ЛПНП образуют комплексы с эндогенным плазменным белком β_2 -гликопротеином Ic, которые связываются с антителами на поверхности эндотелиоцитов, приводя к их активации и развитию иммунного воспаления [7]. Наличие антител к окисленным ЛПНП (IgG и Т-лимфоцитов), реактивных к этим липопротеинам, установлено в крови больных с атеросклерозом и является как маркером, так и предиктором прогрессирования заболевания [15, 30].

В ряде исследований показано, что уровень окисленных ЛПНП у лиц с РА значительно повышен на протяжении 5 лет до развития сердечно-сосудистых явлений в прямой корреляционной зависимости от активности воспаления. Этот эффект, так же, как и развитие нестабильных атеросклеротических бляшек, не зависел от наличия традиционных липидных факторов риска [27, 31], что свидетельствовало о

самостоятельном патогенетическом значении окисленных ЛПНП в условиях хронического воспаления [57].

Уровень циркулирующих окисленных ЛПНП у больных ОА сочетается как с синовиальным, так и с системным воспалением [47]. В исследовании 140 пациентов установлено наличие положительной корреляции содержания окисленных ЛПНП и титром антител к ним с содержанием С-РП, и отрицательной – с содержанием ХС ЛПВП; титр антител независимо сочетался с увеличением КИМ СА, однако эта связь значительно ослаблялась после учета активности воспаления. На этом основании было сделано заключение, что содержание окисленных ЛПНП и антител к ним предрасполагает к ускоренному развитию сосудистого поражения посредством активации воспаления по принципу положительной обратной связи [34, 54].

Результаты многофакторного корреляционного анализа полученных данных также свидетельствовали о том, что повышение уровня в крови модифицированных липопротеинов оказывало повреждающее влияние на сосудистую стенку опосредованно, через активацию воспаления, так как содержание модифицированных ЛПНП и ЛПОНП находилось в сильной прямой связи с уровнем С-РП, но не коррелировало с показателями ремоделирования сосудистой стенки.

Большинство исследований, в которых изучалась природа сердечно-сосудистых осложнений ОА или других заболеваний иммунновоспалительного генеза, проведено на лицах на ранних этапах заболевания, и наличие сосудистых поражений основывалось на суррогатных маркерах, таких как КИМ СА, ЭЗР, скорость проведения пульсовой волны, ЛПИ. На основании этих данных делалось заключение о наличии или отсутствии атеросклеротических поражений сосудов сердца, хотя, по мнению многих исследователей, эти показатели позволяют только предположить наличие коронароатеросклероза, и то косвенно, только на отдаленных этапах развития заболеваний.

В настоящее время считается доказанным, что дисфункция эндотелия, увеличение КИМ СА, уменьшение ЛПИ у лиц на ранних этапах развития ОА отражают морфофункциональные изменения стенки аорты и магистральных артериальных сосудов, которые являются результатом не столько атеросклероза, как гипертрофии глад-

комышечных клеток, характерной для артериосклероза. Это подтверждается тем, что подобные изменения имеют генерализованный характер и закономерно сочетаются с нарушениями в системе микроциркуляции, что свойственно для артерио-, но не атеросклероза [3, 41].

Полученные в проведенном исследовании данные также свидетельствуют о том, что у больных на ранних этапах развития ОА сосудистые нарушения в большей степени соответствовали артериосклеротическому типу поражения, чем атеросклеротическому. Прежде всего, они имели системный характер и отмечались как в макрососудах – аорте, сонной и плечевой артериях, проявляясь увеличением КИМ СА, уменьшением ЛПИ и ослаблением ЭЗР, так и в артериях микроциркуляторного русла с уменьшением выраженности РГ, уменьшением скорости потока крови в сонной и плечевой артериях. В то же время, наличие бляшек в сонных артериях имело единичный характер. Помимо этого, хотя при проведении парного корреляционного анализа метаболические проатерогенные факторы коррелировали с сосудистыми нарушениями, эта зависимость исчезала в многофакторном регрессионном анализе при учете выраженности системного воспаления. В то же время, зависимость между активностью системного воспаления и сосудистыми нарушениями, отмеченная в парном анализе, сохранялась после учета традиционных метаболических, прежде всего липидных факторов атерогенеза.

У больных ОА клинически выраженное истинно атеросклеротическое поражение венечных сосудов отмечается не ранее, чем через 10–12 лет от начала процесса, несмотря на раннее появление выраженных метаболических нарушений проатерогенного характера и признаков сосудистого поражения, таких как увеличение КИМ СА [4]. Поэтому считается бесспорным, что риск развития атеросклероза у больных ОА в большей степени определяется длительностью заболевания, чем его выраженностью и выраженностью традиционных факторов риска [40].

Существенную роль в функциональном и структурном ремоделировании стенки артериальных сосудов у больных ОА играла активация РАС, и практически все показатели этих нарушений в парном корреляционном анализе находились в сильной связи с активностью АПФ. Однако эта связь или исчезала (с КИМ СА), или значительно ослаблялась (с ЭЗР, РГ, ЛПИ) после учета

содержания С-РП в плазме крови, свидетельствуя о том, что повреждающее действие повышенной активности РАС в данных условиях в значительной мере опосредовано активацией воспаления.

Наличие двусторонней связи между активностью РАС и воспалением установлено во многих исследованиях. Показано, что ангиотензиноген – субстрат для образования ангиотензина II – является одним из белков острой фазы воспаления, тогда как ангиотензин II стимулирует экспрессию ядерного фактора κВ и активационного протеина-1, ответственных за развитие воспаления. В то же время, ангиотензин II относится к числу наиболее мощных митогенов, и его активация в сосудистой стенке при воспалении обуславливает гипертрофию гладкомышечных клеток и возрастание толщины стенки.

В результате особенностей сосудистого поражения при выраженном воспалении у бессимптомных пациентов с РА распространенность ишемии миокарда при проведении пробы с добутамином примерно равна таковой у лиц с СД 2-го типа, но при значительно менее выраженном обструктивном поражении венечных сосудов. В то же время, у лиц с РА и ишемией уровень С-РП в сыворотке крови в 6 раз выше, чем у пациентов с РА, но нормальными показателями стресс-эхокардиографии. Эти данные позволили сделать заключение, что микроциркуляторные нарушения, связанные с наличием интенсивной воспалительной реакции, являются важнейшим фактором уменьшения коронарного резерва у лиц с РА [51].

Таким образом, ОА, как и другие патологические состояния, которые сочетаются с системным воспалением (РА, СКВ, МС, СД), сопровождаются развитием уже на ранних этапах проатерогенных изменений метаболизма, являющихся проявлением ИР (диабетической дислипидемии, гипергликемии, модификации ЛПНП и ЛПОНП), а также выраженных сосудистых нарушений. Однако эти нарушения в большей степени соответствуют артериосклеротическому типу поражения, имеют генерализованный характер и проявляются морфофункциональным ремоделированием как магистральных сосудов, так и сосудов микроциркуляции. Это положение подтверждается наличием связи между признаками сосудистого поражения только с показателями интенсивности системного воспаления, но не с традиционными факторами атерогенеза. Раз-

витие атеросклероза венечных артерий происходит, по-видимому, на более поздних этапах основного заболевания, что подтверждается данными литературы о появлении его клинических проявлений примерно через 10–12 лет после возникновения выраженного проатерогенного метаболического фона.

Однако артериосклеротическое сосудистое поражение оказывает сопоставимое с атеросклерозом влияние на дилататорные возможности периферических сосудов, в частности – сосудов сердца. Поэтому в условиях системного воспаления клинические проявления ИБС отмечаются уже на фоне незначительно поврежденных или даже ангиографически интактных венечных сосудов, а развитие атеросклеротической бляшки, даже не достигающей существенной выраженности, приводит на фоне исчерпанного коронарного расширительного резерва к критическому нарушению кровоснабжения миокарда. Поэтому в подобных условиях развитие инфаркта миокарда часто отмечается на фоне стеноза венечных артерий, не превышающего 50 % просвета сосудов. Эти данные означают, что как диагностика ИБС, так и ее лечение и принципы предупреждения развития ОКС в условиях выраженного системного воспаления должны базироваться на принципиально иных основах.

Литература

1. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины. – 1997. – Т. 3, № 3. – С. 463–471.
2. Anselmi M., Garbin U., Agostoni P. et al. Plasma levels of oxidized-low-density lipoproteins are higher in patients with unstable angina and correlated with angiographic coronary complex plaques // *Atherosclerosis*. – 2006. – Vol. 185. – P. 114–120.
3. Arosio E., De Marchi S., Rigoni A. et al. Forearm haemodynamics, arterial stiffness and microcirculatory reactivity in rheumatoid arthritis // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1273–1278.
4. Aviña-Zubieta J.A., Choi H.K., Sadatsafavi M. et al. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies // *Arthritis Rheum.* – 2008. – Vol. 59. – P. 1690–1697.
5. Batuca R., Ames P.R.J., Isenberg D.A., Alves J.D. Antibodies toward high-density lipoprotein components inhibit paraoxonase activity in patients with systemic lupus erythematosus // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1108. – P. 137–146.
6. Berenbaum F. Osteoarthritis as an inflammatory disease (osteoarthritis is not osteoarthrosis!) // *Osteoarthritis. Cartilage*. – 2013. – Vol. 21. – P. 16–21.
7. Blasi C. The autoimmune origin of atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2008. – Vol. 201. – P. 32–40.
8. Choy E., Sattar N. Interpreting lipid levels in the context of high-grade inflammatory states with a focus on rheumatoid arthritis: a challenge to conventional cardiovascular risk actions

- // *Ann. Rheum. Dis.*– 2009.– Vol. 68.– P. 460–469.
9. Chung C.P., Oeser A., Solus J.F. et al. Prevalence of the metabolic syndrome is increased in rheumatoid arthritis and is associated with coronary atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 196.– P. 756–763.
10. De Boer O.J., van der Meer J.J., Teeling P. et al. Differential expression of interleukin-17 family cytokines in intact and complicated human atherosclerotic plaques // *J. Pathol.*– 2010.– Vol. 220.– P. 499–508.
11. Deng Y., Scherer P.E. Adipokines as novel biomarkers and regulators of the metabolic syndrome // *Ann. N.Y. Acad. Sci.*– 2010.– Vol. 1212.– P. E1–E19.
12. Gonzalez-Juanatey C., Llorca J., Testa A. et al. Increased prevalence of severe subclinical atherosclerotic findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident atherosclerotic disease // *Medicine (Baltimore).*– 2003.– Vol. 82.– P. 407–413.
13. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia // *J. Autoimmun.*– 2007.– Vol. 28.– P. 69–75.
14. Hamdi W., Bouaziz M.C., Zouch I. et al. Assessment of Preclinical Atherosclerosis in Patients with Ankylosing Spondylitis // *J. Rheumatol.*– 2012.– Vol. 39.– P. 1146–1154.
15. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis // *Circ. Res.*– 2002.– Vol. 91.– P. 281–291.
16. Hoeven T.A., Kavousi M., Clockaerts S. et al. Association of atherosclerosis with presence and progression of osteoarthritis: the Rotterdam study // *Ann Rheum Dis.*– 2012.
17. Hudgins L.C., Parker T.S., Levine D.M. et al. A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers // *J. Lipid. Res.*– 2003.– Vol. 44.– P. 1489–1498.
18. Jacobsson L.T., Turesson C., Gulfe A. et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.*– 2005.– Vol. 32.– P. 1213–1218.
19. Kaplan M.J. Cardiovascular disease in rheumatoid arthritis // *Curr. Opin. Rheumatol.*– 2006.– Vol. 18.– P. 289–297.
20. Kasapis C., Thompson P.D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review // *JACC.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1563–1569.
21. Katz J.D., Agrawal S., Velasquez M. Getting to the heart of the matter: osteoarthritis takes its place as part of the metabolic syndrome // *Cur. Opinion. Rheumatol.*– 2010.– Vol. 22.– P. 512–519.
22. Kavey R.E., Allada V., Daniels S.R., American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 2710–2738.
23. Kawashiri S.Y., Kawakami A., Yamasaki S. et al. Effects of the anti-interleukin-6 receptor antibody, tocilizumab, on serum lipid levels in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatol. Int.*– 2011.– Vol. 31.– P. 451–456.
24. Khovichunkit W., Kim M.S., Memon R.A. et al. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host // *J. Lipid Res.*– 2004.– Vol. 45.– P. 1169–1196.
25. Kiortsis D.N., Mavridis A.K., Vasakos S. et al. Effects of infliximab treatment on insulin resistance in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2005.– Vol. 64.– P. 765–766.
26. Li D., Patel A.R., Klibanov A.L. et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2010.– Vol. 3.– P. 464–472.
27. Lindhardsen J., Ahlehoff O., Gislason G.H. The risk of myocardial infarction in rheumatoid arthritis and diabetes mellitus: a Danish nationwide cohort study // *Ann. Rheum. Dis.*– 2011.– Vol. 70.– P. 929–934.
28. Mäki-Petäjä K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse-wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 1185–1192.
29. Maradit-Kremers H., Nicola P.J., Crowson C.S. et al. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthritis Rheum.*– 2005.– Vol. 52.– P. 722–732.
30. Matsuura E., Kobayashi K., Tabuchi M., Lopez L.R. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis // *Progr. Lipid Res.*– 2006.– Vol. 45.– P. 466–486.
31. Meisinger C., Baumert J., Khuseynova N. et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 651–657.
32. Metsios G.S., Stavropoulos-Kalinoglou A., Veldhuijzen van Zanten J. et al. Rheumatoid arthritis, cardiovascular disease and physical exercise: a systematic review // *Rheumatology (Oxford).*– 2008.– Vol. 47.– P. 239–248.
33. Nurmohamed M.T., Kitas G. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis and diabetes: how does it compare and when does it start? // *Ann. Rheum. Dis.*– 2011.– Vol. 70.– P. 881–883.
34. Peters M.J., van Halm V.P., Voskuyl A.E. et al. Does rheumatoid arthritis equal diabetes mellitus as an independent risk factor for cardiovascular disease? A prospective study // *Arthritis Rheum.*– 2009.– Vol. 61.– P. 1571–1579.
35. Peters M.J., van Halm V.P., Nurmohamed M.T. et al. Relations Between Autoantibodies Against Oxidized Low-Density Lipoprotein, Inflammation, Subclinical Atherosclerosis, and Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis // *J. Rheumatol.*– 2013.– Vol. 35.– P. 1495–1499.
36. Pollono E.N., Lopez-Olivo M.A., Lopez J.A. et al. A systematic review of the effect of TNF-alpha antagonists on lipid profiles in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.*– 2010.– Vol. 29.– P. 947–955.
37. Pottie P., Presle N., Terlain B. et al. Obesity and osteoarthritis: more complex than predicted // *Ann. Rheum. Dis.*– 2006.– Vol. 65.– P. 1403–1405.
38. Puenpatom R.A., Victor T.W. Increased prevalence of metabolic syndrome in individuals with osteoarthritis: an analysis of NHANES III data // *Postgrad. Med.*– 2009.– Vol. 12.– P. 9–20.
39. Radovits B.J., Fransen J., Al Shamma S. et al. Excess mortality emerges after 10 years in an inception cohort of early rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res.*– 2010.– Vol. 62.– P. 362–370.
40. Roman M.J., Moeller E., Davis A. et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis // *Ann. Intern. Med.*– 2006.– Vol. 144.– P. 249–256.
41. Roux-Lombard P., Pagano S., Montecucco F. et al. Autoantibodies as emergent prognostic markers and possible mediators of ischemic cardiovascular diseases // *Clin. Rev. Allergy Immunol.*– 2010.– Vol. 10.– P. 1–14.
42. Sattar N., McCarey D.W., Capell H. et al. Explaining how «high-grade» systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis // *Circulation.*– 2003.– Vol. 108.– P. 2957–2963.
43. Semb A.G., Kvien T.K., Aastveit A.H. et al. Lipids, myocardial infarction and ischaemic stroke in patients with rheumatoid arthritis in the Apolipoprotein-related Mortality RiSk (AMORIS) Study // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1996–2001.
44. Sodergren A., Karp K., Boman K. et al. Atherosclerosis in early rheumatoid arthritis: Very early endothelial activation and rapid progression of intima media thickness // *Arthritis Res. Ther.*– 2010.– Vol. 12.– P. R158–R163.
45. Solomon D.H., Kremer J., Curtis J.R. et al. Explaining the cardiovascular risk associated with rheumatoid arthritis: traditional risk factors versus markers of rheumatoid arthritis severity // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 1920–1925.
46. Sowers M., Karvonen-Gutierrez C.A., Palmieri-Smith R. et al. Knee osteoarthritis in obese women with cardiometabolic clustering // *Arthritis Rheum.*– 2009.– Vol. 61.– P. 1328–1336.
47. Stamatelopoulos K.S., Kitas G.D., Papamichael C.M. et al.

- Atherosclerosis in Rheumatoid Arthritis Versus Diabetes. A Comparative Study // *ATVB.* – 2009. – Vol. 29. – P. 1702–1708.
48. Tedgui A., Mallat Z. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways // *Physiol. Rev.* – 2006. – Vol. 86. – P. 515–581.
49. Toms T.E., Symmons D.P., Kitas G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors // *Curr. Vasc. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 8. – P. 301–326.
50. Toutouzas K., Sfrikakis P.P., Karanasos A. et al. Myocardial ischaemia without obstructive coronary artery disease in rheumatoid arthritis: hypothesis-generating insights from a cross-sectional study // *Rheumatol.* – 2013. – Vol. 52. – P. 76–80.
51. Turesson C., Jarenros A., Jacobsson L. Increased incidence of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from a community based study // *Ann. Rheum. Dis.* – 2004. – Vol. 63. – P. 952–955.
52. Tyrrell P.N., Beyene J., Feldman B.M. et al. Rheumatic disease and carotid intima-media thickness: A systematic review and meta-analysis // *ATVB.* – 2010. – Vol. 30. – P. 1014–1026.
53. Van Halm V., Nielen M.M., Nurmohamed M.T. et al. Lipids and inflammation: serial measurements of the lipid profile of blood donors who later developed rheumatoid arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2007. – Vol. 66. – P. 184–188.
54. Van Leeuwen H.J., Heezius E.C., Dallinga G.M. et al. Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis // *Crit. Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1359–1366.
55. Vlachopoulos C., Dima I., Aznaouridis K. et al. Acute systemic inflammation increases arterial stiffness and decreases wave reflections in healthy individuals // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 2193–2000.
56. Vuilleumier N., Bas S., Pagano S. et al. Anti-apolipoprotein A-1 IgG predicts major cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheumat.* – 2010. – Vol. 62. – P. 2640–2650.
57. Vuilleumier N., Bratt J., Alizadeh R. et al. Anti-apoA-1 IgG and oxidized LDL are raised in rheumatoid arthritis (RA): Potential associations with cardiovascular disease and RA disease activity // *Scand. J. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 39. – P. 447–453.
58. Yusuf E., Ioan-Facsinay A., Bijsterbosch J. et al. Association between leptin, adiponectin and resistin and long-term progression of hand osteoarthritis // *Ann. Rheum. Dis.* – 2011. – Vol. 70. – P. 1282–1284.

Надійшла 25.01.2016 р.

Механізми розвитку серцево-судинної патології при остеоартрозі

В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк, В.В. Братусь

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

Мета роботи – визначити особливості розвитку судинного ураження в пацієнтів з остеоартрозом (ОА), дослідити участь у ньому традиційних чинників серцево-судинного ризику і факторів, пов’язаних із наявністю системного запалення.

Матеріал і методи. Обстежено три групи осіб: 1-ша (основна) – 83 пацієнти з ОА, 2-га (порівняння) – 20 пацієнтів з метаболічним синдромом без ОА, 3-тя (контролю) – 25 здорових осіб. Усі групи були порівняними за віком, статтю. Хворим проводили доплерографічне дослідження периферичних судин, визначали величину ендотеліального розслаблення плечової артерії з оцінкою внутрішньопросвітнього діаметра і швидкості кровотоку. Також визначали кістково-плечовий індекс, досліджували ліпідний і ліпопротеїновий спектр крові, вміст у плазмі крові глюкози і глікозильованого гемоглобіну. Оцінку вираженості системного запалення проводили за рівнем у плазмі крові С-реактивного протеїну та малонового діальдегіду.

Результати. Встановлено, що ОА вже на ранніх етапах супроводжується розвитком виражених судинних порушень на тлі системного запалення та проатерогенних змін метаболізму у вигляді інсулінорезистентності, діабетичної дисліпідемії, гіперглікемії, модифікації ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності. Проте судинні порушення більшою мірою відповідали артеріосклеротичному типу ураження, мали генералізований характер і виявлялися морфофункціональним ремоделюванням як магістральних судин, так і судин мікроциркуляторного русла. Це положення підтверджується наявністю зв’язку між ознаками судинного ураження тільки з показниками інтенсивності системного запалення, проте не з традиційними факторами атерогенезу. Розвиток атеросклерозу вінцевих артерій виникає на більш пізніх етапах основного захворювання, що підтверджується даними літератури про появу його клінічних ознак приблизно через 10–12 років після виникнення вираженого проатерогенного метаболічного фону.

Висновки. Значне підвищення серцево-судинного ризику в осіб на ранніх етапах розвитку ОА пов’язане значно більшою мірою з розвитком генералізованого артеріосклерозу, ніж атеросклеротичного ураження вінцевих судин. Морфофункціональні судинні порушення в осіб з ОА є наслідком, перш за все, системного запалення і можуть виникати на тлі незначно виражених традиційних чинників атерогенезу. Як діагностика ішемічної хвороби серця, так і її лікування та принципи запобігання розвитку гострого коронарного синдрому в умовах вираженого системного запалення повинні базуватися на принципово інших основах, ніж при класичному типі перебігу ішемічної хвороби серця.

Ключові слова: остеоартроз, системне запалення, артеріосклероз, атеросклероз, ішемічна хвороба серця.

Mechanisms of development of cardiovascular pathology in osteoarthritis

V.M. Kovalenko, T.V. Talaieva, A.S. Kozlyuk, V.V. Bratus

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

The aim – to study the pathogenetic specificity of the vascular injury in patients with OA, the role of the traditional cardiovascular risk factors and, especially, factors linked to the systemic inflammation.

Material and methods. There were investigated 3 groups of patients – 1st group (main) – 83 patients with osteoarthritis (OA), 2nd group (reference group) – 20 patients with metabolic syndrome without OA, 3rd group (control group) – 25 healthy persons. All groups were comparable by age and sex. In all patients vascular Doppler study was performed; besides, we determined endothelial dependent relaxation of the brachial artery with evaluation of intraluminal diameter and blood flow velocity, ankle-brachial index, lipid and lipoprotein blood spectrum, glucose and glycated hemoglobin blood content. The extent of the systemic inflammation was evaluated by C-reactive protein and malonaldehyde blood content.

Results. The obtained data witness that OA even in early stages is accompanied with significant vascular damage on background of systemic inflammation and proatherogenic metabolic changes, such as insulin resistance, diabetic dyslipidemia, hyperglycemia, modification of LDL and VLDL. Nevertheless, vascular damages corresponded more to arteriosclerotic type, were generalized and appeared as morpho-functional remodelling of both systemic vessels and micro-circulatory vessels. The signs of the vascular damage were related to the indexes of systemic inflammation, but not to the traditional factors of atherogenesis.

Conclusions. Pronounced increase of cardiovascular risk in patients on the early stages of OA is related to the development of generalized arteriosclerosis, but not to the coronary atherosclerosis. Morpho-functional vascular disturbances in patients with OA are the consequences of mainly systemic inflammation. This should be taken into account in diagnosis, treatment and prevention of acute coronary syndrome.

Key words: osteoarthritis, systemic inflammation, arteriosclerosis, atherosclerosis, ischemic heart disease.

УДК 616.12.331.1-056.52-008.9-078:57.083'112.343

Взаємозв'язок рівня хемерину в сироватці крові та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу

О.М. Ковальова, Т.В. Ащеулова, С.В. Іванченко, О.В. Гончарь

*Харківський національний медичний університет***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, ожиріння, хемерин, адипоцитокіни, метаболічні порушення, дисліпідемія

Накопичення масиву даних наукових досліджень за останнє десятиліття привело до еволюції поглядів на роль жирової тканини в регуляції енергетичного гомеостазу організму. Протягом тривалого періоду жирову тканину вважали пасивним депо енергетичних субстратів, переважно тригліцеридів, з подальшим вивільненням у кровообіг вільних жирних кислот під впливом низки гормонів. Сьогодні відомо, що жирова тканина – це активний ендокринний і паракринний орган з різноманітними функціями [1, 16]. Доведено, що збільшення маси тіла асоціюється не тільки з проліферацією і гіпертрофією адипоцитів, а й з інфільтрацією жирової тканини макрофагами. Подальший розвиток запальних реакцій лежить в основі змін метаболічної активності жирової тканини, що дає підставу вважати патологічне ожиріння хронічним системним запальним процесом [9]. Жирова тканина містить рецептори значної кількості гормонів: мембранні рецептори інсуліну, глюкагону, гормону росту, тиреотропіну, гастрину, цитокінів – інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин α , лептину; α - і β -адренорецептори катехоламінів та ядерні рецептори естрогенів, андрогенів, глюкокортикоїдів, прогестерону, вітаміну D [5, 14]. Водночас біла жирова тканина є джерелом синтезу пептидних гормонів – адипоцитокінів, які мають різноманітні біологічні ефекти і впливають на вираження процесів у багатьох органах прямо або через нейроендокринні механізми, взаємодіючи з гормонами гіпофіза, інсуліном, катехоламінами [1].

Останнім часом увагу дослідників привертає не так давно відкритий адипоцитокін – хемерин. Це хемоатрактант, що діє як ліганд для рецептора білка Chemr23. Він секретується в неактивній формі як прохемерин і активується через розщеплення С-кінця при запаленні та коагуляції сироваткових протеаз. Ендогенними джерелами прохемерину вважаються біла жирова тканина, периваскулярна жирова тканина, печінка, тромбоцити [12]. Недавні дослідження вказують на можливу роль хемерину як регулятора адипогенезу, що реалізується шляхом участі в процесах диференціації преадипоцитів в адипоцити та синтезу низки прозапальних цитокінів [8, 13]. За даними літератури, хемерин розглядають як один з біомаркерів ожиріння. Доведено, що рівні хемерину в сироватці крові мають сильний прямий кореляційний зв'язок з індексом маси тіла (ІМТ) та маркерами запалення і метаболічного синдрому в людини, знижуючись при зменшенні маси тіла [7]. Роль хемерину в патогенезі запального процесу при ожирінні пояснюється участю в макрофагальній інфільтрації жирової тканини [2]. Не до кінця вивченою та суперечливою залишається роль хемерину в процесах регуляції метаболізму глюкози. З одного боку, ожиріння пов'язане з підвищеними рівнями хемерину, що може впливати на порушення регуляції метаболізму глюкози. З другого боку, в пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу часто спостерігається гіперінсулінемія, що своєю чергою може бути причиною підви-

Іванченко Світлана Володимирівна, аспірант кафедри
E-mail: dr_sveta@bigmir.net

щення рівня хемерину в сироватці крові [15]. Також у дослідженнях підтверджено позитивний кореляційний зв'язок рівня хемерину, що циркулює в крові, з систолічним та діастолічним артеріальним тиском [4, 18].

Незважаючи на велику кількість лабораторних та клінічних досліджень, роль хемерину у взаємозв'язку ожиріння і супутніх захворювань на сьогодні вивчено недостатньо.

Мета роботи – дослідити взаємозв'язок рівня хемерину в сироватці крові та метаболічних порушень у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від індексу маси тіла.

Матеріал і методи

Обстежено 82 пацієнтів (34 чоловіків і 48 жінок віком 38–76 років) з гіпертонічною хворобою (ГХ), які отримували антигіпертензивну терапію 1–3 групами препаратів.

Верифікацію діагнозу і визначення ступеня артеріальної гіпертензії проводили відповідно до рекомендацій Європейського товариства гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (2013) та Української асоціації кардіологів (2012). Діагноз ожиріння встановлювали відповідно до класифікації ВООЗ (1997), визначали ІМТ за Кетле.

Хворі на ГХ залежно від величини ІМТ були розділені на п'ять груп:

1-ша (n=17) – з нормальною масою тіла (9 чоловіків і 8 жінок, вік – у середньому 62 (56,0; 72,0) роки, ІМТ – у середньому 22,75 (21,5; 24,0) кг/м²);

2-га (n=26) – з надлишковою масою тіла (9 чоловіків і 17 жінок, вік – у середньому 60 (56,0; 64,0) років, ІМТ – 26,9 (25,8; 27,6) кг/м²);

3-тя (n=16) – з ожирінням 1-го ступеня (6 чоловіків і 10 жінок, вік – у середньому 61 (55,0; 67,0) рік, ІМТ – 32,4 (31,8; 33,4) кг/м²);

4-та (n=13) – з ожирінням 2-го ступеня (3 чоловіки та 10 жінок, вік – у середньому 61 (55,0; 66,0) рік, ІМТ – 36,3 (35,0; 37,4) кг/м²);

5-та (n=10) – з ожирінням 3-го ступеня (7 чоловіків і 3 жінки, вік – у середньому 56,5 (51,0; 61,0) року, ІМТ – 43,0 (40,8; 46,6) кг/м²).

Контрольну групу становили 12 практично здорових, порівнянних за віком та співвідношенням статей осіб.

У дослідження не залучали пацієнтів з онкологічними захворюваннями, фібриляцією передсердь, гострими і хронічними запальними проце-

сами, дифузними захворюваннями сполучної тканини, супутніми захворюваннями щитоподібної залози, з наявністю симптоматичних гіпертензій і хронічної серцевої недостатності III стадії.

Обстеження пацієнтів виконували згідно зі стандартним протоколом. Усім хворим проведено комплексне клінічне обстеження з визначенням показників ліпідного обміну – загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ), дуже низької (ХС ЛПДНЩ) щільності та тригліцеридів (ТГ). Для оцінки співвідношення атерогенних і антиатерогенних фракцій ЗХС використовували запропонований О.М. Клімовим (1977) холестеринний коефіцієнт атерогенності (КА), розрахований за формулою:

$$КА = (ЗХС - ХС ЛПВЩ) / ХС ЛПВЩ.$$

Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) нирок обчислювали за формулою СКД-ЕРІ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) для осіб європеїдної раси. Додатково імуноферментним методом визначали рівень хемерину в сироватці крові з використанням набору реактивів Human Chemerin ELISA Kit (Коно Biotech Co., Ltd., КНР).

Статистичний аналіз даних проводили з використанням пакета прикладних програм Statistica 6.1 (Statsoft Inc., США). Для порівняння незалежних вибірок, у зв'язку з розподілом, відмінним від нормального, застосовували непараметричний статистичний критерій Манна – Уїтні та коефіцієнт рангової кореляції Спірмена. Кластерний аналіз проводили за методом К-середніх із 50-кратною крос-перевіркою. Кількісні ознаки описували медіаною, значеннями верхнього і нижнього квантилів вибірки. Критичний рівень значущості при перевірці статистичних гіпотез становив P<0,05.

Результати та їх обговорення

На першому етапі аналізу визначено концентрацію хемерину в сироватці крові обстежених хворих та осіб контрольної групи (рис. 1).

Вміст хемерину в сироватці крові обстежених хворих становив: 5,26 (4,56; 6,52) нг/мл – у 1-й групі; 4,76 (4,42; 6,29) нг/мл – у 2-й групі; 5,7 (4,67; 6,64) нг/мл – у 3-й групі; 5,02 (4,2; 7,39) нг/мл – у 4-й групі; 4,26 (3,8; 4,7) нг/мл – у 5-й групі та статистично значуще перевищував цей показник у здорових осіб: 3,92 (3,75; 4,29) нг/мл (P=0,001 з усіма клінічними групами). При про-

веденні міжгрупового аналізу виявлено статистично значущу різницю щодо вмісту хемерину в сироватці крові між групою хворих на ГХ з ожирінням 3-го ступеня та іншими групами: $P=0,03$ для хворих 1-ї і 2-ї груп; $P=0,02$ для хворих 3-ї групи; $P=0,05$ для хворих 4-ї групи. При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена зареєстровано середньої сили прямий кореляційний зв'язок ($r=0,34$) між рівнем хемерину в сироватці крові та ступенем ожиріння ($P=0,05$).

Найвищі рівні хемерину відзначено у хворих на ГХ з нормальною масою тіла та ожирінням 1-го ступеня. Отримані результати збігаються з даними, отриманими в низці досліджень [1], в яких найбільшу активність показників цитокінового обміну виявлено в пацієнтів з ожирінням 1-го ступеня порівняно з хворими з ожирінням 2–3-го ступенів.

Аналізуючи отримані результати, можна припустити, що у хворих на ГХ на ранніх стадіях розвитку ожиріння підвищення синтезу хемерину є компенсаторною реакцією організму на порушення метаболічних процесів. При подальшому прогресуванні гормонально-метаболічних порушень, спричинених накопиченням жирової тканини, ця закономірність нівелюється. У пацієнтів з ГХ та нормальною масою тіла підвищення рівня хемерину в сироватці крові може бути підтвердженням ролі цього адипоцитокіну в патогенетичних механізмах формування артеріальної гіпертензії.

Для докладного вивчення взаємозв'язку між рівнем хемерину в сироватці крові та метаболічними порушеннями у хворих на ГХ залежно від ІМТ проведено розподіл на кластери масиву обстежених пацієнтів з ГХ за значеннями рівня хемерину в сироватці крові та ІМТ; отримано чотири кластери, що не перетинаються, з похибкою $P=0,134$ (рис. 2).

Хворі на ГХ, які були віднесені до 1-го ($n=30$) та 2-го ($n=16$) кластера, статистично значуще відрізнялися за вмістом хемерину в сироватці крові ($P=0,0001$; див. рис. 2). Рівень хемерину в сироватці крові становив 4,61 (4,30; 5,00) нг/мл для 1-го кластера та 6,78 (6,43; 7,64) нг/мл для 2-го кластера. ІМТ у цих кластерах дорівнював відповідно 25,6 (24,0; 27,0) і 27,1 (23,5; 30,5) кг/м², тобто за ІМТ статистично значущої різниці не виявлено. У більшості хворих 3-го кластера ($n=30$) відзначено відносно невисокий рівень хемерину в сироватці крові на тлі великого ІМТ (35,2 (33,5; 40,8) кг/м²), що був статистично значуще більшим, ніж ІМТ у 1-му та 2-му кластерах ($P=0,0001$). Однак з огляду на нерівномірний розподіл хворих за рівнем хемерину в цьому кластері зроблено спробу внутрішньокластерного аналізу. За вмістом хемерину в сироватці крові на рівні 5,8 нг/мл виділено кластери 3а ($n=6$) і 3б ($n=24$), що статистично значуще відрізнялися за частотою ЦД 2-го типу в анамнезі (більшою у хворих кластера 3а – 66,7 проти 8,3 %; $P=0,003$), але не за рівнем глюкози крові. При проведенні міжкластерного аналізу 1-й і 3а

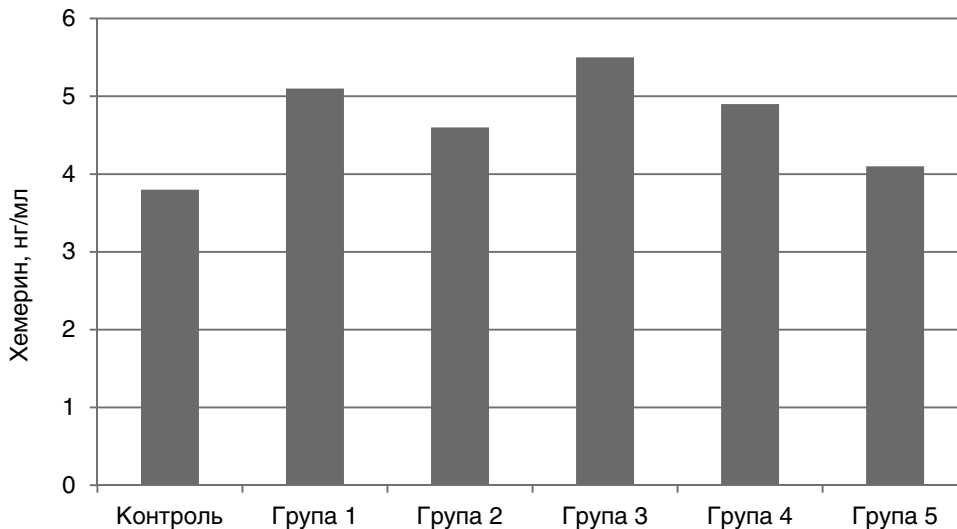


Рис. 1. Вміст хемерину в сироватці крові хворих на ГХ залежно від індексу маси тіла та осіб контрольної групи.

кластери статистично значуще відрізнялися за ІМТ та рівнем хемерину в сироватці крові ($P=0,0001$). Для 1-го та 3б кластерів статистично значущі відмінності відзначено щодо ІМТ ($P=0,00001$) і вмісту глюкози крові: 4,5 (3,85; 5,05) ммоль/л у 1-му кластері та 5,34 (4,52; 6,78) ммоль/л у кластері 3б ($P=0,0005$). Для пацієнтів 4-го кластера ($n=6$) був характерний найвищий вміст хемерину в сироватці крові: 11,24 (9,02; 12,76) нг/мл, що статистично значуще перевищувало цей показник у 1-му, 2-му, 3б кластерах ($P=0,0001$), а також у кластері 3а ($P=0,004$). Цей кластер також статистично значуще відрізнявся за ІМТ: 35,12 (27,0; 37,43) кг/м² від 1-го ($P=0,02$) та 2-го ($P=0,04$) кластерів. Підвищення вмісту хемерину в сироватці крові із супутнім збільшенням ІМТ у цих хворих асоціювалося зі збільшенням концентрації сечовини в крові: 9,36 (8,01; 10,06) ммоль/л, що було статистично значуще вище, ніж у пацієнтів 1-го: 6,82 (5,9; 7,77) ммоль/л ($P=0,02$); 2-го: 6,86 (5,92; 8,47) ммоль/л ($P=0,05$) та 3б кластерів: 6,87 (5,89; 8,11) ммоль/л ($P=0,04$).

Для оцінки порушення функції нирок у пацієнтів також розраховано ШКФ за формулою СКД-ЕРІ для осіб європеїдної раси. Цю формулу визнано як найбільш універсальний і точний метод розрахунку для будь-якої стадії хронічної хвороби нирок у представників всіх рас [10]. ШКФ становила 64,0 (58,0; 76,0) мл/(хв · 1,73 м²) в осіб 1-го кластера; 63,5 (51,5; 81,5) мл/(хв · 1,73 м²) в осіб 2-го кластера; 61,0 (52,0; 71,0) мл/(хв · 1,73 м²) у хворих кластера 3а; 61,5 (55,5; 69) мл/(хв · 1,73 м²) в осіб кластера 3б та 56 (54; 58) мл/(хв · 1,73 м²) в осіб 4-го кластера. Так, хворі 4-го кластера мали статистично значуще нижчу ШКФ порівняно з хворими 1-го кластера, в яких зареєстровано менші значення ІМТ та нижчий рівень хемерину в сироватці крові ($P=0,01$). Статистично значущою за рівнем ШКФ також була різниця між 4-м та кластером 3б, який складався з хворих з порівняно невисоким вмістом хемерину в сироватці крові ($P=0,04$).

Проведено міжкластерний аналіз показників ліпідограми у хворих на ГХ залежно від ІМТ і рівня хемерину в сироватці крові (таблиця).

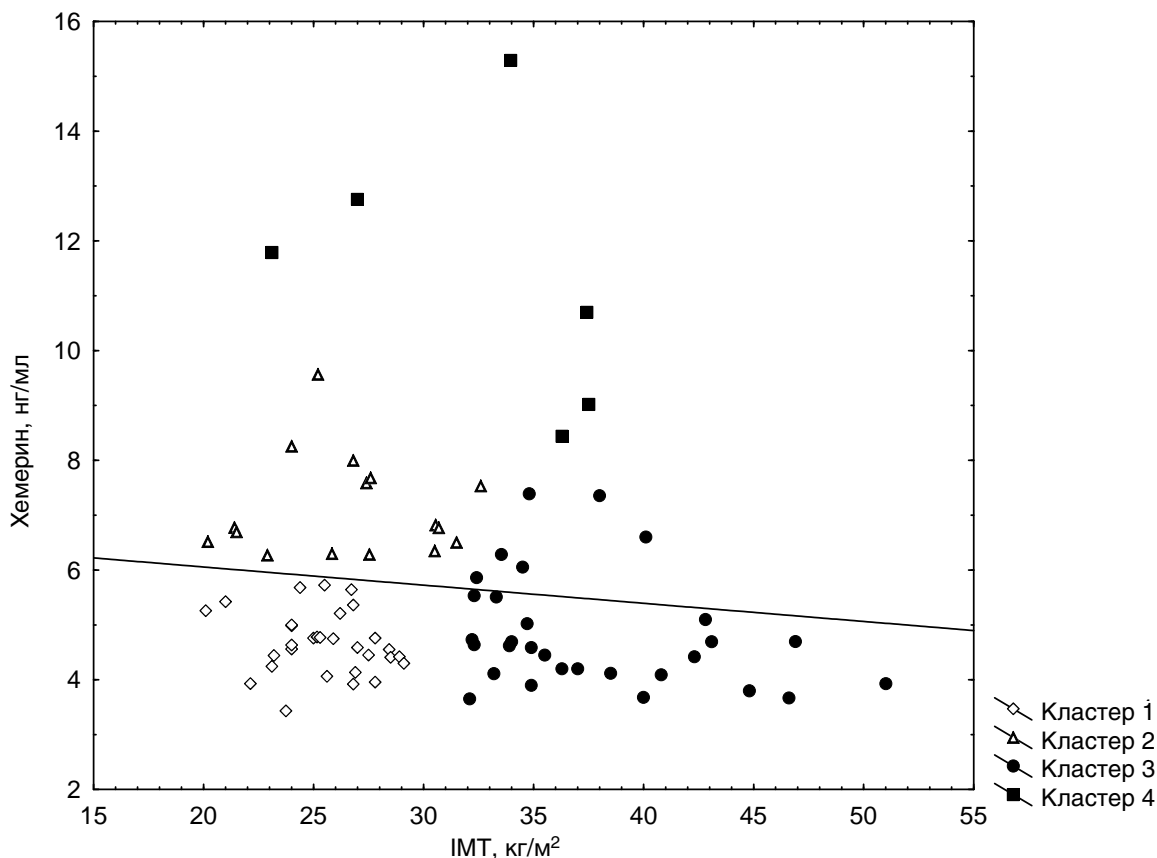


Рис. 2. Розподіл пацієнтів з ГХ на кластери за значеннями індексу маси тіла та вмістом хемерину в сироватці крові.

Таблиця

Показники ліпідного профілю у хворих на ГХ, розподілених на різні кластери залежно від індексу маси тіла та рівня хемерину в сироватці крові

Показник	Норма	Кластер 1 (n=30)	Кластер 2 (n=16)	Кластер 3а (n=6)	Кластер 3б (n=24)	Кластер 4 (n=6)
ЗХС, ммоль/л	< 5 ¹ < 5,2 ²	4,46 (3,88; 5,42)	4,34 (3,97; 4,75)	4,54 (4,08; 4,98)	4,74 (3,97; 5,72)	4,37 (4,17; 5,65)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	> 1,0 ² (чоловіки) > 1,3 ² (жінки)	1,04 (1,00; 1,29)	0,97 (0,94; 1,04) P ₁ =0,01	0,97 (0,94; 1,02) P ₁ =0,03	1,04 (1,02; 1,12) P ₂ =0,006 P ₃ =0,01	0,99 (0,94; 1,02) P ₁ =0,03
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	< 3 ¹ < 2,6 ²	3,01 (2,62; 3,85)	3,00 (2,71; 3,57)	2,88 (2,8; 4,1)	3,19 (2,73; 4,32)	2,96 (2,52; 4,24)
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,2–0,5 ¹	0,28 (0,22; 0,39)	0,26 (0,16; 0,35)	0,42 (0,34; 0,68) P ₁ =0,02 P ₂ =0,01	0,35 (0,26; 0,43)	0,23 (0,15; 0,31)
ТГ, ммоль/л	< 1,7 ²	1,38 (1,11; 1,93)	1,40 (1,14; 1,81)	2,10 (1,7; 3,38) P ₁ =0,02 P ₂ =0,02	1,77 (1,29; 2,12) P ₁ =0,02	1,39 (1,09; 2,18)
КА	< 3 ¹	3,04 (2,56; 3,77)	3,14 (2,9; 3,89)	3,93 (3,33; 4,21) P ₁ =0,04 P ₂ =0,02	3,60 (2,83; 4,37) P ₁ =0,03	3,06 (2,7; 4,87)

Примітка. ¹ Оптимальні рівні згідно з Рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань четвертого перегляду (2007). ² Відповідно до класифікації національної освітньої програми США (Adult Treatment Pannel III, 2001). Рівень статистичної значущості різниці: P₁ – щодо кластера 1; P₂ – щодо кластера 2; P₃ – щодо кластера 3а.

За результатами оцінки показників ліпідного профілю хворих на ГХ вміст ХС ЛПВЩ у крові пацієнтів 1-го кластера був статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів 2-го, 3а та 4-го кластерів. Більш сприятливі значення ХС ЛПВЩ також реєстрували у хворих кластера 3б порівняно з хворими 2-го та 3а кластерів. Пацієнти кластера 3а статистично значуще відрізнялися від пацієнтів 1-го та 2-го кластерів вищими рівнями ТГ, ХС ЛПДНЩ у крові та більшим КА. У хворих кластера 3б вміст ТГ та КА також були статистично значуще вищими, ніж у хворих 1-го кластера.

При проведенні кореляційного аналізу за методом Спірмена виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок (r=0,23) між рівнем хемерину в сироватці крові та КА і середньої сили зворотний кореляційний зв'язок (r=-0,43) між рівнями хемерину в сироватці крові та ХС ЛПВЩ (P=0,05).

Аналіз результатів дослідження виявив такі закономірності: пацієнти, які увійшли в 1-й кластер, мали найнижчі показники хемерину в сироватці крові та ІМТ, що супроводжувалося найсприятливішим типом ліпідного профілю. Найбільш несприятливі зміни ліпідного профілю були асоційовані зі зростанням ІМТ, що спостерігалось в 3-му кластері хворих. Водночас ізольоване підвищення рівня хемерину в сироватці крові у 2-му кластері також було пов'язане з несприятливими змінами метаболізму ліпідів,

виявом чого було зниження середніх концентрацій ХС ЛПВЩ навіть порівняно з пацієнтами з високими ступенями ожиріння.

Підвищення вмісту хемерину в сироватці крові у хворих 3-го кластера асоціювалося з наявністю ЦД 2-го типу. На відміну від цього, збільшення ІМТ при порівнянні біохімічних показників хворих 1-го та 3-го кластерів приводило до появи статистично значущих відмінностей щодо рівня глюкози крові. Хворі на ГХ з ожирінням, в яких рівень хемерину в сироватці крові перевищував 5,8 нг/мл, характеризувалися більшою частотою виявлення ЦД 2-го типу – 37,5 проти 8,3 % (P=0,03), яка досягала 54,5 % у пацієнтів з ІМТ > 32 кг/м². Зазначений факт особливо важливий з огляду на те, що в пацієнтів з рівнями хемерину понад 5,8 нг/мл зареєстровано статистично значуще менші середні значення ІМТ (34,0 (31,5; 37,4) проти 35,9 (33,6; 42,6) кг/м², P=0,041), що асоціювалося з нижчими рівнями глікемії (4,62 (4,09; 5,05) проти 5,48 (4,93; 6,78) ммоль/л (P=0,006)).

Перспективи вивчення і розробки діагностичних критеріїв та моніторингу раних стадій ураження нирок при артеріальній гіпертензії є об'єктом пильного вивчення науковців на сучасному етапі. Можлива роль запальних цитокінів і серед них хемерину в патогенезі деяких нефропатій, зокрема діабетичної та гіпертензивної,

підтверджується низкою клінічних досліджень [2, 6]. Також у кількох роботах аналізують рівень хемерину в сироватці крові у хворих з хронічною хворобою нирок. За даними D. Pfau та співавторів [11], у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі, концентрація хемерину в крові була значно вищою, ніж у осіб з нирковою патологією і ШКФ більше 50 мл/хв. Отримані дані демонструють взаємозв'язок між прогресуванням порушення функції нирок та підвищенням рівня хемерину в сироватці крові. Різниця щодо показника ІМТ в обох групах в цьому дослідженні не була статистично значущою. У дослідженні T. Yamamoto та співавторів [17] доведено, що високий рівень хемерину асоціюється з кращим виживанням хворих, які перебувають на гемодіалізі. При цьому кореляційні зв'язки хемерину з параметрами ліпідного та вуглеводного обміну в умовах вираженої ниркової дисфункції зберігалися. У цьому дослідженні автори також виявили наявність негативного зворотного кореляційного зв'язку між рівнем хемерину та ШКФ ($r = -0,28$, $P = 0,007$).

З огляду на зазначене вище вважаємо, що підвищення рівня сечовини в сироватці крові у хворих з найвищими значеннями концентрації хемерину (4-й кластер), асоційоване зі зниженням ШКФ, можна розцінювати як один із маркерів гіпертензивного ураження нирок.

Таким чином, отримані дані свідчать на користь значної ролі хемерину як біомаркера та патогенетичного чинника при порушеннях ниркової функції на тлі розладів вуглеводного обміну, що зумовлює доцільність проведення подальших досліджень у цьому напрямку.

Уточнення потенційних механізмів впливу хемерину на процеси метаболізму та хронічного запалення в організмі є перспективним напрямком наукових розробок. Подальше вивчення цього питання може пояснити взаємозв'язок між ожирінням і пов'язаними з ним коморбідними захворюваннями, такими як ЦД 2-го типу, атеросклероз, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок.

Висновки

1. Концентрація хемерину в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною і надлишковою масою тіла та різними ступенями ожиріння була статистично значуще вищою, ніж у контрольній групі. Найвищі рівні хемерину

zareєстровано в групах хворих на гіпертонічну хворобу з нормальною масою тіла та ожирінням 1-го ступеня. Виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,34$) між рівнем хемерину в сироватці крові та ступенем ожиріння.

2. Найсприятливішим типом ліпідного профілю характеризувалися пацієнти 1-го кластера з найнижчим рівнем хемерину в сироватці крові та найнижчим індексом маси тіла. Збільшення індексу маси тіла в більшості хворих 3-го кластера супроводжувалося більш несприятливим поєднанням патологічних змін показників ліпідного метаболізму. Виявлено слабкий прямий кореляційний зв'язок ($r = 0,23$) між вмістом хемерину в сироватці крові й коефіцієнтом атерогенності та середньої сили зворотний кореляційний зв'язок ($r = -0,43$) між вмістом хемерину в сироватці крові й рівнем холестерину ліпопротеїнів високої щільності ($P = 0,05$).

3. Вищий рівень хемерину в сироватці крові у хворих кластера 3а асоціювався з наявністю цукрового діабету 2-го типу порівняно з хворими кластера 3б. На відміну від цього, збільшення індексу маси тіла при порівнянні біохімічних показників хворих 1-го та 3б кластерів приводило до появи статистично значущої різниці щодо рівня глюкози в крові.

4. Високі рівні сечовини в сироватці крові у хворих з найвищими значеннями концентрації хемерину (4-й кластер), асоційовані зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації нирок, можуть бути розцінені як один із маркерів гіпертензивного ураження нирок. Отримані дані можуть відобразити ранні стадії гіпертензивного ураження нирок у таких пацієнтів та обумовлюють доцільність проведення додаткових досліджень у цьому напрямку.

Література

1. Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты. – Харьков, 2007. – 226 с.
2. Bonomini M., Pandolfi A. Chemerin in renal dysfunction and cardiovascular disease // *Vascul. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 77. – P. 28–34.
3. Bozaoglu K., Bolton K., McMillan J. et al. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome // *Endocrinology.* – 2007. – Vol. 148. – P. 4687–4694.
4. Dong B., Ji W., Zhang Y. Elevated serum chemerin levels are associated with the presence of coronary artery disease in patients with metabolic syndrome // *Intern Med.* – 2011. – Vol. 50. – P. 1093–1097.
5. Gonçalves N., Falcao-Pires I., Leite-Moreira A.F. Adipokines and their receptors: potential new targets in cardiovascular diseases // *Future Med. Chem.* – 2015. – Vol. 7 (2). – P. 139–157.
6. Huang H., Hu L., Lin J. et al. Effect of fasinopril on chemerin

and VEGF expression in diabetic nephropathy rats // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8 (9). – P. 11470–11474.

7. Jialal I., Devaraj S., Kaur H. et al. Increased chemerin and decreased omentin-1 in both adipose tissue and plasma in nascent metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98. – P. 514–517.

8. John H., Hierer J., Haas O. et al. Quantification of angiotensin-converting-enzyme-mediated degradation of human chemerin 145–154 in plasma by matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight mass spectrometry // *Anal. Biochem.* – 2007. – Vol. 362 (1). – P. 117–125.

9. Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J., Gualillo O. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation // *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* – 2007. – Vol. 3. – P. 716–724.

10. Matsushita K., Mahmoodi B.K., Woodward M. et al. Comparison of Risk Prediction Using the CKD-EPI Equation and the MDRD Study Equation for Estimated Glomerular Filtration Rate // *JAMA.* – 2012. – Vol 307 (18). – P. 1941–1951.

11. Pfau D., Bachmann A., Ossner U. et al. Serum levels of the adipokine chemerin in relation to renal function // *Diabetes Care.* – 2010. – Vol. 33 (1). – P. 171–173.

12. Roh S.-G., Song S.-H., Choi K.-C. et al. Chemerin – a new

adipokine that modulates adipogenesis via its own receptor // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* – 2007. – Vol. 362 (4). – P. 1013–1018.

13. Rourke J.L., Dranse H.J., Sinal C.J. Towards an integrative approach to understanding the role of chemerin in human health and disease // *Obes. Rev.* – 2013. – Vol. 14 (3). – P. 245–262.

14. Ryan W. Grant and Vishwa Deep Dixit. Adipose tissue as an immunological organ // *Obesity (Silver Spring).* – 2015. – Vol. 23 (3). – P. 512–518.

15. Sell H., Laurencikiene J., Taube A. et al. Chemerin is a novel adipocyte-derived factor inducing insulin resistance in primary human skeletal muscle cells // *Diabetes.* – 2009. – Vol 58. – P. 2731–2740.

16. Smitka K., Maresova D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment // *Prague Med Rep.* – 2015. – Vol. 116 (2). – P. 87–111.

17. Yamamoto T., Qureshi A.R., Anderstam B. et al. Clinical importance of an elevated circulating chemerin level in incident dialysis patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2010. – Vol. 25. – P. 4017–4023.

18. Yang M., Yang G., Dong J. et al. Elevated plasma levels of chemerin in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with hypertension // *J. Investig Med.* – 2010. – Vol. 58. – P. 883–886.

Надійшла 29.06.2016 р.

Взаимосвязь уровня хемерина в сыворотке крови и метаболических нарушений у больных гипертонической болезнью

О.Н. Ковалева, Т.В. Ащеулова, С.В. Иванченко, О.В. Гончарь

Харьковский национальный медицинский университет

Цель работы – исследовать взаимосвязь уровня хемерина в сыворотке крови и метаболических нарушений у больных гипертонической болезнью (ГБ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. Обследовано 82 пациента (34 мужчины и 48 женщин в возрасте 38–76 лет) с ГБ, в том числе 39 больных с сопутствующим ожирением. Пациентов разделили на группы в зависимости от ИМТ и на кластеры в зависимости от уровня хемерина в сыворотке крови и ИМТ.

Результаты. Концентрация хемерина во всех группах пациентов с ГБ была достоверно выше, чем в контрольной, независимо от наличия сопутствующего ожирения. Показано, что относительно низкие средние значения уровня хемерина сыворотки крови и индекса массы тела ассоциировались с более благоприятным состоянием липидного обмена; возрастание концентрации хемерина или ИМТ ассоциировалось с достоверным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности с тенденцией к росту коэффициента атерогенности.

Выводы. Показана связь между более высокими уровнями хемерина в сыворотке крови у больных ГБ с сопутствующим ожирением и наличием у таких пациентов сахарного диабета, а также проявлений функционального поражения почек, что обосновывает целесообразность дальнейших исследований в этом направлении.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, ожирение, хемерин, адипоцитокины, метаболические нарушения, дислипидемия.

Relation of chemerin serum levels to metabolic disorders in patients with essential hypertension

О.М. Kovalyova, T.V. Ashcheulova, S.V. Ivanchenko, O.V. Honchar

Kharkiv National Medical University, Ukraine

The aim – to investigate relation of chemerin serum levels to metabolic disorders in hypertensive patients depending on body mass index (BMI).

Material and methods. 82 hypertensive patients (including 39 persons with accompanying obesity) have been observed; chemerin serum levels were evaluated in all patients in addition to standard biochemical methods and anthropometrical measurements.

Results. It was found that chemerin serum levels were significantly higher in all groups of hypertensive patients vs control group, regardless of accompanying obesity. It has been shown that relatively low average levels of serum chemerin and BMI were associated with less pronounced dyslipidemia; increasing chemerin concentration or BMI was associated with significant decrease in high density lipoproteins levels with a tendency to increase of atherogenic index. The relation between higher serum chemerin levels in hypertensive patients to accompanying obesity and diabetes mellitus and decreased kidney function has been revealed.

Conclusion. These data suppose chemerin involvement in pathogenesis of metabolic disorders in hypertensive patients with accompanying obesity.

Key words: essential hypertension, obesity, chemerin, adipocytokines, metabolic disorders, dyslipidemia.

УДК 616.13/.14+616.131-008.331.1-06

Кардиопульмональные изменения при васкулите Шенлайна – Геноха

Т.Б. Бевзенко¹, И.Ю. Головач², М.В. Ермолаева³, Л.В. Седа³, О.В. Синяченко³

¹ ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины»
Государственного управления делами, Киев

² Клиническая больница «Феофания», Киев

³ Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Лиман

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: васкулит геморрагический, сердце, легкие

Геморрагический васкулит Шенлайна – Геноха (ВШГ) – наиболее частый вариант иммунокомплексного микрососудистого системного ангиита, а численность таких пациентов во многих регионах земного шара ежегодно растет [9, 10]. К висцеральным проявлениям ВШГ относят поражения систем кровообращения и дыхания [4, 7], причем характер таких изменений изучен недостаточно [8].

Патогенез кардиореспираторных нарушений при ВШГ остается малоизвестным, но определенное значение отводится эндотелиальной дисфункции сосудов [2, 11], которая у этих пациентов сопровождается нарушениями адсорбционно-реологических свойств крови (АРСК) с высокой объемной вязкостью (ОВ) плазмы [4]. Как известно, вязкоэластичность (ВЭ) сыворотки оказывает влияние на состояние эндотелиального сосудистого гликокаликса, а нарушения вискозных и упругих свойств крови сочетаются с изменениями эластичных (упругих) характеристик сосудистой стенки [1]. Существуют связи жесткости сосудов при системных васкулитах с параметрами межфазной адсорбционной активности крови, в частности, с равновесным поверхностным натяжением (ПН) [6]. При ВШГ констатируют взаимосвязь повышения в крови уровней иммуноглобулина А и антиэндотелиальных антител [5]. В целом, роль эндотелиальной дисфункции сосудов в развитии сердечно-сосудистой патологии при ВШГ пока вызывает много спорных вопросов [3].

Цель работы – оценить частоту поражений сердца и легких у больных васкулитом Шенлайна – Геноха, исследовать взаимосвязь характера кардиопульмональных изменений с другими признаками течения заболевания, определить патогенетическую значимость изменений адсорбционно-реологических свойств крови и эндотелиальной функции сосудов.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 144 больных ВШГ (56 % мужчин и 44 % женщин) в возрасте 14–65 лет (в среднем $(26,0 \pm 0,8)$ года). Длительность заболевания составила $(9,0 \pm 0,8)$ года. Острое течение ВШГ имело место в 24 % наблюдений, 2-я и 3-я степень активности патологического процесса констатированы у 68 % больных. Антитела к протеиназе-3 обнаружены в 67 % случаев, а к миелопероксидазе – в 2 %, гипериммуноглобулинемия установлена в 85 % случаев. Среднее артериальное давление (АД) у обследованных составило $(106,0 \pm 1,7)$ мм рт. ст., периферическое сосудистое сопротивление (ПСС) – $(258,9 \pm 7,8)$ кПа · с⁻¹ · л⁻¹.

Электрокардиографическое исследование проводили на аппаратах «МІДАК-ЕК1Т» (Украина) и Bioset-8000 (Германия), холтеровское мониторирование – на аппарате «Кардиотехника-04-08» (Россия), трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию выполняли при помощи En-

visor-C-Philips (Нидерланды) и HD-11-XE-Philips (Нидерланды), ультразвуковое исследование сосудов – Aplia-XG-Toshiba (Япония), спирографию – Master-Scope-Jaeger (Германия), исследование альвеолярно-капиллярной мембраны – Master-Screen-Body-Jaeger (Германия), рентгенологическое исследование органов грудной полости – Multix-Compact-Siemens (Германия). У части обследованных проведены компьютерная (Somazom-Emotion-6-Siemens, Германия) и магнитно-резонансная визуализация легких (Gygoscan-Intera-Philips, Нидерланды).

Изучали показатели конечнодиастолического (КДО) и конечносистолического (КСО) объемов левого желудочка (ЛЖ) сердца, толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ) и массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ), диаметр аорты и левого предсердия, конечнодиастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ), фракцию выброса ЛЖ (ФВЛЖ), систолическое давление в легочной артерии (СДЛА) и его соотношение с средним АД, уровень легочного сосудистого сопротивления (ЛСС), объем форсированного выдоха за первую секунду и жизненной емкости легких, показатель диффузионной способности легких (ДСЛ). Для оценки лабораторных параметров использовали анализаторы BS-200 (Китай) и Olympus-AU640 (Япония), компьютерные тензиореометры MPT2-Lauda (Германия), ADSA-Toronto (Германия–Канада) и PAT2-Sinterface (Германия), ридер PR2100-Sanofi diagnostic pasteur (Франция), иммуноблот Euroline-Euroimmun (Германия).

Статистическую обработку полученных результатов исследований провели с помощью компьютерного вариационного, непараметрического, корреляционного, регрессионного, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы Microsoft Excel и Statistica-Stat-Soft, США). Оценивали средние значения (M), их стандартную ошибку, стандартное отклонение (SD), коэффициенты корреляции, критерии дисперсии, множественной регрессии, Стьюдента, Уилкоксона – Рао, Макнемара – Фишера и статистическую значимость различий показателей.

Результаты и их обсуждение

Изменения функции сердца обнаружены у 31 % пациентов с ВШГ. Нарушения возбудимости миокарда диагностированы у 10 % обследо-

ванных, электрической проводимости сердца – у 23 %, поражение клапанного аппарата – у 20 %, изменения размеров камер сердца – у 18 %, наличие систолической дисфункции ЛЖ – у 7 %, диастолической – у 15 %. Манифестная пневмопатия в виде интерстициального пневмонита, фиброзирующего альвеолита и обструктивного бронхита диагностирована у 5 % больных ВШГ. Как показывает однофакторный дисперсионный анализ, СДЛА и ДСЛ оказывают влияние на интегральную тяжесть внелегочных признаков ВШГ, а наличие пневмопатии относится к факторам риска развития патологии сердца.

Повышение среднего АД сопровождается статистически значимым увеличением показателей КДО ЛЖ и ММЛЖ, размера аорты и ФВЛЖ, СДЛА при уменьшении отношений СДЛА/среднее АД и ЛСС/ПСС. Артериальную гипертензию вдвое чаще регистрируют при наличии нарушений проводимости, в 3,4 раза – в случае клапанной патологии, в 5,7 раза – у больных с увеличением размеров камер сердца, в 16,1 раза – с диастолической дисфункцией ЛЖ (различия статистически значимы). На уровень среднего АД оказывают дисперсионное влияние нарушения возбудимости миокарда, изменения клапанного аппарата сердца и размеров его камер, причем со степенью фиброзного повреждения клапанов существует обратная регрессионная зависимость. На уровень среднего АД влияют такие кардиореспираторные показатели, как КДО ЛЖ, ММЛЖ, размеры аорты, СДЛА и ЛСС/ПСС. От параметров среднего АД прямо зависят значения СДЛА.

У больных ВШГ показатели ОБ составляют $(1,6 \pm 0,04)$ мПа·с, поверхностной вязкости (ПВ) – $(12,50 \pm 0,21)$ мН/м, поверхностной упругости (ПУ) – $(42,00 \pm 0,67)$ мН/м, модуля ВЭ – $(19,00 \pm 0,49)$ мН/м, поверхностной релаксации (ПР) – $(98,40 \pm 2,93)$ с, ПН – $(45,90 \pm 0,62)$ мН/м, сурфактантной межфазной активности (МА) – $(64,1 \pm 1,0)$ %, угла наклона (УН) – $(15,60 \pm 0,52)$ мН · м · с^{1/2}, и фазового угла (ФУ) тензиореограмм – $(210,20 \pm 6,88)$ мН · м · с^{1/2}. По сравнению со здоровыми лицами наблюдается статистически значимое повышение параметров ОБ – на 23 %, ПН – на 8 %, МА – на 10 %, ФУ – на 46 % при уменьшении показателей ПВ – на 19 %, ВЭ – на 20 %, ПР – на 14 % и УН – на 12 % (рис. 1). Частота отклонений отдельных показате-

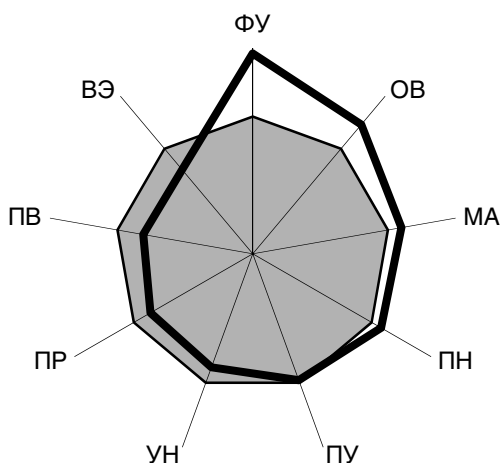


Рис. 1. Отличия отдельных показателей АРСК у больных ВШГ от аналогичных у здоровых лиц (приняты за 100 %).

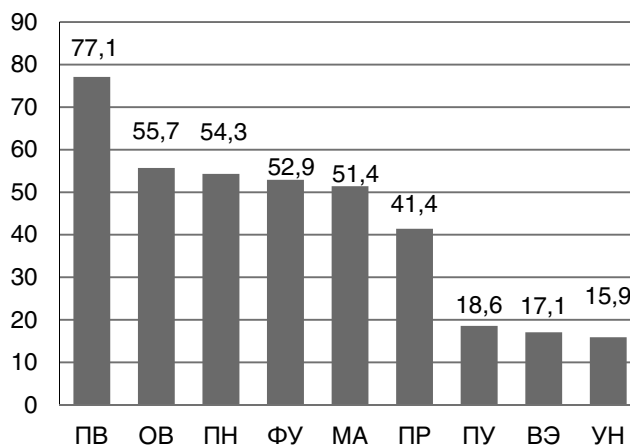


Рис. 2. Частота (%) отклонений отдельных показателей АРСК при ВШГ от аналогичных у здоровых лиц.

телей АРСК при ВШГ от аналогичных у здоровых лиц представлена на рис. 2. Таким образом, только показатель ПУ не отличается от аналогичного у больных ВШГ и здоровых лиц.

Как показывает многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона – Рао, на интегральное состояние АРСК при ВШГ влияют степень активности заболевания и тяжесть его течения. Анализ ANOVA/MANOVA свидетельствует о статистически значимом воздействии на физико-химические свойства сыворотки крови поражений сердца, в частности на изменения размеров его камер. Анализ ANOVA демонстрирует тесную связь УН с выраженностью изменений легких. Анализ множественной регрессии позволил

установить прямые зависимости интегрального состояния АРСК от значений среднего АД, при этом не выявлено каких бы то ни было статистически значимых различий отдельных показателей у больных ВШГ с нормальным и повышенным средним АД. На рис. 3 и 4 представлены тензиореограммы пациентов при наличии и отсутствии кардиопульмональных изменений.

Следующим этапом нашей работы были сопоставления АРСК с показателями эндотелиальной функции сосудов. Оказалось, что с концентрацией в крови эндотелина-1 существуют статистически значимые корреляции уровнем ОВ, ПР, ПН, МА и ФУ. Кроме того, ОВ прямо коррелирует с содержанием нитритов (NO₂) и

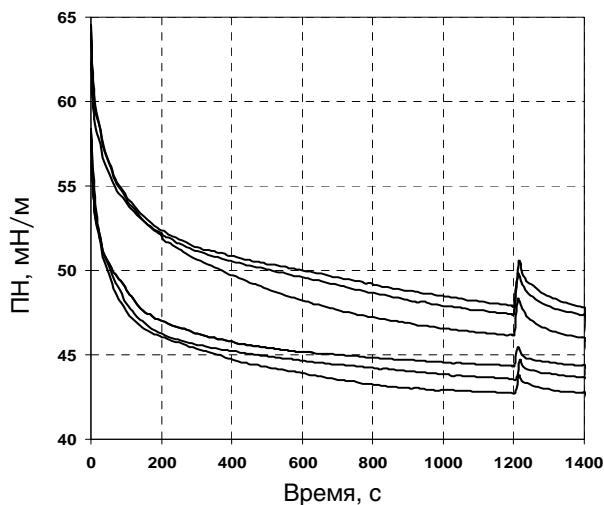


Рис. 3. Тензиореограммы крови больных ВШГ без кардиомиопатии (верхние три) и при поражении сердца (нижние три). Аппарат PAT2-Sinterface (Германия).

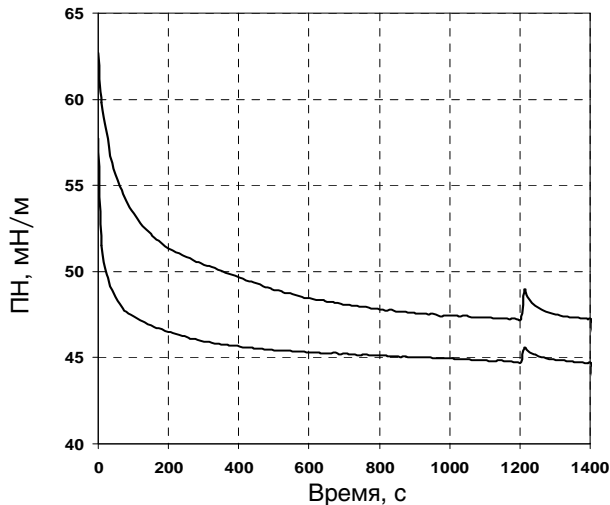


Рис. 4. Тензиореограммы крови больного ВШГ без поражения легких (верхняя) и с пневмопатией (нижняя). Аппарат PAT2-Sinterface (Германия).

обратно – с уровнем простаглицлина (простаглицдина I₂), значения нитритемии разнонаправленно соотносятся с показателями ПР и ФУ, циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) – с ФУ, ПН и МА. При этом, показатели ПН статистически значимо влияют на концентрацию в крови цГМФ. Кроме этого, содержание простаглицлина зависит от состояния ПВ, уровень эндотелина-1 – от ПР и ОВ.

У больных ВШГ уровень эндотелина-1 составляет (7,00±0,14) пг/мл, тромбосана А₂ – (20,90±1,04) нг/мл, гомоцистеина – (15,80±0,59) мкмоль/л, простаглицлина – (35,40±1,18) нг/мл, NO₂ – (4,80±0,05) мкмоль/л, цГМФ – (13,30±0,41) пмоль/мл. По сравнению со здоровыми лицами, наблюдается статистически значимое повышение уровня эндотелина-1 на 75 %, тромбосана А₂ – в 2,7 раза, гомоцистеина – на 70 % и цГМФ – на 20 % при уменьшении на 52 % содержания простаглицлина и на 6 % NO₂ (рис. 5). Частота отклонений показателей эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ от аналогичных значений у здоровых лиц представлена на рис. 6.

Интегральная тяжесть поражения кардиореспираторной системы при ВШГ мало воздействует на состояние эндотелиальной функции сосудов. Вместе с тем, как свидетельствует многофакторный дисперсионный анализ Уилкоксона – Рао, существует статистически значимая связь эндотелиальной функции сосудов с

поражением клапанного аппарата сердца и ФВЛЖ, а по данным анализа множественной регрессии, имеет место прямая зависимость эндотелиальной дисфункции сосудов от показателей КДО ЛЖ, КСО ЛЖ, ТЗСЛЖ, ММЛЖ, размеров левого предсердия, КДР ПЖ, ФВЛЖ, ЛСС и ДСЛ. По результатам выполненного анализа ANOVA установлено, что содержание в крови эндотелина-1 влияет на показатели КДР ПЖ, ФВЛЖ и СДЛА, тромбосана А₂ – на размеры левого предсердия, гомоцистеина – на показатели ЛСС и ДСЛ.

Выводы

1. Поражение сердца наблюдается у 31 % больных васкулитом Шенлайна – Геноха, а поражение легких – у 5 %. Поражение проявляется в виде нарушений возбудимости миокарда, электрической проводимости сердца, изменений клапанного аппарата и размеров камер сердца, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, интерстициального пневмонита, фиброзирующего альвеолита и обструктивного бронхита с развитием легочной гипертензии, повышением легочного сосудистого сопротивления, ухудшением вентиляционной и диффузионной способности легких, показатели которых взаимосвязаны между собой и со средним артериальным давлением.

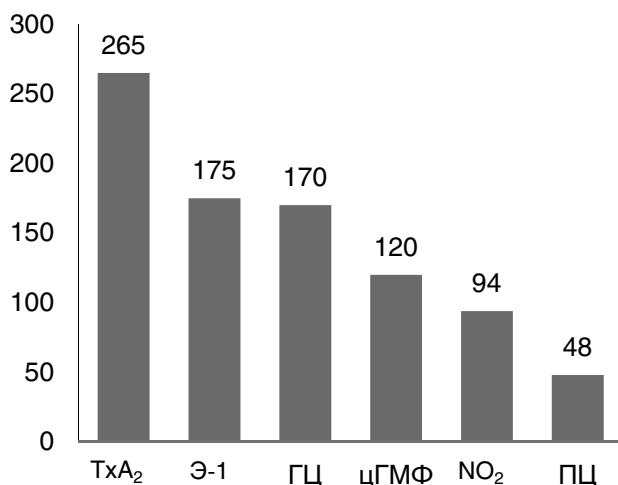


Рис. 5. Различия параметров эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ по сравнению с таковыми у здоровых лиц (принятыми за 100 %). ТхА₂ – тромбосан А₂; Э-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; ПЦ – простаглицлин.

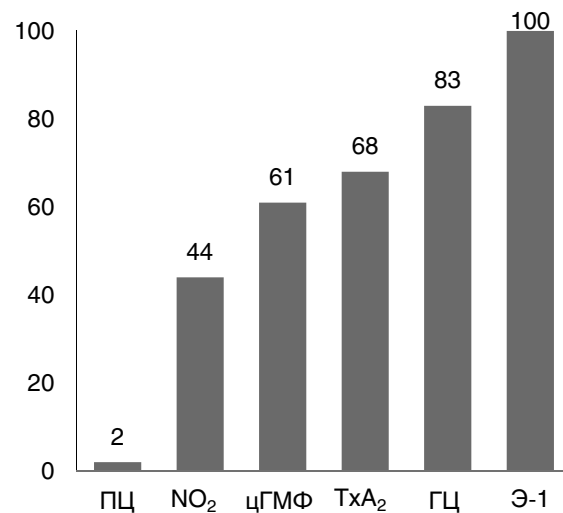


Рис. 6. Частота (%) отклонений показателей эндотелиальной функции сосудов у больных ВШГ от аналогичных значений у здоровых лиц. ТхА₂ – тромбосан А₂; Э-1 – эндотелин-1; ГЦ – гомоцистеин; ПЦ – простаглицлин.

2. Васкуліт Шенлайна – Геноха супроводжується змінами адсорбційно-реологічних властивостей крові і ендотеліальної функції судин, які проявляються підвищенням показників об'ємної в'язкості, поверхневого натяження, сурфактантної межфазної активності, фазового угла, рівней ендотеліна-1, тромбоксана А₂, гомоцистеїна і циклічного гуанозинмонофосфата при зменшенні показників поверхневої в'язкості, в'язкоеластичності, поверхневої релаксації, угла нахилу, вмісту простагліцину і нітритів.

3. Зміни адсорбційно-реологічних властивостей крові беруть участь в процесах збільшення в розмірах міокарда і камер серця, а ендотеліальна дисфункція судин, крім того, визначає стан скоротливої здатності лівого шлуночка, тиск в малому колі кровообігу, параметри легочного судинного опору і дифузійної здатності легень.

Література

1. Balocco S., Basset O., Courbebaisse G., Boni E. Estimation of the viscoelastic properties of vessel walls using a computational

model and Doppler ultrasound // *Phys. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3557–3575.

2. Biasucci L.M., Cardillo M.T. Biomarkers of inflammation and endothelial function: the holy grail of experimental and clinical medicine? // *Vascul. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 56, N 1–2. – P. 26–28.

3. Bo Y., Yuan L.P., Zhang J.J. Total flavonoids of *Bidens bipinnata* L. a traditional Chinese medicine inhibits the production of inflammatory cytokines of vessel endothelial cells stimulated by sera from Henoch-Schönlein purpura patients // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2012. – Vol. 64, N 6. – P. 882–887.

4. Byun J.W., Song H.J., Kim L. et al. Predictive factors of relapse in adult with Henoch-Schönlein purpura // *Am. J. Dermatopathol.* – 2012. – Vol. 34, N 2. – P. 139–144.

5. Chen T., Jia R.Z., Guo Z.P. et al. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schönlein purpura // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 27, N 7. – P. 85–87.

6. Martin E.M., Duck F.A., Ellis R.E., Winlove C.P. Ultrasound-induced contraction of the carotid artery in vitro // *Ultrasound. Med. Biol.* – 2010. – Vol. 36, N 1. – P. 166–172.

7. Pengpis P., Intrakao S., Khositseth S. Henoch-Schönlein purpura in Thai children: a report from single center // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2011. – Vol. 94 (Suppl. 7). – P. 38–46.

8. Penny K., Fleming M., Kazmierczak D., Thomas A. An epidemiological study of Henoch-Schönlein purpura // *Paediatr. Nurs.* – 2010. – Vol. 22, N 10. – P. 30–35.

9. Piram M., Mahr A. Epidemiology of immunoglobulin A vasculitis (Henoch-Schönlein): current state of knowledge // *Curr. Opin. Rheumatol.* – 2013. – Vol. 11, N 1. – P. 75–77.

10. Singh S., Aulakh R. Kawasaki disease and Henoch Schonlein purpura: changing trends at a tertiary care hospital in north India (1993–2008) // *Rheumatol. Int.* – 2010. – Vol. 30, N 6. – P. 771–774.

11. Stillman I.E., Karumanchi S.A. Vasculitis is an antiangiogenic state // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2012. – Vol. 23, N 1. – P. 8–10.

Надійшла 21.09.2015 р.

Кардіопульмональні зміни при васкуліті Шенлайна – Геноха

Т.Б. Бевзенко¹, І.Ю. Головач², М.В. Єрмолаєва³, Л.В. Седа³, О.В. Синяченко³

¹ ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

² Клінічна лікарня «Феофанія», Київ

³ Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Лиман

Мета роботи – оцінити частоту уражень серця і легень у хворих на васкуліт Шенлайна – Геноха, дослідити взаємозв'язок характеру кардіопульмональних змін з іншими ознаками перебігу захворювання, визначити патогенетичну значущість змін адсорбційно-реологічних властивостей крові та ендотеліальної функції судин. **Матеріал і методи.** Обстежено 144 хворих (56 % чоловіків і 44 % жінок) віком 14–65 років. Виконували електрокардіографію, холтеровське моніторування, ангіосонографію, спірографію, оцінку стану альвеолярно-капілярної мембрани, рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, комп'ютерну та магнітно-резонансну візуалізацію легень.

Результати. Ураження серця спостерігається у 31 % хворих на васкуліт Шенлайна – Геноха, а легень – у 5 %. Воно виявляється порушеннями збудливості міокарда, електричної провідності серця, змінами клапанного апарату й розмірів камер серця, виникненням систолічної й діастолічної дисфункції лівого шлуночка, інтерстиціального пневмоніту, фіброзного альвеоліту та обструктивного бронхіту із розвитком гіпертензії в малому колі кровообігу, підвищенням легеневого судинного опору, погіршенням вентиляційної і дифузійної здатності легень.

Висновки. Кардіальні та пульмональні зміни між собою взаємопов'язані, а в їх патогенезі беруть участь порушення в'язких, еластичних, поверхнево-активних і релаксаційних властивостей крові, співвідношення ендотеліальних вазоконстрикторів та вазодилататорів.

Ключові слова: васкуліт геморагічний, серце, легені.

Cardiopulmonary changes in Henoch – Schonlein purpura

T.B. Bevzenko¹, I.Yu. Golovach², M.V. Iermolaieva³, L.V. Sedaya³, O.V. Syniachenko³

¹ *State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine»
State Government Affairs, Kyiv, Ukraine*

² *Clinical Hospital «Theophany», Kyiv, Ukraine*

³ *M. Gorky Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine*

The aim – to investigate cardiopulmonary changes in Henoch – Schonlein purpura and to determine the pathogenetic value of the adsorption-rheological properties of blood and endothelial function of vessels.

Material and methods. The study included 144 patients (56 % men and 44 % women), age from 14 to 65 years. ECG and echocardiography, Holter monitoring, angiosonography, spirometry, assessment of the alveolar-capillary membrane, X-ray examination of the chest cavity, computer and magnetic resonance imaging of the lungs were performed.

Results. Cardiac involvement is observed in 31 %, and pulmonary – in 5 % of patients, among them cardiac arrhythmias and conduction disorders, changes of the valvular apparatus and size of chambers, systolic and diastolic left ventricular dysfunction, interstitial pneumonitis, fibrosing alveolitis, obstructive bronchitis with pulmonary hypertension, increased pulmonary vascular resistance, deterioration of ventilation and lung diffusion capacity.

Conclusions. Cardiac and pulmonary changes are interrelated with each other, and violations of viscous, elastic, surfactants and relaxation properties of blood, the ratio of endothelium-dependent vasoconstrictors and vasodilators are involved in their pathogenesis.

Key words: hemorrhagic vasculitis, heart, lungs.

УДК 616.127-089.819.5

Синдром no-reflow при проведенні перкутанної реперфузії міокарда як наслідок пізньої госпіталізації

М.Ю. Дяченко¹, Д.І. Онофрейчук¹, М.Ю. Соколов²¹ Шведсько-український медичний центр Angelholm, Чернівці² Чернівецький обласний клінічний кардіологічний диспансер³ ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: феномен no-reflow, гострий інфаркт міокарда, первинні перкутанні коронарні втручання, реперфузійна терапія

Сучасна кардіологія – одна з галузей медицини, що найбільш динамічно розвиваються. Найсучасніші технології, досягнення сучасної фармакології намагаються впровадити, перш за все, при лікуванні саме серцево-судинних захворювань. Це пов'язано з тим, що найбільші «втрасти» медицина несе у боротьбі із серцево-судинними захворюваннями. І до найскладніших для профілактики і лікування хвороб належить ішемічна хвороба серця (ІХС). Найчастіша причина смерті у світі – це смерть від ІХС. Понад 7 400 000 осіб щорічно помирають від ІХС, що становить 13,2 % від усіх смертей, кожен шостий чоловік і кожна сьома жінка помирають від цього захворювання в Європі. Основний наслідок загострення захворювання – це виникнення гострого коронарного синдрому (ГКС). Найбільш уразливі пацієнти із симптомами ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST (STEMI). На теперішній час завершено роботу над уніфікованими клінічними протоколами медичної допомоги (УКПМД) пацієнтам з ІХС. У робочих групах брали участь десятки експертів-кардіологів, сімейних лікарів та ін. Детально розроблені й затверджені такі документи: УКПМД пацієнтам зі STEMI – наказ МОЗ України від 04.07.2014 р. № 455 (рис. 1), УКПМД пацієнтам з ГКС без елевації сегмента ST (NSTEMI) – наказ МОЗ України від 03.03.2016 р. № 164, УКПМД пацієнтам зі стабільною стено-

кардією – наказ МОЗ України від 02.03.2016 р. № 152.

Розроблення стандартів терапії ГКС і впровадження в клінічну практику кардіологів України сучасних методик реперфузійної терапії сприяють збільшенню кількості пацієнтів із перкутаними втручаннями в період гострого інфаркту міокарда [1–3].

Жорстка регламентація реперфузійної терапії в пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST за часом проведення, описана в національних клінічних протоколах і Європейських рекомендаціях, пояснюється тими патофізіологічними процесами, які відбуваються в судинному руслі та міокарді під час гострої ішемії. Сукупність біохімічних процесів, ангіографічних і клінічних ознак, які свідчать про пізнє проведення реперфузійної терапії, має назву синдром no-reflow.

Патофізіологія синдрому no-reflow

Феномен no-reflow – неспецифічний для вінцевих судин, він може спостерігатися на рівні будь-яких інших органів і тканин, зокрема в системі кровопостачання головного мозку. Сам термін no-reflow запропонували вчені, які вивчали особливості відновлення кровопостачання мозку після церебральної ішемії [4] ще в 1967–1968 рр. Вивчення феномена почалося в кінці 1960-х – початку 1970-х рр., коли він був

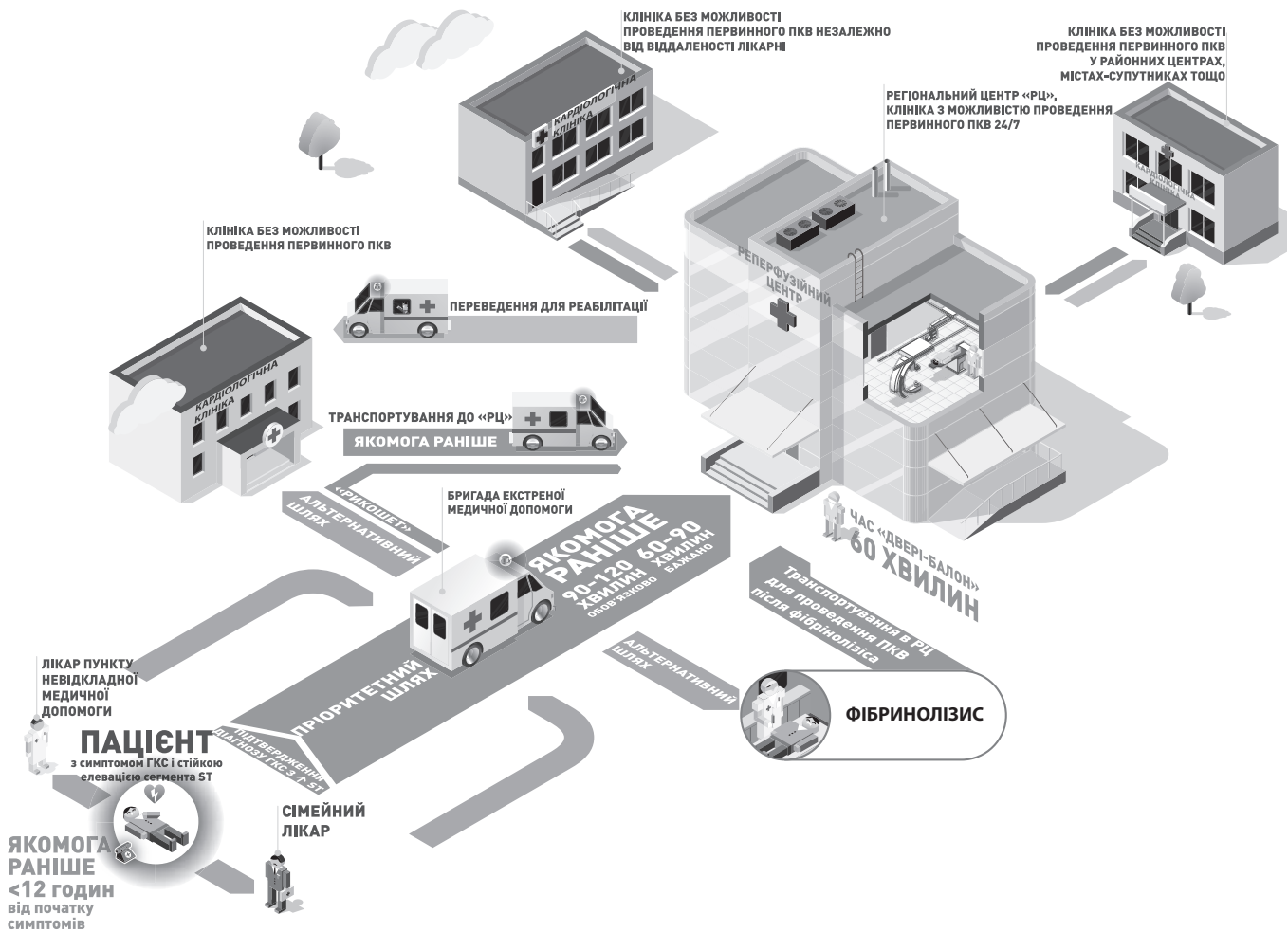


Рис. 1. Скорочена схема УКПМД пацієнтам зі STEMI (наказ МОЗ України від 04.07.2014 р. № 455).

описаний у різних експериментальних дослідженнях для головного мозку, нирок, шкіри, а пізніше й міокарда [11].

Проте, незважаючи на більше ніж 50-річну історію дослідних робіт, присвячених цій проблемі, на сьогодні патофізіологію феномена no-reflow вивчено недостатньо. Очевидно, вона має мультифакторну природу і не може бути описана за допомогою одного механізму. Основна причина no-reflow – пошкодження судин мікроциркуляторного русла – як структурного, так і функціонального характеру. Порушення мікроциркуляції можуть бути обумовлені низкою патологічних процесів, пов'язаних з ішемією при ГКС з елевацією сегмента ST, – ендотеліальною дисфункцією в артеріолах і капілярах, перикапілярним набряком тканин, мікроемболізацією атероматозними і тромботичними масами, запальною реакцією у відповідь на

ішемію (вільнорадикальне пошкодження, активація каскаду прозапальних медіаторів, локальна гіперкоагуляція), функціональними порушеннями автономної вегетативної нервової системи серця (судинний спазм, дилатація, шунтування крові).

Феномен no-reflow складно відокремити від реперфузійного пошкодження міокарда, оскільки перфузія тканин зазвичай частково все-таки відновлюється, але у зв'язку із запальними, набряклими, гіперкоагуляційними та іншими змінами вона має неадекватний характер, і у низці випадків розвивається класичне реперфузійне пошкодження («оглушення» міокарда, реперфузійні аритмії тощо). Тому багато авторів відносять no-reflow до форм реперфузійного пошкодження міокарда, хоча патофізіологічно це просто відсутність адекватної реперфузії на рівні тканин [5–7, 8–13, 17, 19].

Настанови Європейського товариства кардіологів з ведення хворих з інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST [15] рекомендують орієнтуватися на ангиографічні градації ступеня відновлення коронарного кровотоку (TIMI, від англ. thrombolysis in myocardial infarction – ангиографічні градації ступеня відновлення коронарного кровотоку [14]) і перфузії міокарда (MBG, від англ. myocardial blush grade – ступінь перфузії міокарда):

– TIMI-0 (відсутність кровотоку) – відсутність антероградного надходження контрастної речовини дистальніше від місця оклюзії;

– TIMI-1 (мінімальний кровотік) – контраст надходить дистальніше від місця оклюзії, але в невеликих кількостях, і не може повністю заповнити дистальний сегмент інфарктзалежної артерії;

– TIMI-2 (неповне відновлення кровотоку) – контраст надходить дистальніше від місця оклюзії і заповнює дистальний сегмент інфарктзалежної артерії, але і його заповнення, і звільнення від контрасту відбувається повільніше, ніж у проксимальному сегменті (щодо місця оклюзії);

– TIMI-3 – (повне відновлення кровотоку) – нормальний антеградний кровотік дистальніше від місця оклюзії;

– MBG-0 – відсутність перфузії міокарда;

– MBG-1 – перфузія реєструється під час введення контрасту, але негайно зникає після вимивання контрасту зі стовбура вінцевої артерії;

– MBG-2 – перфузія реєструється під час введення контрасту і протягом 3 серцевих скорочень після вимивання контрасту зі стовбура вінцевої артерії, але встигає зникнути до нового введення контрастної речовини;

– MBG-3 – перфузія відзначається протягом досить тривалого періоду часу і не встигає повністю зникнути до нового введення контрастної речовини.

Феномен no-reflow можна діагностувати при недостатній міокардальній перфузії (MBG 0-3) на тлі повністю відновленого кровотоку (TIMI-3) [18]. Про неефективну реперфузію також свідчить зниження сегмента ST протягом 4 год після реваскуляризації менш ніж на 70 %, хоча, спираючись тільки на клінічні й електрокардіографічні дані, не можна зробити точних висновків про те, що стало причиною цього – неуспішна реваскуляризація (TIMI-0-2) або феномен no-reflow [15]. Для більш точної діагностики no-reflow можна використовувати різні методи візуалізації міо-

карда (такі як сцинтиграфія, контрастна ехокардіографія, магнітно-резонансна візуалізація з контрастуванням, позитронно-емісійна томографія та ін.). Однак для рутинної практики ці методи поки недоступні. У реальній клінічній практиці використовується аналіз ангиограм, ступінь і швидкість резолюції ЕКГ, стандартне ультразвукове дослідження серця. Незважаючи на простоту, аналіз ангиограм, динаміка ЕКГ і результати ехокардіографії в період госпіталізації забезпечують кардіологу достатню кількість інформації для оцінки стану міокарда та ефективності перкутанної реперфузійної терапії. Найбільш показово клінічні вияви і розвиток синдрому no-reflow можна розглянути на прикладі такого клінічного випадку.

Клінічний випадок

У клініку Чернівецького кардіологічного диспансеру госпіталізовано молоду жінку, 1989 року народження (26 років), із симптомами ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST.

При госпіталізації (01.08.2016 р.) скарги на задишку, загальну слабкість, болі за грудниною, які віддають у ліве плече. Болі за грудниною виникли 01.08.2016 р. близько 8:00. Хвора звернулася по допомогу до лікаря поліклініки за місцем проживання близько 13:30 того ж дня. Після запису ЕКГ санітарним транспортом доставлена в ОККД. З анамнезу: у квітні 2015 р. відзначала короточасні больові відчуття за грудниною, ЕКГ без особливостей (за даними обстеження 2015 р.). У червні 2016 р. (два місяці до кардіальної події) після психоемоційного стресу виникли болі за грудниною, що тривали близько 30 хв, проведено обстеження (ехокардіографія: пролапс мітрального клапана).

Об'єктивно на момент огляду: загальний стан тяжкий. Маса тіла 45 кг, зріст 162 см. Монголоїдний тип обличчя. Четвертий день mensis. Свідомість збережена, ясна. Частота скорочень серця (ЧСС) 100 за 1 хв, пульс ритмічний, артеріальний тиск 120/80 мм рт. ст. Тони серця ослаблені. Аускультативно над поверхнею легень везикулярне дихання. Живіт м'який, безболісний, печінка не збільшена, селезінка не пальпується, синдром Пастернацького негативний з обох боків.

При огляді пацієнтки визначається синдром розщеплення твердого верхнього піднебіння (синдром П'єра – Робена), у зв'язку з цим порушення артикуляції та ознаки затримки в розвитку.

Важливо відзначити, що вади розвитку, пов'язані з подібними генетичними аномаліями, можуть бути пов'язані із зовнішньо менш помітними, але функціонально дуже важливими генетичними поломками. У цих пацієнтів можливий дисбаланс в окисно-відновному метаболізмі, і як результат – слабка адаптація до реперфузійних пошкоджень тканини, зокрема патологічні зміни функції мітохондрій, які можуть сприяти ушкодженню клітини під час реперфузійних процедур [16].

Важливою особливістю клінічного випадку є вік пацієнтки – 26 років. Поєднання в одному випадку таких характеристик, як молодий вік, відсутність дисгормональних змін, внутрішньокоронарний пристінковий тромб і клінічна картина гострого інфаркту міокарда, рідко трапляється в клінічній практиці кардіолога.

ЕКГ (01.08.2016 р. 15:10), вихідна: ритм синусовий, з ЧСС 103 за 1 хв. Елевація сегмента ST до 10 мм, QS у відведеннях V2–V5. Елевація сегмента ST у відведеннях I, AVL, V6 (рис. 2).

Враховуючи клінічну картину, зміни ЕКГ, характерні для ГКС з елевацією сегмента ST, незважаючи на вік пацієнтки (26 років), стать (жіноча), вирішено провести ургентну коронарорентрикулографію (КВГ), з можливим стентуванням.

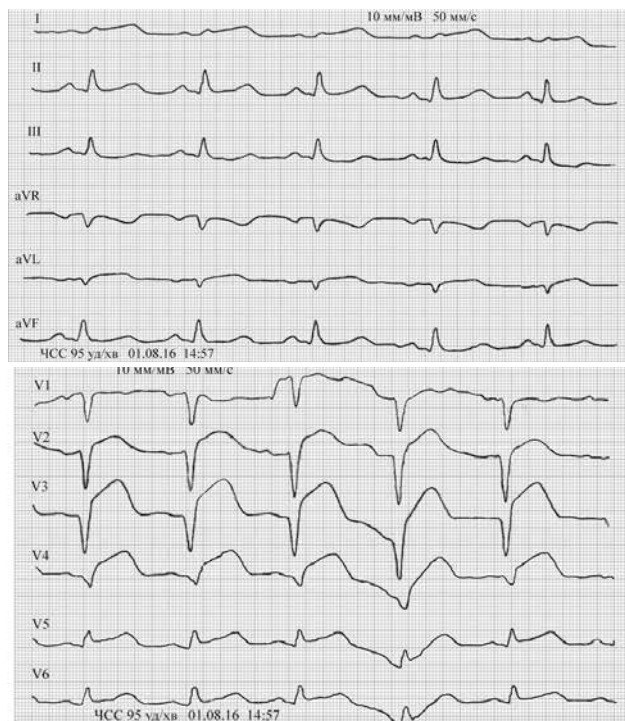


Рис. 2. Електрокардіограма в момент госпіталізації із симптомами ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST. Сумарна елевація в грудних відведеннях (V1–V2) – 15 мм.

Загальний аналіз крові (02.08.2016 р.): еритроцити – $3,8 \cdot 10^{12}/л$, гемоглобін – 114 г/л, кольоровий показник – 0,9, лейкоцити – $4,8 \cdot 10^9/л$, еозинофіли – 1 %, паличкоядерні – 2 %, сегментоядерні – 45 %, лімфоцити – 46 %, моноцити – 6 %, ШОЕ – 5 мм/год.

Аналіз крові на цукор (02.08.2016 р.) – 4,8 ммоль/л; ПРС (02.08.2016 р.) – негативна.

Біохімічний аналіз крові (02.08.2016 р.): сечовина – 7,6 ммоль/л, креатинін – 90 мкмоль/л, холестерин загальний – 3,0 ммоль/л, бета-ліпопротеїни – 20 од.; білірубін загальний – 14,3 ммоль/л, прямий – 4,0 ммоль/л, тимолова проба – 1,0 од., аспартатамінотрансфераза – 1,47 мкмоль/л, аланінамінотрансфераза – 0,47 мкмоль/л.

Коагулограма (02.08.2016 р.): гематокрит – 42 %, протромбіновий індекс – 70 %, фібриноген – 2,4 г/л, міжнародне нормалізоване відношення – 1,45. Час зсідання – 4,21–4,49 хв.

Загальний аналіз сечі (02.08.2016 р.): слабко мутна, питома вага – 1023, реакція – кисла, епітелій – 4–6 у полі зору, лейкоцити – 8–10 у полі зору, тропонін Т (02.08.2016 р. (Cobas h232)) – 1820 нг/л.

Коронарографія і первинне стентування

Відповідно до сучасних показань та стандартів, описаних в УКПМД пацієнтам зі STEMI (наказ

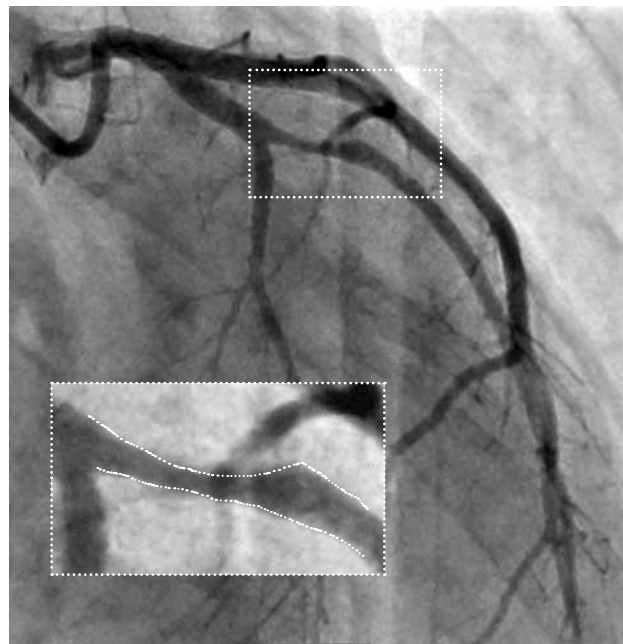


Рис. 3. Вихідна ангиограма лівої вінцевої артерії. Пунктирною лінією позначено місце пристінкового тромбоутворення, яке повністю не обтурує вінцеву артерію.

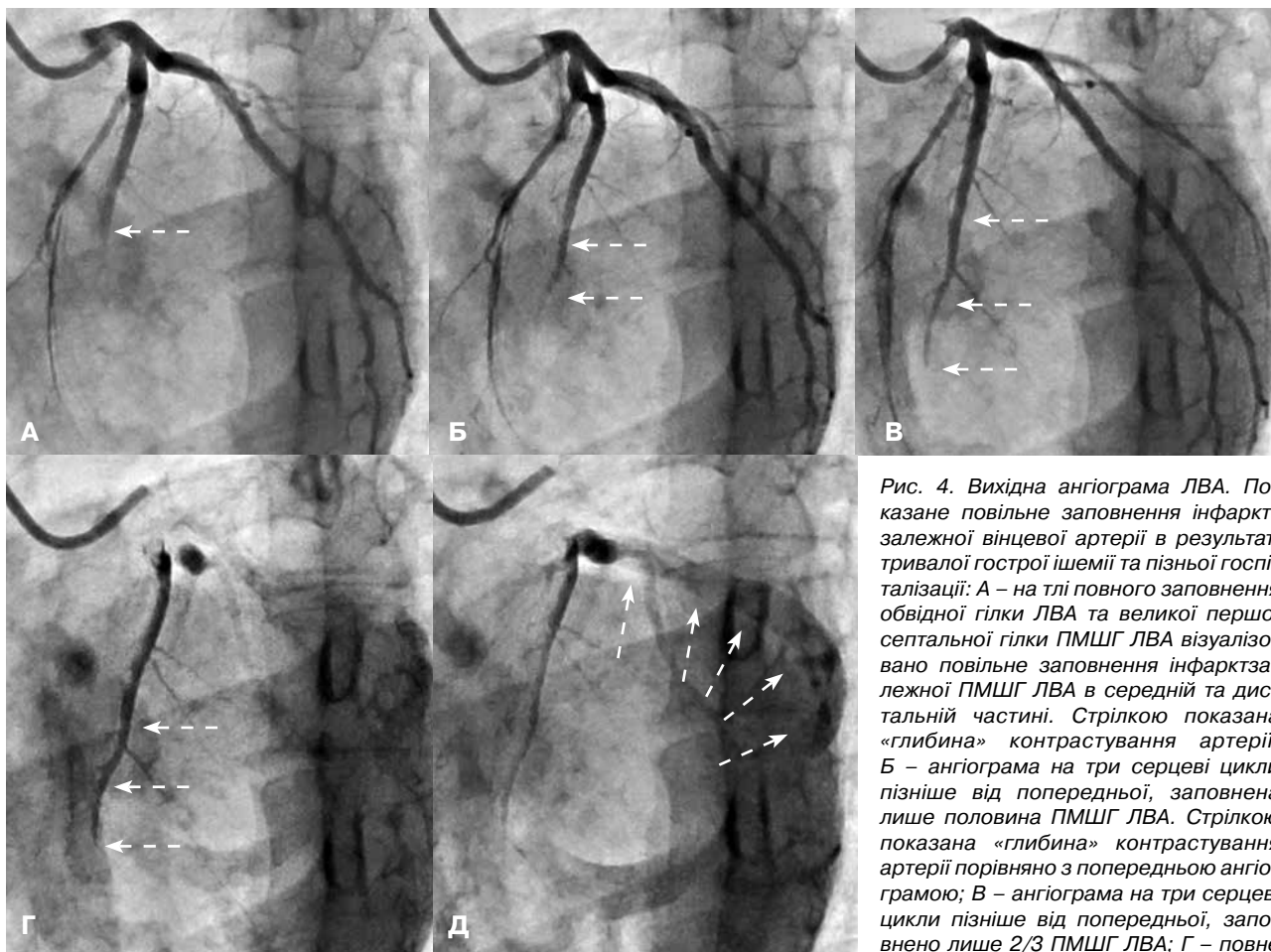


Рис. 4. Вихідна ангіограма ЛВА. Показане повільне заповнення інфарктзалежної вінцевої артерії в результаті тривалої гострої ішемії та пізньої госпіталізації: А – на тлі повного заповнення обвідної гілки ЛВА та великої першої септальної гілки ПМШГ ЛВА візуалізовано повільне заповнення інфарктзалежної ПМШГ ЛВА в середній та дистальній частині. Стрілкою показана «глибина» контрастування артерії; Б – ангіограма на три серцеві цикли пізніше від попередньої, заповнена лише половина ПМШГ ЛВА. Стрілкою показана «глибина» контрастування артерії порівняно з попередньою ангіограмою; В – ангіограма на три серцеві цикли пізніше від попередньої, заповнено лише 2/3 ПМШГ ЛВА; Г – повне спорожнення ЛВА від контрасту в

обвідній гілці ЛВА і великій першій септальній гілці ПМШГ ЛВА, застій контрасту в інфарктзалежній частині ПМШГ ЛВА. Стрілками показана «глибина» контрастування артерії порівняно з попередньою ангіограмою; Д – на ангіограмі визначається відтік венозної крові венами серця на тлі персистування контрасту в ПМШГ ЛВА. Стрілкою показане заповнення вени серця контрастом, венозна фаза ангіограми.

МОЗ України від 04.07.2014 р. № 455; див. рис. 1), пацієнтці проведено екстрену коронарографію.

На ангіограмі (01.08.2016 р. 16:30) на тлі повністю прохідної (без ознак атеросклерозу) правої вінцевої артерії (ПВА) виявлено гемодинамічно значущий стеноз з ознаками пристінкового тромбоутворення в проксимальній частині передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої вінцевої артерії (ЛВА) (рис. 3). У момент введення контрасту зафіксовано повільне заповнення ПМШГ ЛВА, яка в цій клінічній ситуації була інфарктзалежною вінцевою артерією (ІЗВА), кровотік в артерії TIMI-2 (рис. 4). У результаті пізньої госпіталізації (9 год від початку больового синдрому), незважаючи на спонтанну реканалізацію артерії, визначається синдром повільно-

го заповнення ІЗВА в результаті тривалої гострої ішемії. На ангіограмі, на тлі повного заповнення обвідної гілки ЛВА і великої першої септальної гілки ПМШГ ЛВА, показане повільне заповнення інфарктзалежної ПМШГ ЛВА в середній і дистальній частині (див. рис. 4А). Стрілкою показана «глибина» контрастування артерії. Артерія не може повноцінно заповнитися кров'ю (змішаною з контрастною речовиною) в результаті вираженого набряку перикапілярних тканин і ендотеліоцитів артеріол. У результаті цього спостерігаємо швидке й повноцінне заповнення неуражених гілок ЛВА (обвідної гілки і першої септальної гілки ЛВА) та вкрай повільне і неповне заповнення ІЗВА (ПМШГ ЛВА). На ангіограмі (див. рис. 4Б) на 3 серцевих цикли пізніше від попередньої (див. рис. 4А) заповнена тільки

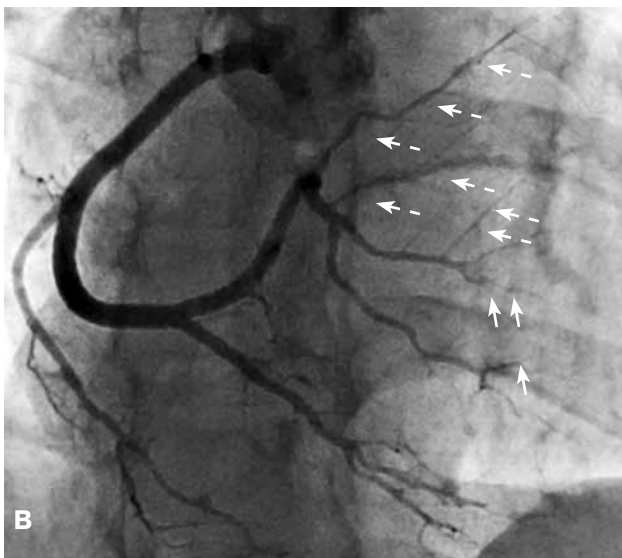
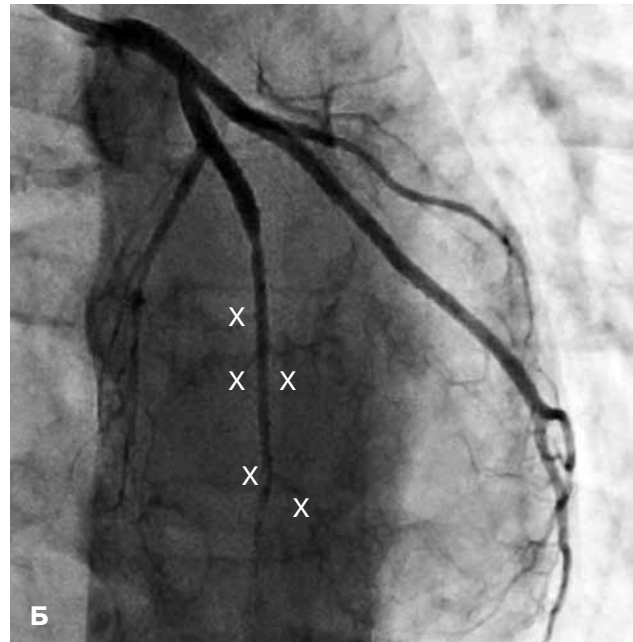
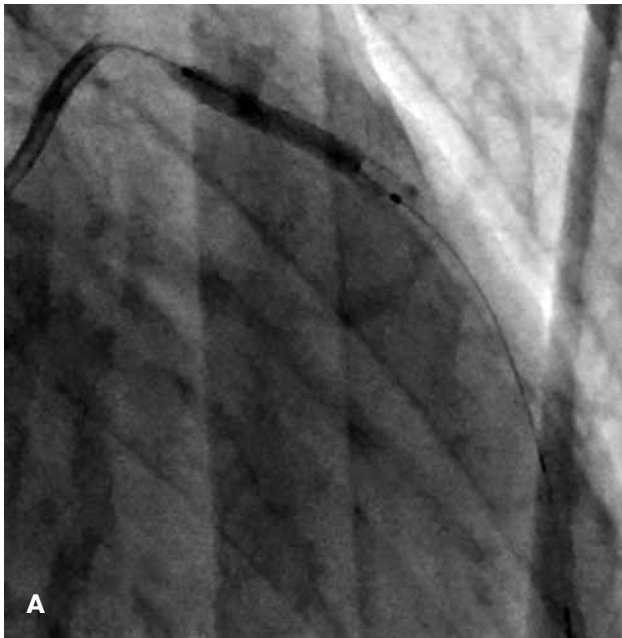


Рис. 5. Коронарограма під час після проведення перкутанної реперфузії (первинного стентування). А – момент імплантації коронарного стента в місце пристінкового тромбоутворення; Б – ангіограма після імплантації стента. На ангіограмі не визначаються септальні гілки ПМШГ ЛВА, які заблоковані на тлі «набрякового синдрому», хрестиками показані устя незаповнених септальних (інтрамуральних гілок) судин; В – ангіограма ПВА зі швидким (нормальним) заповненням судини, з вираженою периферичною дилатацією. Стрілками вказані устя і дистальні частини дрібних судин системи ПВА, які адекватно забезпечують мікроциркуляцію в неураженій ділянці.

половина ПМШГ ЛВА. Стрілками показано «глибину» контрастування артерії порівняно з попередньою ангіограмою. На рис. 4В на 3 серцевих цикли пізніше від попередньої (див. рис. 4Б) заповнено тільки 2/3 ПМШГ ЛВА. На рис. 4Г показано повне спорожнення ЛВА від контрасту в ОГ ЛВА та великій першій септальній гілці ПМШГ ЛВА і застій контрасту в інфарктзалежній частині ПМШГ ЛВА (стрілками показана «глибина» контрастування артерії порівняно з попередньою ангіограмою, див. рис. 4В). На останніх кадрах ангіограми (див. рис. 4Д) визначається відтік венозної крові, змішаної з контрастом,

венами серця з неуражених судин (обвідної гілки ЛВА і септальної гілки) на тлі персистування контрасту в ПМШГ ЛВА (стрілкою показане заповнення вени серця контрастом, венозна фаза ангіограми). Описане вище повільне і неповноцінне заповнення ІЗВА є ангіографічним компонентом синдрому *no-reflow*.

Після визначення ІЗВА пацієнтці без предилатації імплантовано стент без лікарського покриття (BMS) діаметром 3,0 мм та довжиною 22 мм (рис. 5А). На контрольній коронарограмі підтверджуються ангіографічні ознаки синдрому *no-reflow*: кровотік у ІЗВА TIMI-2, MBG-0.

Відсутність адекватної мікроциркуляції після відновлення магістрального кровотоку підтверджується відсутністю будь-якої гіперемії (*blush*, англ. – рум'янець) у ділянці кровопостачання ІЗВА. На рис. 5Б показані (білими хрестиками) устя артерій другого і третього порядку (діагональних і септальних гілок ЛВА), за якими немає кровотоку, що призводить до відсутності кровотоку,

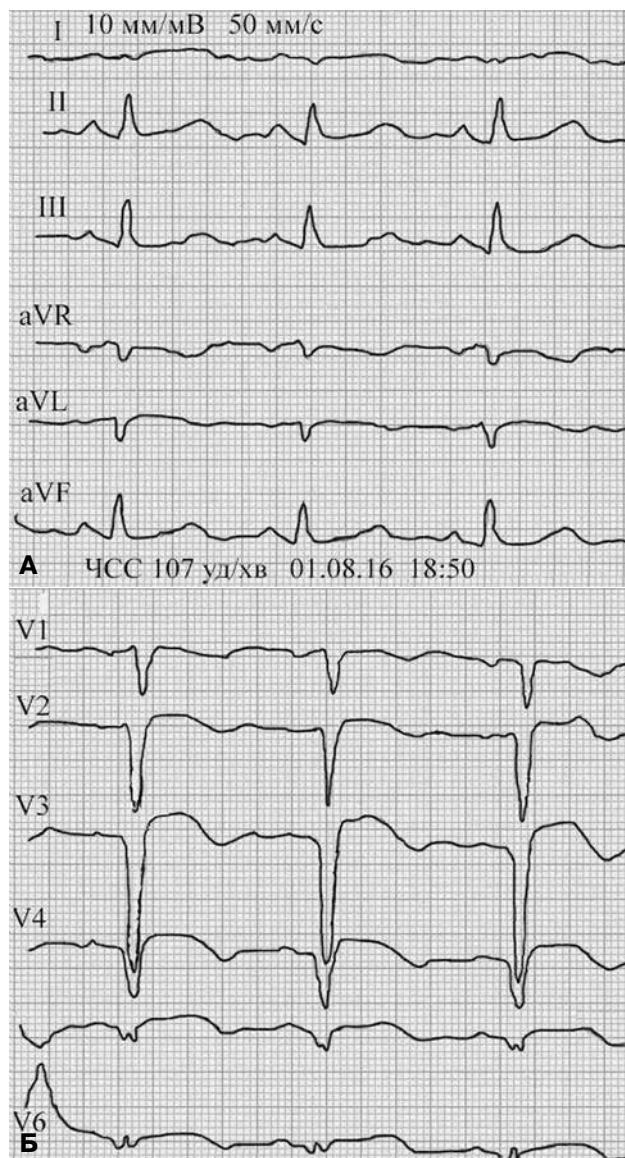


Рис. 6. Електрокардіограма пацієнта через 1 год після проведення первинного стентування, виконаного при пізньому зверненні до стаціонару. Сумарна елевація у грудних відведеннях (V1–V2) – 8 мм. Зменшення від вихідної на 50 %. А – стандартні відведення, Б – грудні відведення.

наповнення в більш дистальній частині вінцевого русла, і як наслідок – немає типового забарвлення міокарда та активного заповнення мікроциркуляторного русла (немає MBG-0), на відміну від ПВА, що активно функціонує, з вираженим дистальним кровотоком (рис. 5B).

Діагноз: ІХС: гострий інфаркт міокарда із зубцем Q передньо-перегородково-верхівкової ділянки лівого шлуночка (ЛШ) серця (від 01.08.2016 р.). Дифузний кардіосклероз. КВГ (01.08.2016 р.): субоклюзія проксимального від-

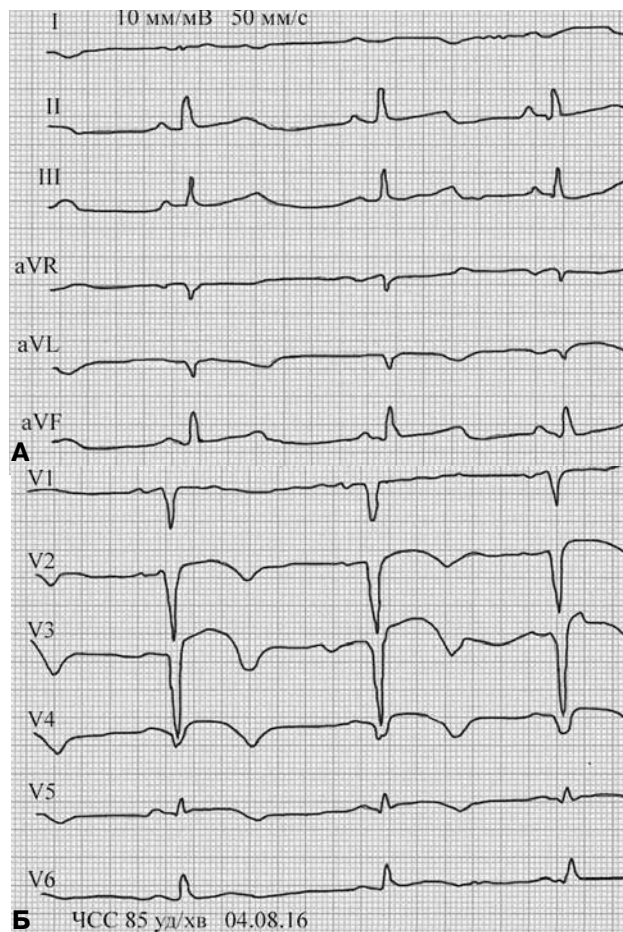


Рис. 7. Електрокардіограма пацієнта на третій день після проведення первинного стентування, виконаного при пізньому зверненні до стаціонару. Сумарна елевація в грудних відведеннях (V1–V2) – 8 мм. Зменшення від вихідної на 50 %. А – стандартні відведення, Б – грудні відведення.

ділу ПМШГ ЛВА. Стентування BMS 3,0 × 22 мм. Серцева недостатність ІІА стадії, ІІІ функціональний клас, ризик ІV (дуже високий). Синдром П'єра – Робена. Розщеплення твердого піднебіння. Порушення мовлення. Затримка розвитку.

ЕКГ (01.08.2016 р. 18:50): ритм синусовий, ЧСС 107 за 1 хв, електрична вісь серця вертикальна, зменшилася елевація сегмента ST до 3–4 мм у відведеннях V2–V5, QS у відведеннях V2–V5 зберігається. Зменшення сумарної елевації сегмента ST порівняно з вихідною на 50 % (рис. 6).

ЕКГ (04.08.2016 р.): ритм синусовий, ЧСС 85 за 1 хв, електрична вісь серця вертикальна, динаміка розвитку інфаркту міокарда із зубцем Q (трансмуральний) передньоверхівкової ділянки ЛШ (рис. 7).

Ехокардіографія (03.08.2016 р.): товщина задньої стінки ЛШ у діастолу (ТЗСЛШд) – 0,8 см, товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) – 0,8 см, кінцевосистолічний розмір (КСР) – 3,6 см, кінцеводіастолічний розмір (КДР) – 4,9 см, фракція викиду (ФВ) – 48 %, ліве передсердя (ЛП) – 3,3 см, діаметр аорти – 2,8 см, правий шлуночок (ПШ) – 2,9 см. *Висновок:* розміри порожнин серця в межах норми. Гемодинамічно незначущі пролапс мітрального і тристулкового клапана з мінімальним зворотним кровотоком на мітральному і тристулковому клапані. Гіпокінез передньосептальних сегментів ЛШ. ФВ знижена. Розміри магістральних судин у межах норми. Патологічних шунтів не виявлено.

Ехокардіографія (15.08.2016 р.): ТЗСЛШд – 0,8 см, ТМШПд – 0,8 см, КСР – 3,6 см, КДР – 5,1 см, ФВ – 55 %, ЛП – 3,3 см, діаметр аорти – 2,8 см, ПШ – 2,9 см. *Висновок:* розміри порожнин серця в межах норми. Помірний гіпокінез передньоперегородкових відділів ЛШ.

Проводилося медикаментозне лікування: режим ІІ, внутрішньовенні інфузії панангіну у фізіологічному розчині NaCl; підшкірне введення клексану, аспірин-кардіо 100 мг, клопідогрель, розувастатин 20 мг, предуктал MR, сиднофарм, аспаркам, конкор (1,25 мг двічі на добу).

Висновки

Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST залишається серйозною проблемою в кардіології та часто визначає рівень госпітальної смертності. Пізня госпіталізація пацієнта для проведення реперфузійної терапії може призводити до погіршення найближчих і віддалених результатів лікування. Найбільш складну проблему перкутанної реперфузійної терапії в пацієнтів з ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST становить синдром no-reflow, тобто відсутність перфузії міокарда після відновлення кровотоку в магістральній артерії. З огляду на дані клінічного випадку, синдром no-reflow може бути діагностований і при прохідній (спонтанне відкриття) вінцевій артерії, за наявності візуалізованих пристінкових тромбів і тривалому періоді повної обтурації просвіту судини. Однак відновлення повноцінного кровотоку показано і в пізній період (до 24 год від початку симптомів) за наявності клінічних ознак ішемії і відсутності позитивної динаміки на ЕКГ. Описаний клінічний випадок свідчить, що

відновлення кровотоку в ІЗВА навіть за наявності синдрому no-reflow здатне відновлювати функцію міокарда в найближчий період спостереження.

Література

1. Соколов М.Ю. и др. Реестр ПКВ: первые результаты анализа // Серце і судини.– 2013.– № 3.– С. 7–19.
2. Соколов М.Ю. и др. Реестр ПКВ: расширенный сравнительный анализ, реперфузионная терапия в Украине, Сервей ПКВ – 2015 // Серце і судини.– 2015.– № 3.– С. 7–29.
3. Соколов М.Ю. и др. Реестр ПКВ: сравнительный анализ 2012–2013 гг. // Серце і судини.– 2014.– № 3.– С. 10–23.
4. Ames A., Wright R.L., Kowada M. et al. Cerebral ischemia. II. The no-reflow phenomenon // Am. J. Pathol.– 1968.– Vol. 52 (2).– P. 437–453.
5. Bolognese L., Falsini G., Liistro F. et al. Epicardial and microvascular reperfusion with primary percutaneous coronary intervention // Ital. Heart J.– 2005.– Vol. 6 (6).– P. 447–452.
6. Eeckhout E., Kern M.J. The coronary no-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies // Eur. Heart J.– 2001.– Vol. 22.– P. 729–739.
7. Fischell T.A. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow // J. Invasive Cardiol.– 2008.– Vol. 20 (7).– P. 374–379.
8. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction // Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine.– 2006.– Vol. 3.– P. 499–506.
9. Lee K.W., Norell M.S. Management of «no-reflow» complicating reperfusion therapy // Acute Card. Care.– 2008.– Vol. 10 (1).– P. 5–14.
10. Porto I., Ashar V., Mitchell A.R. Pharmacological management of no reflow during percutaneous coronary intervention // Curr. Vasc. Pharmacol.– 2006.– Vol. 4 (2).– P. 95–100.
11. Kloner R., Ganote C., Jennings R. The «no-reflow» phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog // J. Clin. Invest.– 1974.– Vol. 54 (6).– P. 1496–1508.
12. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory // Catheter Cardiovasc. Interv.– 2008.– Vol. 72 (7).– P. 950–967.
13. Roe M.T. Treatment strategies for microvascular dysfunction following acute myocardial infarction // Curr. Cardiol. Rep.– 2000.– Vol. 2 (5).– P. 405–410.
14. Sheehan F., Braunwald E., Canner P. et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase I Trial // Circulation.– 1987.– Vol. 72.– P. 817–829.
15. Steg G., James S., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
16. Tian L., Padella L., Carnevali P. et al. Coenzyme Q10 and oxidative imbalance in Down syndrome: biochemical and clinical aspects // Biofactors.– 2008.– Vol. 32 (1–4).– P. 161–167.
17. Valero S.J., Moreno R., Reyes R.M. et al. Pharmacological approach of no-reflow phenomenon related with percutaneous coronary interventions // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.– 2008.– Vol. 6 (2).– P. 125–129.
18. Valero S.J., Moreno R., Reyes R.M. et al. Pharmacological approach of no-reflow phenomenon related with percutaneous coronary interventions // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem.– 2008.– Vol. 6, N 2.– P. 125–129.
19. Van Gaal W.J., Banning A.P. Percutaneous coronary intervention and the no-reflow phenomenon // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.– 2007.– Vol. 5 (4).– P. 715–731.

Синдром no-reflow при проведении перкутанной реперфузии миокарда как следствие поздней госпитализации

М.Ю. Дяченко¹, Д.І. Онофрейчук², М.Ю. Соколов³

¹ *Шведско-украинский медицинский центр Angelholm, Черновцы*

² *Черновицкий областной клинический кардиологический диспансер*

³ *ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев*

Острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST остается серьезной проблемой в кардиологии и часто определяет уровень госпитальной смертности. Позднее поступление пациента для проведения реперфузионной терапии может приводить к ухудшению ближайших и отдаленных результатов лечения. Наиболее сложной проблемой перкутанной реперфузионной терапии таких пациентов является синдром no-reflow, то есть отсутствие перфузии миокарда после восстановления кровотока по магистральной артерии. Учитывая данные представленного клинического случая, синдром no-reflow может быть диагностирован и при проходимой (после спонтанного открытия) коронарной артерии, при наличии визуализирующихся пристеночных тромбов и длительном периоде полной обтурации просвета сосуда. Однако восстановление полноценного кровотока показано и в поздний период (до 24 ч от начала симптомов) при наличии клинических признаков ишемии и отсутствии положительной динамики на ЭКГ. Представленный клинический случай показал, что восстановление кровотока по инфарктзависимой венечной артерии даже при наличии синдрома no-reflow способно восстанавливать функцию миокарда в ближайший период наблюдения.

Ключевые слова: феномен no-reflow, острый инфаркт миокарда, первичные перкутанные коронарные вмешательства, реперфузионная терапия.

Syndrome of no-reflow as a result of late hospitalization for the purpose of percutaneous myocardial reperfusion

M.Yu. Diachenko¹, D.I. Onofreichuk², M.Yu. Sokolov³

¹ *Swedish-Ukrainian Medical Center Angelholm, Chernivtsi, Ukraine*

² *Chernivtsi Regional Clinical Cardiology Clinic, Ukraine*

³ *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Acute coronary syndrome with ST segment elevation remains a serious problem in cardiology and often determines the level of in-hospital mortality. Later, the patient's admission to reperfusion therapy can lead to deterioration of the immediate and long-term results of treatment. The most difficult problem with percutaneous reperfusion therapy STEMI patients is no-reflow syndrome, i.e. the absence of myocardial perfusion after restoration of the arterial blood flow. Taking into account the data of the clinical case, no-reflow syndrome can be diagnosed even when the coronary artery is open (after spontaneous opening), under the presence of visible parietal thrombi and after long period of complete obstruction of the vessel lumen. However, the full restoration of blood flow is necessary and in the later period (up to 24 hours from the onset of symptoms) in the presence of the clinic ischemia and lack of positive dynamics of ECG. As shown in the illustrated clinical cases, restoration of blood flow in the infarct-related coronary artery, even in the presence of the syndrome «no-reflow» is able to restore myocardial function during short period of observation.

Key words: the no-reflow phenomenon, acute myocardial infarction, primary percutaneous coronary intervention, reperfusion therapy.

УДК 616-003.81-071-085

Амилоидоз: клиника, диагностика, лечение

Е.Г. Несукай, А.А. Даниленко, А.С. Козлюк, С.В. Чернюк, В.А. Федьків

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** амилоидоз, диагностика, эхокардиография, спекл-трекинг эхокардиография, магнитно-резонансная визуализация, лечение

Амилоидоз представляет группу заболеваний, при которых в органах и тканях наблюдается отложение особого белка фибриллярной структуры – амилоида или его предшественников [1, 2, 13]. Впервые термин amyloin использовал немецкий ботаник Маттиас Шлейден в 1838 г. для описания «растительного крахмала» [2, 3]. В 1854 г. Р. Вирхов с помощью окрашивания йодом описал субстанцию, которая откладывалась в различных органах пациентов с туберкулезом и сифилисом [3]. Вскоре была установлена белковая природа амилоида, а его фибриллярную структуру детально исследовали во второй половине XX ст. при помощи электронного микроскопа.

Основываясь на спектре пораженных органов-мишеней, амилоидоз разделяют на системный, при котором включения амилоида обнаруживают в разных органах и тканях, и локализованный, при котором поражается отдельный орган. Сердце является типичным органом-мишенью для отложения амилоида, его включения могут быть найдены во всех анатомических структурах сердца – предсердиях, желудочках, клапанах, проводящей системе, периваскулярном пространстве [6, 13].

Типы амилоидоза

Амилоидоз типа AL встречается наиболее часто, диагностируется приблизительно с одинаковой частотой у мужчин и женщин, как правило, в возрасте 55–60 лет. В возникновении AL-амилоидоза играют роль моноклональные В-клетки, которые продуцируют аномальные легкие цепи иммуноглобулинов и их фрагменты, что является морфологическим субстратом

амилоида [6, 36]. В 10–15 % случаев тип AL ассоциируется с миеломной болезнью, а также с другими лимфопролиферативными заболеваниями и макроглобулинемиями. У большинства пациентов наблюдают полиорганное поражение с вовлечением в патологический процесс почек, печени, периферических нервов и других органов. Поражение сердца возникает в половине случаев и иногда может изолированно клинически проявляться при AL-амилоидозе, и при эндомикардиальной биопсии или аутопсии отложение амилоидных масс выявляют почти в 100 % случаев [16].

Семейный амилоидоз представляет собой большую группу заболеваний с аутосомнодоминантным типом наследования. Заболевание чаще манифестирует в среднем или пожилом возрасте с одинаковой частотой среди женщин и мужчин [13, 16]. Случаи семейного амилоидоза могут быть связаны с мутацией нескольких генов (фибриноген, аполипопротеин A1, аполипопротеин A2), однако наиболее часто – с геном плазменного протеина транстиретина (mTTR), вызывающего поражение периферической нервной системы и часто поражение сердца. Сегодня известно более 100 различных вариантов мутаций генов, кодирующих mTTR, 44 из которых ассоциируются с вовлечением сердца в патологический процесс [37].

Сенильный системный амилоидоз (ССА) возникает у лиц старше 65 лет, практически исключительно у мужчин, обнаруживается у 25 % лиц старше 85 лет при аутопсии. Характеризуется отложением немутантного «дикого» (wild) типа транстиретина (wTTR) преимущественно в сердце, значительно реже – в

желудочно-кишечном тракте, языке, печени, селезенке, костном мозге, эндокринных железах [15].

При изолированном амилоидозе предсердий (ИАП) морфологическим субстратом амилоида является предсердный натрийуретический пептид, который депонируется исключительно в предсердиях, и этот тип амилоидоза является истинной изолированной формой заболевания [16]. ИАП, в отличие от ССА, почти всегда встречается у пожилых женщин: изменения, характерные для ИАП, выявляют при аутопсии у 95 % женщин в возрасте 81–90 лет [13].

Вторичный амилоидоз (типа АА) является осложнением хронических иммуновоспалительных и аутоиммунных заболеваний, при которых амилоидные фибриллы образуются из острофазового сывороточного амилоидного белка А, обнаруживающегося в сердце приблизительно в 2 % случаев системного АА-амилоидоза. Распространенность АА-амилоидоза в общем снижается вследствие улучшения результатов лечения ревматологических болезней биологическими препаратами [15, 16].

Клиническая картина

Клинические проявления амилоидоза подразделяют на кардиальные и экстракардиальные. Наличие последних помогает клиницисту не только заподозрить амилоидоз и назначить углубленное обследование сердечно-сосудистой системы, но и определить его тип.

Отложение амилоида в языке характерно для первичного генерализованного амилоидоза [1]. Макроглоссия является патогномичным симптомом, однако встречается только в 10 % случаев. Язык резко увеличивается, может даже не уместиться в полости рта, на нем можно увидеть трещины, следы от зубов.

Поражение кожных покровов при первичном амилоидозе имеет достаточно высокую специфичность и связано с поражением мелких сосудов, что проявляется геморрагиями преимущественно на верхней половине тела, вокруг глаз (периорбитальная пурпура, петехиальная сыпь на веках) [4]. Могут также наблюдаться периферические нейропатии, дистрофия ногтей, снижение массы тела, общая слабость, нарушение моторики кишечника. Типичными являются поражение печени и почек, последнее нередко проявляется выраженной протеинурией [15, 16].

Поражение периартикулярных тканей при идиопатическом системном амилоидозе может проявляться синдромом запястного канала (карпальный туннельный синдром) – болью при сгибании пальцев кисти, а также при надавливании на запястный канал. Карпальный туннельный синдром не является патогномичным, но при ССА это единственное экстракардиальное проявление заболевания, которое предваряет развитие сердечной недостаточности (СН) на 3–5 лет, поэтому следует всегда помнить о первичном амилоидозе в качестве его причины [13, 15].

При mTTR-амилоидозе типичным является развитие кардиомиопатии, а экстракардиальные клинические проявления ограничиваются симптомами, связанными с поражением периферических нервов [37].

Вторичный амилоидоз, поскольку развивается на фоне длительно персистирующих иммуновоспалительных заболеваний, в основном манифестирует поражением почек с выраженной протеинурией [16].

Чаще всего в течение определенного периода поражение миокарда при первичном амилоидозе клинически протекает бессимптомно, но затем быстро проявляется, особенно после какого-либо интеркуррентного (простудного) заболевания.

Классическим кардиальным проявлением амилоидоза является симптоматика застойной СН. Накопление амилоида в стенках сердца приводит к их прогрессивному утолщению, что в результате обуславливает нарушение наполнения желудочков, а со временем и нарушение контрактильной функции. Характерна бивентрикулярная СН, причем, как правило, декомпенсация правых отделов наступает быстрее. Наиболее частыми клиническими проявлениями амилоидной кардиомиопатии являются периферические отеки, гипотензия, гепатомегалия, повышение давления в югулярных венах, одышка, сердцебиение, выраженная утомляемость. На поздних стадиях заболевания могут наблюдаться асцит, плевральный выпот, гидроторакс, анасарка. В 10–15 % случаев вследствие поражения проводящей системы возникает фибрилляция предсердий, что нередко приводит к прогрессированию СН и тромбозмболическим осложнениям [15].

Часто могут возникать синкопальные состояния, обусловленные утолщением стенок мио-

карда и возникновением рестрикции левого желудочка (ЛЖ) вследствие неспособности сердца увеличивать сердечный выброс при увеличении физической нагрузки, а также тахи-брадиаритмий или постуральной гипотензии. Обмороки являются прогностически неблагоприятным признаком – абсолютное большинство таких больных погибает внезапно в течение 1 года от начала симптоматики.

Основными причинами смерти пациентов с AL-амилоидозом являются прогрессирование СН и внезапная сердечная смерть вследствие электромеханической диссоциации или жизнеопасных желудочковых аритмий. Выявлена прямая зависимость между снижением вариабельности сердечного ритма и смертностью пациентов с AA- и AL-амилоидозом [38].

Электрокардиограмма при амилоидозе сердца отличается низким вольтажом, часты аритмии и нарушения проводимости.

Эхокардиография, спекл-трекинг эхокардиография

Основные эхокардиографические признаки амилоидоза сердца на стадии начальных проявлений – симметричная гипертрофия миокарда ЛЖ, утолщение свободной стенки правого желудочка (ПЖ), дилатация предсердий, перикардиальный выпот, утолщение створок клапанов, зернистость миокарда [6]. Однако эти признаки обладают низкой точностью на ранних стадиях и не позволяют проводить дифференциальную диагностику с другими заболеваниями, которые сопровождаются концентрической гипертрофией ЛЖ. Для диагностики амилоидного поражения необходимо проводить комплексную эхокардиографическую оценку сердца, которая, помимо стандартной эхокардиографии в М- и 2D-режимах, включает анализ сегментарной систолической функции ЛЖ (продольная, циркулярная и радиальная деформация с помощью спекл-трекинг эхокардиографии), анализ диастолической функции ЛЖ, а также оценку функции ПЖ.

Оценка деформации миокарда левого желудочка

Анализ сегментарной деформации миокарда играет важную роль в ранней диагностике амилоидоза сердца и определении прогноза заболевания, ухудшение продольной систолической функции ЛЖ обнаруживается еще до

клинической манифестации и утолщения стенок ЛЖ [34, 44]. Между толщиной стенки ЛЖ и снижением продольной систолической функции у пациентов с амилоидозом сердца выявлена сильная корреляционная взаимосвязь [34, 50]. Некоторые исследователи показали, что продольная, циркулярная и радиальная деформация по данным двухмерной спекл-трекинг эхокардиографии существенно ниже у пациентов с амилоидозом сердца по сравнению с контрольной группой, пациентами с гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП) и гипертонической болезнью [42].

У пациентов с AL- и TTR-амилоидозом обнаружены региональные особенности нарушения деформации ЛЖ при сохраненной фракции выброса (ФВ) ЛЖ: продольная деформация значительно снижена в базальных и средних отделах по сравнению с верхушечными сегментами, в которых она оставалась относительно сохраненной независимо от типа амилоидоза и толщины стенки ЛЖ [22, 35]. Определение верхушечно-базального градиента деформации, обусловленного особенностями инфильтрации миокарда амилоидными массами, может быть дополнительным диагностическим критерием амилоидоза сердца, и имеет большое дифференциально-диагностическое значение. Так, ряд исследователей показал, что отношение суммы величин продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ к сумме величин деформации сегментов средних и базальных отделов ЛЖ ≥ 1 позволяет с чувствительностью 93 % и специфичностью 82 % дифференцировать амилоидоз сердца с ГКМП и гипертрофией ЛЖ, обусловленной гипертонической болезнью, атаксией Фридрейха, болезнью Фабри [26, 33]. Также установлено, что деформация базального сегмента межжелудочковой перегородки (МЖП) у пациентов с амилоидозом значительно снижена по сравнению с таковой при других причинах гипертрофии ЛЖ на фоне отсутствия существенных различий в деформации ее апикального сегмента [26]. Авторы в качестве диагностического критерия предложили отношение величины деформации апикального к деформации базального сегмента МЖП $> 2,1$ с высокой чувствительностью и специфичностью (соответственно 88 и 85 %) для дифференциальной диагностики амилоидоза сердца и других нозологий с концентрической гипертрофией ЛЖ.

При проведении трехмерной спекл-трекинг эхокардиографии базально-верхушечный гра-

диент радиальной деформации позволяет проводить дифференциальную диагностику амилоидоза сердца и ГКМП с чувствительностью 83 % по сравнению с магнитно-резонансной визуализацией (МРВ) сердца [5]. Также показана взаимосвязь между снижением продольной деформации и инфильтрацией амилоидными массами миокарда, независимо от уровня натрийуретического пептида, и выявлено более выраженное снижение продольной и циркулярной деформации базальных сегментов ЛЖ (рис. 1, 2 *) [5, 45].

При оценке ротации ЛЖ у пациентов с амилоидозом сердца установлено, что еще до появления гипертрофии ЛЖ увеличивается скручивание ЛЖ и скорость его раскручивания [10, 45].

Оценка диастолической функции левого желудочка

Большинство исследований показало, что степень инфильтрации амилоидными массами связана с диастолической дисфункцией ЛЖ, которая прогрессирует от первого типа дисфункции (нарушение релаксации) на ранней стадии амилоидоза, сменяясь далее псевдонормальным типом наполнения, и заканчивается рестриктивным типом на поздних стадиях заболевания [22].

Многие исследования показали, что пик ранней диастолической скорости кольца митрального клапана (E') уже снижается у пациентов с системным амилоидозом при нормальной толщине стенок ЛЖ (ранняя стадия амилоидоза) с дальнейшим снижением скорости при утолщении стенок (манифестная стадия) вплоть до поздней фазы амилоидоза сердца (терминальная стадия). Сделана попытка объединить показатели деформации миокарда и показатели диастолической функции ЛЖ для получения более точных дифференциальных критериев амилоидоза сердца с другими причинами концентрической гипертрофии ЛЖ [26]. Авторы выявили, что у 88 % пациентов с амилоидозом сердца величина отношения деформации апикального сегмента к деформации базального > 2,1 сочеталась с укорочением времени замедления раннего наполнения ЛЖ (DcT) < 200 мс, в то время как ни у одного больного с другими причинами концентрической гипертрофии мио-

карда ЛЖ такой комбинации параметров не наблюдали.

Дисфункция правого желудочка

Функция ПЖ у пациентов с амилоидозом сердца, по данным тканевой миокардиальной доплерографии или показателей деформации, часто значительно снижена, что является независимым предиктором плохого прогноза [9]. Уменьшение систолической экскурсии кольца трехстворчатого клапана ассоциируется с более выраженным поражением ПЖ, с увеличением уровня N-концевого предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro-BNP) и худшей выживаемостью [7].

Магнитно-резонансная визуализация в диагностике амилоидоза сердца

МРВ с использованием парамагнитных гадолинийсодержащих препаратов, а также кардиологических методик перфузиографии, раннего и позднего внутривенного контрастирования, обладает высокой разрешающей способностью и обеспечивает контрастность тканей и структур сердца. Метод МРВ обладает высокой чувствительностью (88 %) и специфичностью (95 %) для прижизненного выявления амилоидоза сердца, позволяет определить наличие зон с пораженными кардиомиоцитами вследствие агрессивного накопления амилоида в межклеточном пространстве и дифференцировать их от неизмененного миокарда [11, 17, 21, 39]. Эти участки поражения проявляются усилением сигнала на МРВ-изображениях сердца, так как амилоид имеет свойство связывать и задерживать гадолинийсодержащие внеклеточные МР-контрастные препараты, что, помимо диагностирования амилоидоза сердца, позволяет проводить дифференциальную диагностику с болезнями накопления и/или кардиомиопатиями.

В настоящее время описаны характерные МРВ-признаки амилоидного поражения сердца [32]:

- диффузная бивентрикулярная гипертрофия миокарда;
- признаки накопления контрастного вещества в пораженном миокарде после внутривенного введения гадолиния во все фазы контрастирования (ранняя и поздняя/отсроченная), что проявляется на МРВ-изображениях усилением МР-сигнала с патологическим циркулярным усилением от эндокарда к эпикарду.

* Рисунки 1–4 размещены на с. 117.

МРВ-признаки имеют диффузный характер поражения и определяются только у больных с амилоидным поражением сердца. Также характерно отсутствие дилатации стенок ЛЖ с признаками рестриктивного наполнения ЛЖ, признаки расширения обоих предсердий, уплотнение клапанов сердца, наличие жидкости в полости перикарда и в плевральных полостях.

Лабораторная диагностика

Наиболее доступным и широко распространенным методом гистологического подтверждения диагноза амилоидоза является окраска пораженных тканей красителем конго красным. При микроскопическом исследовании амилоидные отложения определяются в виде внеклеточного скопления масс розового цвета, которые после специфического окрашивания приобретают красный цвет. При более детальном гистологическом изучении материала в поляризованном свете их можно отличить по ярко-зеленому двойному лучепреломлению, которое возникает благодаря наличию в амилоиде белков β -фибриллярной структуры. Для приготовления препарата используют биоптат пораженного органа. Но, учитывая системность заболевания, при амилоидозе сердца для гистологической диагностики возможно использование иных тканей организма, избегая проведения эндомикардиальной биопсии. Так, в 75 % случаев амилоидные отложения определяются в тканях прямой кишки, в 50 % – в печени, в 20 % – в слизистой десны, достаточно информативной является микроскопия подкожного жира [25, 48].

Важнейшим аспектом, который требует мультидисциплинарного подхода и может предопределить эффективность дальнейшего лечения, является типирование амилоидных фибрилл, полученных из биоптата. Классическим и наиболее доступным способом типирования амилоидоза является проба с перманганатом калия, после обработки которым белки при АА-амилоидозе теряют свое двойное лучепреломление, в отличие от отложений при АL-амилоидозе. На современном этапе для определения типа белковых депозитов используют иммуногистохимический анализ, биохимические показатели и генетическое обследование. Новейшие методы определения типов амилоидных отложений включают иммуноэлектронную микроскопию, протеомный анализ после

лазерной микродиссекции, масс-спектрометрию и определение последовательности аминокислот, однако они могут быть воспроизведены только в некоторых специализированных центрах и в связи с высокими затратами мало используются в рутинной практике [48].

Как дополнительный метод диагностики при подозрении на АL-амилодоз проводят определение в моче и сыворотке крови моноклональных парапротеинов легких цепей κ и λ . Использование иммунофореза или электрофореза с иммунофиксацией значительно повышает чувствительность метода. Количественная оценка содержания парапротеинов может служить не только диагностическим методом, но использоваться как способ оценки гематологического ответа на лечение [12].

Даже при выявлении патологических свободных легких цепей в биологических жидкостях необходимым является подтверждение диагноза путем пункции костного мозга. С помощью иммунофлюоресцентного метода дискразия моноклональных плазматических клеток регистрируется приблизительно в 84 % случаев предполагаемого АL-амилоидоза [43]. Для дифференциального диагноза первичного АL-амилоидоза и ассоциированного с множественной миеломой имеет значение процентное содержание плазматических клеток, которое в случае первого не превышает 5–10 % (до 20 %), тогда как для миеломной болезни характерным является их содержание 20 % и больше [2].

Лечение

В настоящее время молекулярное устройство амилоидных фибрилл, а также его связь с чувствительностью к лечению недостаточно изучены, но установлено, что различные типы отличаются по способности к элиминации. Типирование белковых цепей имеет важнейшее значение для определения тактики лечения амилоидоза [27].

Наиболее изучена стратегия лечения АА-амилоидоза. Как правило, для остановки его прогрессирования необходимо снижение активности воспалительного процесса и оптимальная тактика лечения основного заболевания.

В настоящее время достаточно эффективно проводят лечение транстиретинового типа, золотым стандартом которого является трансплантация печени. Своевременное проведение оперативного вмешательства ассоциируется с

благоприятным прогнозом как длительности, так и качества жизни. Данные анализа регистра 1940 прооперированных пациентов с транстриетиновым типом амилоидоза свидетельствовали о 55,3 % выживаемости за период 20 лет, несмотря даже на более старший возраст дебюта заболевания [14]. Многообещающим новым подходом является методика интерференции РНК, в основе которой лежит способность интерферентного РНК угнетать матриксную РНК со снижением синтеза патологических белков печенью [20]. Кроме того, на стадии испытаний находятся фармацевтические препараты – стабилизаторы транстриетина тафламид и дифлунизал, применение которых стабилизирует тетрамер, блокируя таким образом амилоидогенный каскад [8].

Наибольшие трудности представляет лечение AL-амилоидоза. Патогенетическое лечение системного AL-амилоидоза осуществляется с помощью химиотерапии с целью угнетения пула В-клеток, секретирующих амилоидогенные моноклональные легкие цепи иммуноглобулинов. Воздействие на лимфоплазмочитарные/лимфопрлиферативные нарушения и снижение продукции преамилоидных белков ассоциируется со смещением баланса синтез/элиминация депозитов в сторону последней. Впервые гистологическое подтверждение возможности регресса амилоидных отложений в условиях снижения содержания преамилоидных белков в плазме крови получено J. Waldenström [49]. Современными исследователями подтверждено уменьшение содержания амилоида в жировой ткани у 51 пациента при полном ответе на лечение современной химиотерапией [46].

Классической схемой лечения AL-амилоидоза еще с 1997 г. считается сочетанное применение мелфалана с преднизолоном, но такая комбинация, несмотря на правильность общего подхода, оказалась недостаточно эффективной. В последние годы все более широкое применение находят новые химиотерапевтические препараты с большей результативностью и меньшей токсичностью: талидомид, леналидомид и ингибитор протеосом – бортезомиб [30, 47]. Так, по данным исследований, сочетание бортезомиба с дексаметазоном ассоциировалось с полным прекращением синтеза парапротеинов в 40 % случаев и частичным ответом у 70–90 % больных даже при наличии предшествующей рефрактерности к лечению. В других исследова-

ниях показана эффективность и хорошая переносимость сочетания бортезомиба с циклофосфамидом [29]. Проводятся исследования по применению бендамустина, иксазомиба, элутумаба и даратумумаба.

При назначении химиотерапевтических препаратов важным аспектом является необходимость достижения полного угнетения синтеза патологических фибрилл – полного гематологического ответа, что с большей долей вероятности позволяет ожидать регресса амилоидных отложений в органах-мишенях и является предиктором увеличения продолжительности жизни. Частичная эффективность химиотерапевтического лечения не всегда ассоциируется с соответствующими клиническими проявлениями. Так, снижение на 50 % концентрации фибрилл легких цепей может иметь различные клинические результаты у разных больных, что обусловливается абсолютной величиной содержания амилоидных белков до лечения. Известно, что снижение содержания легких цепей под влиянием лечения до 800 мг/л при начальном уровне более 2000 мг/л отвечает критериям «частичного» ответа (60 %), но в большинстве случаев ассоциируется с высокой амилоидной токсичностью и низкой выживаемостью. С другой стороны, пациенты, у которых исходное содержание белков легких цепей в сыворотке крови не превышает 100 мг/л, характеризуются более значимым балансом элиминация/накопление, а также более длительной продолжительностью жизни, даже при частичном ответе к лечению. Таким образом, предиктором высокой продолжительности жизни является не процентное снижение уровня преамилоидных белков, а именно абсолютное значение их концентрации в сыворотке крови на фоне лечения [19, 24].

Для режима применения предпочтителен активный подход с достаточными дозами в полном объеме, поскольку быстрый ответ на лечение является необходимым условием остановки повреждения органов-мишеней. Наиболее изученным у больных кардиальным амилоидозом без систолической дисфункции является активное лечение сочетанием дексаметазона в высоких дозах с мелфаланом или циклофосфамидом. Изучается эффективность трансплантации стволовых клеток [40]. У больных со сниженной ФВ ЛЖ отмечается высокая смертность, даже при наличии гематологического ответа на лечение. Благоприятный прогноз химиотерапевти-

ческого лечения может ожидать у пациентов моложе 65 лет с вовлечением в патологический процесс 1–2 жизненно важных органов, концентрацией NT-proBNP < 332 нг/л, тропонина-T < 0,035 мг/л, клиренсом креатинина \geq 50 мл/мин, диффузной способностью легких \geq 50 % и систолическим артериальным давлением > 90 мм рт. ст. [18].

Трансплантация сердца как самостоятельный метод лечения кардиального амилоидоза признана неэффективной вследствие дальнейшего повторного накопления патологических фибрилл в трансплантате, уже через 5 мес после пересадки сердца в его тканях определялось наличие амилоидных белков [23]. Тем не менее, существуют обнадеживающие данные, основанные на небольшом количестве наблюдений, об эффективности совместного применения трансплантации сердца, лечения высокими дозами мелфалана и ауто трансплантации стволовых клеток (или алогенной трансплантации костного мозга). Результаты этих исследований демонстрируют остановку системного прогрессирования заболевания и отсутствие повторного накопления амилоида в тканях сердца [28]. Но, учитывая системность заболевания, возможность применения такого подхода резко ограничена и использовалась в исключительных случаях ввиду высокой смертности больных, связанной с лечением.

Поддерживающее лечение у пациента с кардиальным амилоидозом заключается в первую очередь в симптоматической терапии диастолической СН, что позволяет временно улучшить качество жизни. Сильно суживает круг доступных фармацевтических препаратов наличие у этих больных систолической дисфункции и нарушений вегетативной нервной системы с развитием гипотензии и брадикардии. К препаратам первой линии относятся мочегонные средства, лечение которыми должно сопровождаться контролем артериального давления и электролитного баланса крови. Применение β -адреноблокаторов является вопросом спорным, что может быть связано с инфильтрацией амилоидом симпатических рецепторов сердца, ортостатической гипотензией, а также недостаточными данными об эффективности их применения у таких больных [41].

Допустимо осторожное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента короткого действия или сартанов с учетом гипо-

тензивного эффекта даже малых доз этих препаратов. Препаратом выбора при развитии у больных фибрилляции предсердий является амиодарон, в то время как дигоксин не должен назначаться ввиду его способности связываться с амилоидом и высокой вероятностью токсического эффекта.

При наличии показаний рассматриваются установка искусственного водителя ритма, кардиовертера-дефибриллятора и катетерная абляция, несмотря на отсутствие достоверных данных об увеличении продолжительности жизни после этих процедур. В случае амилоидоза сердца с обструкцией выносящего тракта возможно проводить транслюминальную абляцию МЖП [31].

Нами в клинике отдела некоронарных болезней сердца и ревматологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины наблюдались шесть пациентов (4 мужчины, 2 женщины) в возрасте от 55 до 72 лет с первичным амилоидозом и клинически выраженным поражением сердца. На основе жалоб, данных анамнеза заболевания и объективного обследования, результатов неспецифического лабораторного обследования (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови) и инструментального (электрокардиография, эхокардиография) заподозрен амилоидоз, который в последующем был подтвержден гистологическим исследованием (биопсия тканей с последующим окрашиванием образцов конго красным) и результатами магнитно-резонансного обследования сердца с контрастированием.

Клинические симптомы у этих больных характеризовались застойной СН II–III функционального класса по NYHA. Электрокардиограмма при амилоидозе сердца отличается низким вольтажом, часты аритмии и нарушения проводимости. Характерными были желудочковые нарушения ритма (83 %) и нарушения проводимости (50 %), снижение показателей variability сердечного ритма (67 %), у одного пациента наблюдалась постоянная форма фибрилляции предсердий. Экстракардиальными проявлениями были поражения почек (у 50 %), печени (33 %), периферических нервов (50 %). Карпальный туннельный синдром выявлен у двух больных.

По результатам эхокардиографии общими признаками амилоидоза сердца у пациентов

Таблица

Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния сердца у пациентов с амилоидозом сердца

Показатель	Пациент 1	Пациент 2	Пациент 3	Пациент 4	Пациент 5	Пациент 6
КДО, мл	59	58	94	63	59	47
КСО, мл	27	30	50	28	19	17
УО, мл	33	29	44	36	40	30
ФВ ЛЖ, %	55	49	47	56	68	63
ММ ЛЖ, г	311	298	274	309	246	277
ИММ ЛЖ, г/м ²	168	180	136	186	209	153
ТМЖП, мм	16	18	12	16	19	19
ТЗС ЛЖ, мм	17	18	11	16	18	18
S ЛП, см ²	23	25	24	27	24	25
S ПП, см ²	22	19	20	23	23	24
ИОЛП, мл/м ²	38	52	40	35	47	39
ИОПП, мл/м ²	35	33	32	33	46	35
E/A	2,4	2,62	3,1	26	5,4	3,2
DT, мс	146	114	117	130	150	88
E' (медиальный), см/с	3	5,1	5,4	3,5	4,9	2,2
E' (латеральный), см/с	3,7	4,5	5,0	3	4,3	2,4
E/E' (медиальный)	30	14	18	22	27	39
E/E' (латеральный)	25	15	20	24	30	48
E/E' (средний)	27,5	14,5	19	23	29	43
TAPSE, мм	9,4	11	12	15,6	8,9	10
S' ПЖ, см/с	4,8	11,5	10,4	9,5	6,7	5
Стенка ПЖ, мм	6,2	6,9	8	7,3	7,6	6,8
СДЛА, мм рт. ст.	34	45	38	45	42	53
ПГСД, %	3,6	2,9	5,8	3,9	5,9	2,8
ЦГСД, %	8,6	4,4	7,9	10,5	13,9	9,8
РГСД, %	10,9	5,8	16,8	5,3	15	9,5
A/B > 2,1	2,4	4,48	4,6	3,1	3,6	8
A/(C+B) ≥ 1	1,1	0,85	1,03	0,74	0,82	1,3
Выпот в перикард	+	+	+	-	+	+

Примечание. КДО – конечнодиастолический объем; КСО – конечносистолический объем; УО – ударный объем; ММ – масса миокарда; ИММ – индекс ММ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; S ЛП – площадь левого предсердия; S ПП – площадь правого предсердия; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; ИОПП – индекс объема правого предсердия; E/A – отношение скорости раннего к скорости позднего наполнения ЛЖ; E/E' – отношение скорости раннего наполнения ЛЖ по данным трансмитрального кровотока к ранней скорости смещения кольца митрального клапана по данным тканевой доплерографии; TAPSE – амплитуда смещения кольца трехстворчатого клапана; S' ПЖ – скорость систолического смещения кольца трехстворчатого клапана (тканевая доплерография); СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ПГСД – продольная глобальная систолическая деформация ЛЖ; ЦГСД – циркулярная глобальная систолическая деформация ЛЖ; РГСД – радиальная глобальная систолическая деформация ЛЖ; A/B – отношение продольной деформации апикального сегмента МЖП к деформации базального сегмента; A/(C+B) – отношение суммы величин продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ к сумме величин деформации сегментов средних и базальных отделов ЛЖ.

были концентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ, уменьшение полости ЛЖ при сохраненной ФВ у большинства больных (рис. 3А, 3Б). Также у всех пациентов предсердия были увеличены, имела место диастолическая дисфункция ЛЖ III типа (рестриктивный тип наполнения; рис. 3В), и у всех больных было повышено давление наполнения ЛЖ (рис. 3Г). Высокая распространенность рестриктивного типа наполне-

ния ЛЖ у наших пациентов обусловлена тем, что они поступали в клинику в клинически выраженной, а некоторые и в терминальной стадии амилоидоза сердца. Перикардиальный выпот и зернистость миокарда МЖП наблюдались в 83 % случаев (у 5 из 6 больных), и больше чем у половины пациентов наблюдалось утолщение створок клапанов и межпредсердной перегородки (см. рис. 3Б).

При оценке деформации миокарда ЛЖ методом спекл-трекинг эхокардиографии у больных выявлено снижение всех видов деформации – продольной, циркулярной и радиальной (см. рис. 1, 2), при этом степень снижения продольной деформации была наиболее выраженной, а ее величина колебалась от 2,8 до 5,9 % (рис. 4). У всех пациентов отношение продольной деформации апикального сегмента МЖП к деформации базального составляло $> 2,1$, и у половины больных отношение суммы величин продольной деформации апикальных сегментов ЛЖ к сумме величин деформации сегментов средних и базальных отделов ЛЖ было ≥ 1 , что подтверждает данные, полученные другими авторами [26, 33], о преимущественном снижении продольной деформации

базальных и средних сегментов ЛЖ по сравнению с верхушечными.

У всех пациентов наблюдали утолщение свободной стенки ПЖ, снижение его сократительной способности и эхокардиографические признаки легочной гипертензии (рис. 5).

Результаты эхокардиографии и спекл-трекинг эхокардиографии больных, наблюдавшихся в клинике, представлены в таблице.

Все пациенты имели характерные МРВ-признаки амилоидоза: значительное утолщение стенок сердца при нормальной или уменьшенной полости ЛЖ с диффузным субэпикардальным и/или интрамуральным отсроченным накоплением контраста.

На рис. 6 представлены результаты МРВ-исследования у больного с признаками амилоидоза

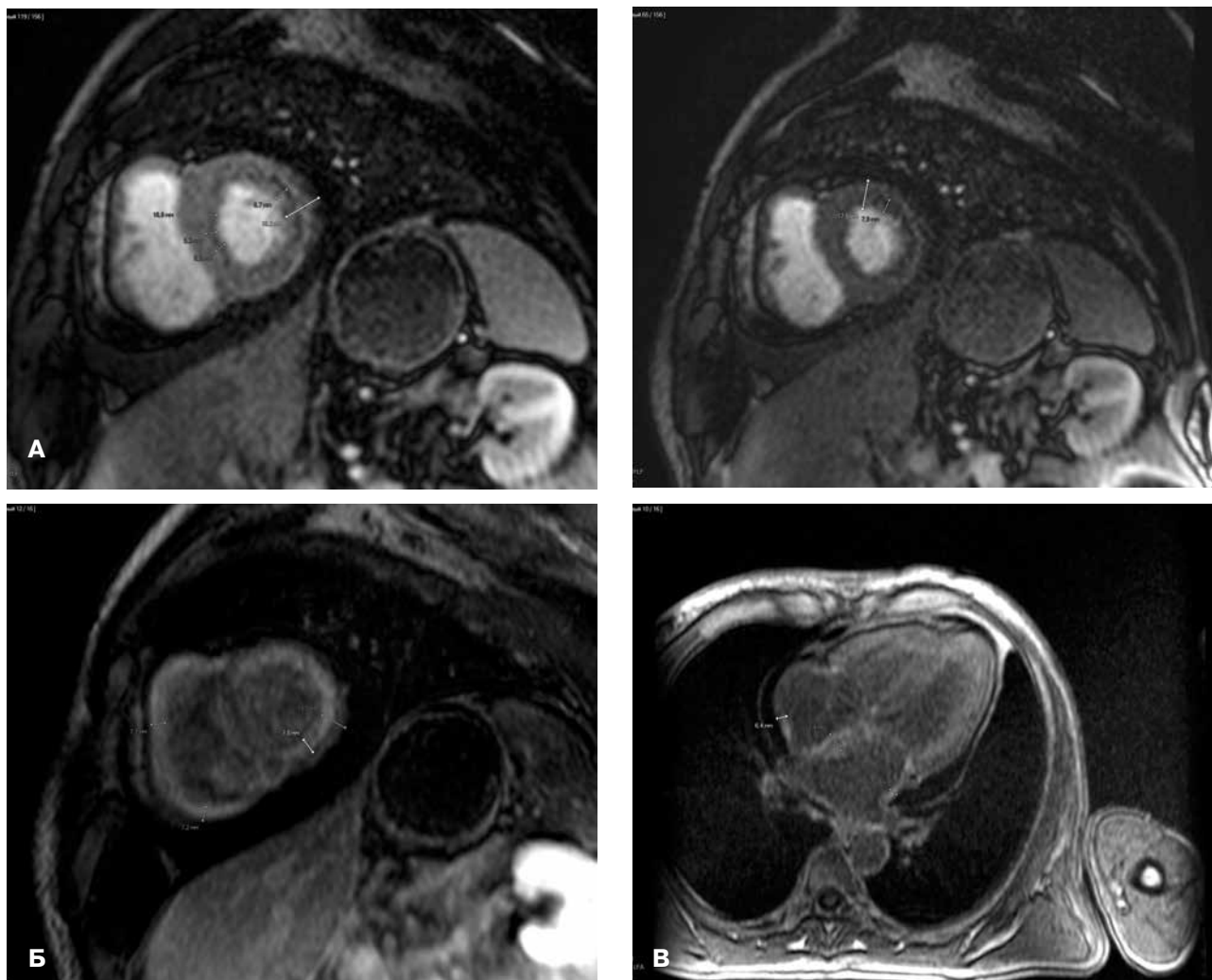


Рис. 6. МРВ с внутривенным контрастированием (гадовист) у пациента с признаками амилоидоза сердца в двухкамерной по короткой оси (А, Б) и четырехкамерной проекциях (В) (пояснения в тексте).

доза сердца. При МР-перфузиографии определяется дефект перфузии миокарда (признаки снижения МР-сигнала) в зоне эндокарда с переходом в интрамуральные отделы ЛЖ, с циркулярным диффузным характером поражения, больше выраженным по передней стенке (см. рис. 6А). После внутривенного введения препарата гадолиния в раннюю (3–5 мин) и отсроченную (15–20 мин) фазы контрастирования отмечается наличие выраженных признаков патологического контрастирования стенок ЛЖ, ПЖ, левого и правого предсердий, а также межпредсердной и межжелудочковой перегородки, эндокардиально и интрамурально, диффузного циркулярного характера, за счет задержки контраста в межклеточном пространстве, что обусловлено отложением амилоида (см. рис. 6Б, 6В).

Приведенные наблюдения свидетельствуют о том, что диагностика амилоидоза сердца представляет значительные трудности в связи с отсутствием патогномичных симптомов и малой распространенностью заболевания. Современные методы визуализации (спекл-трекинг эхокардиография, МРВ с контрастированием) позволяют уже на ранних доклинических стадиях выявить нарушения функции миокарда, обусловленные отложением амилоидных масс, а биохимические маркеры, количественные методы выявления амилоидных белков позволяют верифицировать диагноз. Своевременная диагностика и раннее начало лечения могут улучшить качество жизни и прогноз у больных амилоидозом.

Литература

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Поленова Н.С. и др. Случай первичного генерализованного амилоидоза // Серцева недостатність.– 2009.– № 2.– С. 68–72.
2. Лутай М.И., Голикова И.П., Цыж А.В., Бугаенко В.В. Амилоидоз сердца. Определение, диагностика, лечение. Клинический случай // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 1.– С. 124–138.
3. Мостбауер Г.В. Амилоидоз и сердце // *Therapia*.– 2009.– № 5 (37).– С. 39–46.
4. Ушаков А.В., Легконогов А.В., Гагарина А.А. и др. Случай системного амилоидоза с преимущественным поражением сердца // *Сердце і судини*.– 2014.– № 2.– С. 112–118.
5. Baccouche H., Maunz M., Beck T. et al. Differentiating cardiac amyloidosis and hypertrophic cardiomyopathy by use of three-dimensional speckle tracking echocardiography // *Echocardiography*.– 2012.– Vol. 29.– P. 668–677.
6. Banyersad S.M., Moon J.C., Whelan C. et al. Updates in Cardiac Amyloidosis: a Review // *J. Am. Heart Assoc.*– 2012.– doi: 10.1161/JAHA.111.000364.
7. Bellavia D., Pelliikka P., Dispenzieri A.H. et al. Comparison of right ventricular longitudinal strain imaging, tricuspid annular plane systolic excursion, and cardiac biomarkers for early diagnosis of cardiac involvement and risk stratification in AL amyloidosis: a five year cohort study // *Circulation*.– 2010.– Vol. 122.– P. A13453.
8. Bulawa C.E., Connelly S., Devit M. et al. Tafamidis, a potent and selective transthyretin kinetic stabilizer that inhibits the amyloid cascade // *Proc. Natl. Acad. Sci USA*.– 2012.– Vol. 109.– P. 9629–9634.
9. Cappelli F., Porciani M.C., Bergesio F. et al. Right ventricular function in AL amyloidosis: characteristics and prognostic implication // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging*.– 2012.– Vol. 13.– P. 416–422.
10. Cappelli F., Porciani M.C., Bergesio F. et al. Characteristics of left ventricular rotational mechanics in patients with systemic amyloidosis, systemic hypertension and normal left ventricular mass // *Clin. Physiol. Funct. Imaging*.– 2011.– Vol. 31.– P.159–165.
11. Deux J.F., Damy T., Rahmouni A. et al. Noninvasive detection of cardiac involvement in patients with hereditary transthyretin associated amyloidosis using cardiac magnetic resonance imaging: a prospective study // *Amyloid*.– 2014.– Vol. 21.– P. 246–255.
12. Dispenzieri A., Lacy M.Q., Katzmann J.A. et al. Absolute values of immunoglobulin free light chains are prognostic in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation // *Blood*.– 2006.– Vol. 107.– P. 3378–3383
13. Dubrey S.W., Hawkins P.N., Falk R.H. Amyloid diseases of the heart: assessment, diagnosis and referral // *Heart*.– 2011.– Vol. 97.– P. 75–84.
14. Ericzon B.G., Wilczek H.E., Larsson M. et al. Liver transplantation for hereditary transthyretin amyloidosis: after 20 years still the best therapeutic alternative? // *Transplantation*.– 2015.– Vol. 99.– P. 1847–1854.
15. Falk R.H. Cardiac amyloidosis: a treatable disease, often overlooked // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 1079–1085.
16. Fikrle M., Palecek T., Kuchynka P. et al. Cardiac amyloidosis: a comprehensive review // *Cor et vasa*.– 2013.– Vol. 55 – P.60–75.
17. Fontana M., Banyersad S.M., Treibel T.A. et al. Native T1 mapping in transthyretin amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*– 2014.– Vol. 7.– P. 157–165.
18. Gertz M., Lacy M., Dispenzieri A. et al. Troponin T level as an exclusion criterion for stem cell transplantation in light-chain amyloidosis // *Leuk Lymphoma*.– 2008.– Vol. 49.– P. 36–41.
19. Gertz M.A., Lacy M.Q., Dispenzieri A. et al. Effect of hematologic response on outcome of patients undergoing transplantation for primary amyloidosis: importance of achieving a complete response // *Haematologica*.– 2007.– Vol. 92.– P. 1415–1418.
20. James S., Butler et al. Preclinical evaluation of RNAi as a treatment for transthyretin-mediated amyloidosis // *Amyloid*.– 2016.– Vol. 23 (2).– P. 109–118.
21. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Banyersad S.M. et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*– 2013.– Vol. 6.– P. 488–497.
22. Koyama J., Falk R.H. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*– 2010.– Vol. 3.– P. 333–342.
23. Kpodonu J., Massad M.G., Caines A. et al. Outcome of heart transplantation in patients with amyloid cardiomyopathy // *J. Heart Lung Transplant*.– 2005.– Vol. 24.– P. 1763–1765.
24. Lachmann H.J., Gallimore R., Gillmore J.D. et al. Outcome in systemic AL amyloidosis in relation to changes in concentration of circulating free immunoglobulin light chains following chemotherapy // *Br. J. Haematol*.– 2003.– Vol. 122 (1).– P. 78–84.
25. Lavatelli F., Perlman D.H., Spencer B. et al. Amyloidogenic and associated proteins in systemic amyloidosis proteome of adipose tissue // *Mol. Cell. Proteomics*.– 2008.– Vol. 7.– P. 1570–1583.
26. Liu D., Hu K., Niemann M. et al. Effect of combined systolic and diastolic functional parameter assessment for differentiation of cardiac amyloidosis from other causes of concentric left ven-

- tricular hypertrophy // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6 (6).– P. 1066–1072.
27. Merlini G., Seldin D.C., Gertz M.A. Amyloidosis: pathogenesis and new therapeutic options // *J. Clin. Oncol.*– 2011.– Vol. 29.– P. 1924–1933.
28. Mignot A., Bridoux F., Thierry A. et al. Successful heart transplantation following melphalan plus dexamethasone therapy in systemic AL amyloidosis // *Haematologica.*– 2008.– Vol. 93.– P. 32–35.
29. Mikhael J.R., Schuster S.R., Jimenez-Zepeda V.H. et al. Cyclophosphamide-bortezomib-dexamethasone (CyBorD) produces rapid and complete hematologic response in patients with AL amyloidosis // *Blood.*– 2012.– Vol. 119.– P. 4391–4394.
30. Moreau P., Jaccard A., Benboubker L. et al. Lenalidomide in combination with melphalan and dexamethasone in patients with newly diagnosed AL amyloidosis: a multicenter phase 1/2 dose-escalation study // *Blood.*– 2010.– Vol. 116.– P. 4777–4782.
31. Murphy R.T., Ratliff N.B., Lever H.M. et al. Use of percutaneous transluminal septal myocardial ablation for relief of outflow tract obstruction in cardiac amyloidosis: a novel therapeutic target // *Catheter. Cardiovasc. Interv.*– 2006.– Vol. 68.– P. 637–641.
32. Perugini E., Rapezzi C., Piva T. et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 343–349.
33. Phelan D., Collier P., Thavendiranathan P. et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1442–1448.
34. Porciani M.C., Lilli A., Perfetto F. et al. Tissue Doppler and strain imaging: a new tool for early detection of cardiac amyloidosis // *Amyloid.*– 2009.– Vol. 16.– P. 63–70.
35. Quarta C.C., Solomon S.D., Uraizee I. et al. Left ventricular structure and function in TTR-related versus AL cardiac amyloidosis // *Circulation.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1840–1849.
36. Rapezzi C., Merlini G., Quarta C.C. et al. Systemic cardiac amyloidoses: disease profiles and clinical courses of the 3 main types // *Circulation.*– 2009.– Vol. 120.– P. 1203–1212.
37. Rapezzi C., Longhi S., Milandri A. et al. Cardiac involvement in hereditary transthyretin related amyloidosis // *Amyloid.*– 2012.– Vol. 19.– P. 16–21.
38. Reyners A.K., Hazenberg B.P., Reitsma W.D. et al. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis // *Eur. Heart J.*– 2002.– Vol. 23.– P. 157–161.
39. Ruberg F.L. T1 Mapping in Cardiac Amyloidosis Can We Get There From Here? // *JACC Cardiovascular imaging.*– 2013.– Vol. 6, N 4.– P. 498–500.
40. Sancharawala V., Skinner M., Quillen K. et al. Long-term outcome of patients with AL amyloidosis treated with high-dose melphalan and stem-cell transplantation // *Blood.*– 2007.– Vol. 110.– P. 3561–3563.
41. Shah K.B., Inoue Y., Mehra M.R. Amyloidosis and the Heart. A Comprehensive Review // *Arch. Intern. Med.*– 2006.– Vol. 166.– P. 1805–1813.
42. Sun J.P., Stewart W.J., Yang X.S. et al. Differentiation of hypertrophic cardiomyopathy and cardiac amyloidosis from other causes of ventricular wall thickening by two-dimensional strain imaging echocardiography // *Am. J. Cardiol.*– 2009.– Vol. 103.– P. 411–415.
43. Swan N., Skinner M., O'Hara C.J. Bone marrow core biopsy specimens in AL (primary) amyloidosis. A morphologic and immunohistochemical study of 100 cases // *Am. J. Clin. Pathol.*– 2003.– Vol. 120.– P. 610–616.
44. Ternacle J., Bodez D., Guellich A. et al. Causes and Consequences of Longitudinal LV Dysfunction Assessed by 2D Strain Echocardiography in Cardiac Amyloidosis // *J. Am. Coll. Cardiol. Img.*– 2016.– Vol. 9 (2).– P. 126–138. doi:10.1016/j.jcmg.2015.05.014
45. Urbano-Moral J.A., Gangadharamurthy D., Comenzo R.L. et al. Three-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Light Chain Cardiac Amyloidosis: Examination of Left and Right Ventricular Myocardial Mechanics Parameters // *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed).*– 2015.– Vol. 68 (8).– P. 657–664.
46. Van Gameren I., van Rijswijk M.H., Bijzet J. et al. Histological regression of amyloid in AL amyloidosis is exclusively seen after normalization of serum free light chain // *Haematologica.*– 2009.– Vol. 94.– P. 1094–1100.
47. Venner C.P., Lane T., Foard D. et al. Cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone therapy in AL amyloidosis is associated with high clonal response rates and prolonged progression-free survival // *Blood.*– 2012.– Vol. 119.– P. 4387–4390.
48. Vrana J.A., Gamez J.D., Madden B.J. et al. Classification of amyloidosis by laser microdissection and mass spectrometry-based proteomic analysis in clinical biopsy specimens // *Blood.*– 2009.– Vol. 114.– P. 4957–4959.
49. Waldenstrom H. On the formation and disappearance of amyloid in man // *Acta Chir Scand.*– 1928.– Vol. 63.– P. 479–530.
50. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popovic Z.B. et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2013.– Vol. 26.– P. 185–191.

Надійшла 30.06.2016 р.

Амілоїдоз: клініка, діагностика, лікування

О.Г. Несукай, О.О. Даниленко, А.С. Козлюк, С.В. Чернюк, В.А. Федьків

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

Стаття присвячена актуальним питанням діагностики та лікування різних типів амілоїдозу з ураженням серця. Амілоїдоз – це група захворювань, при яких в органах і тканинах спостерігається накопичення особливого білка фібрилярної структури – амілоїду або його попередників. Залучення серця в патологічний процес характерно для AL-амілоїдозу, сімейного амілоїдозу, сенильного системного амілоїдозу, ізольованого системного амілоїдозу та вторинного амілоїдозу. В статті детально викладено найбільш характерні клінічні вияви та діагностичні критерії цих типів амілоїдозу, як ті, що пов'язані з ураженням серця, так і екстракардіальні. Описано типові зміни серця при використанні сучасних методик візуалізації – ехокардіографії, спекл-трекінг ехокардіографії, магнітно-резонансної візуалізації, достатньо уваги приділено лабораторній діагностиці цього захворювання. Також детально висвітлено питання, що стосуються етіопатогенетичної терапії різних типів амілоїдозу. Представлено досвід відділу некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України стосовно ведення пацієнтів із ураженням серця при амілоїдозі.

Ключові слова: амілоїдоз, діагностика, ехокардіографія, спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна візуалізація, лікування.

Amyloidosis: clinical features, diagnosis and treatment

E.G. Nesukay, O.O. Danilenko, A.S. Kozliuk, S.V. Cherniuk, V.A. Fedkiv

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

The article reviews contemporary diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis. Amyloidosis is a group of diseases characterized by deposition of the special protein amyloid or its precursors in organs and tissues. The heart involvement is typical in AL-amyloidosis, secondary systemic amyloidosis, senile systemic amyloidosis, isolated atrial amyloidosis, familial amyloidosis. The article covers the issues of clinical presentation and diagnostic criteria for different types of cardiac and extracardiac amyloidosis. Typical cardiac manifestations of the diseases which may be detected by echocardiography, speckle-tracking echocardiography, cardiac MRI and laboratory diagnostics are discussed in detail. Much attention is paid to etiopathogenetic treatment of different types of amyloidosis. The experience of authors regarding management of cardiac amyloidosis is presented.

Key words: amyloidosis, diagnosis, echocardiography, speckle-tracking echocardiography, cardiac magnetic resonance, treatment.

УДК 061.3(4):616.2

Європейський конгрес кардіологів – 2016

Цього року Європейський конгрес кардіологів проходив 27–31 серпня вперше в столиці Італії – Римі. Ця визначна щорічна міжнародна подія присвячена як серцево-судинним захворюванням, так і суміжним дисциплінам і є найбільшим форумом не тільки в Європі, а й в усьому світі.

Як підсумував президент Європейського товариства кардіологів (ЄТК) професор F. Pinto, протягом 5 днів роботи конгресу зібрано рекордну кількість – 33 000 – фахівців з охорони здоров'я з п'яти континентів, які представили найновіші досягнення в галузі медицини, насамперед у боротьбі з серцево-судинними захворюваннями, найбільшим ворогом людства. F. Pinto зазначив, що серцево-судинні захворювання – це провідна причина смерті в усьому світі. І місія ЄТК полягає у прагненні до полегшення страждань і пропаганди здорового способу життя, у стремлінні допомогти людям жити довше, здоровіше і продуктивніше.

За понад 65 років існування ЄТК об'єднало 56 національних товариств кардіологів, а це 95 000 фахівців у галузі кардіології, які прагнуть обмінюватися науковими знаннями і поліпшувати лікування пацієнтів. Сьогодні ЄТК – це глобальна асоціація, яка об'єднує найкращих фахівців з більш ніж 120 різних країн, які розширюють межі серцево-судинної медицини. ЄТК випускає 12 наукових журналів, проводить курси підвищення кваліфікації, на підставі останніх міжнародних досягнень і передового досвіду створює клінічні рекомендації.

В Європі щороку 1,4 млн осіб віком менше 75 років помирають від серцевих нападів та інсультів. Багатьом із цих смертей можна було б запобігти, оскільки часто хворі не отримують своєчасної та ефективної медичної допомоги. Тому уряди, системи охорони здоров'я, клініки, лікарні, університети, лікарі повинні визнати актуальність цієї проблеми у сфері охорони здоров'я.

Знаковою подією стало відвідання конгресу Папою Римським Франциском і його привітання всім учасникам. Звертаючись до вчених і лікарів з різних країн, Папа подякував їм за наукову діяльність і за самовідданість, з якою вони при-

свячують себе хворим. «Ви займаєтеся лікуванням серця, – сказав Папа. – Скільки символіки ховається в цьому слові, скільки очікувань пов'язують з цим людським органом! Через ваші руки проходить пульсуючий центр людського тіла. Воістину велика ваша відповідальність! Я впевнений: перед цією книгою життя, в якій ще належить відкрити чимало сторінок, ви наповнені хвилюванням і сподіваннями. Церква завжди підтверджувала важливість наукових досліджень, що сприяють життю і здоров'ю людей. Відкритість Божої благодаті через віру не ранив розум, але спонукає його до пізнання істини, ще більш широкої і корисної для людства».

На конгресі було презентовано 1530 наукових сесій, 205 клінічних «гарячих ліній», оновлено результати низки клінічних досліджень та реєстрів, перевидано 5 рекомендацій, представлено 11 139 стендових доповідей зі 106 країн світу. Від України підготували 21 постерну доповідь.

Цього року присуджено дві золоті медалі ЄТК за значний внесок у практичну медицину – професорові A. Cribier (за розробку та впровадження транскатетерної імплантації аортального клапана) та професору B. Gersh (за впровадження реперфузії міокарда при гострому коронарному синдромі, експериментальні та клінічні дослідження у хворих з фібриляцією передсердь, гіпертрофічною кардіоміопатією, ішемічною хворобою серця).

На виставці конгресу були представлені національні кардіологічні товариства та авторитетні міжнародні організації, такі як Всесвітня федерація серця, Американська колегія кардіологів, Американська асоціація серця, Європейське товариство гіпертензії, Європейське товариство атеросклерозу та ін. На стенді Асоціації кардіологів України, яка вже 13 років поспіль бере участь у конгресі, висвітлювалася діяльність асоціації та вітчизняної кардіологічної науки в цілому. До роботи на стенді було залучено найкращих науковців та лікарів, а також молодих учених за підтримки асоціації та товариства «Cardiologists of Tomorrow». Стенд відвідали велика кількість гостей з різних країн світу, преса, оргкомітет конгресу. З метою налагодження співробітництва на стенді побували представни-



Президент Асоціації кардіологів України, академік НАМН України професор В.М. Коваленко з членами української делегації біля стенду України на Європейському конгресі кардіологів.

ки міжнародних кардіологічних товариств, засобів масової інформації, співробітники фармацевтичних компаній та виробників медичної апаратури.

Слід відзначити, що для молодих учених і лікарів відкрито широкі можливості підвищення професійного рівня, стажування, обміну досвідом, отримання грантів та фінансової допомоги. Так, Асоціація кардіологів України надає підтримку активним членам асоціації та молодим ученим, лікарям за програмою

«Cardiologists of Tomorrow». Європейське товариство кардіологів пропонує низку грантів, інформація про які доступна на сайті www.escardio.org, надає безкоштовну реєстрацію вченим, тези доповідей яких прийнято до програми, тощо. Цього року молоді вчені отримали два гранти на відвідування конгресу і один грант на стажування в Лондоні.

Наступний Європейський конгрес кардіологів прохочитиме 26–30 серпня 2017 р. у Барселоні (Іспанія). Тези приймаються з грудня 2016 р.

**Підготував С.М. Кожухов, д. мед. н.,
координатор стенду Асоціації кардіологів
України**

Резолюція

XVII Національного конгресу кардіологів України (Київ, 21–23 вересня 2016 р.)

XVII Національний конгрес кардіологів України присвячено 80-річчю створення Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України та 140-річчю від дня народження засновника Інституту всесвітньо відомого вченого академіка М.Д. Стражеска.

Особливу увагу на конгресі приділено питанню формування персоніфікованого підходу до лікування пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями на основі доказової медицини.

У роботі конгресу взяли участь більше 2700 українських лікарів та науковців, а також фахівці з Великої Британії, Бразилії, Польщі, Італії, Латвії, Угорщини, Чехії, Греції, Німеччини. Відбулося 16 пленарних і 7 секційних засідань, 9 круглих столів та 4 наукові дискусії, 17 науково-практичних симпозиумів. Заслухано 283 доповіді та обговорено 58 стендових повідомлень. Провідними вітчизняними та іноземними вченими прочитано 6 лекцій, проведено 10 інтерактивних майстер-класів, клінічні розбори. Молодими вченими зроблено 29 доповідей. Організовано виставку сучасних лікарських засобів медичного призначення і спеціалізованих видань.

У рамках конгресу проведено спільні засідання Асоціації кардіологів України з Європейським товариством кардіологів, спільна сесія Асоціації кардіологів України та Польщі, спільна сесія Європейської асоціації ритму серця (EHRA/ESC) та Асоціації аритмологів України.

Уперше на конгресі для лікарів за спеціальністю «Загальна практика – сімейна медицина» прочитано курс лекцій «Базисні основи аритмології», а також надано рекомендації щодо застосування настанов і протоколів лікування й діагностики найпоширеніших хвороб серця.

Програма конгресу, висвітлюючи найактуальніші наукові питання і проблеми кардіологічної служби, охоплювала сучасні стратегії та рекомендації щодо наріжних питань сучасної кардіології – хронічної ішемічної хвороби серця і гострого коронарного синдрому, артеріальної гіпертензії і пов'язаних з нею чинників

серцево-судинного ризику і коморбідної патології (зокрема цукрового діабету, гострого та хронічного ушкодження нирок, цереброваскулярних захворювань) і невідкладних станів, безпечності медикаментозного лікування, епідеміологічних та медико-соціальних аспектів кардіології в Україні, імплементації нових настанов і протоколів. Особливу увагу приділено проблемі превентивної кардіології й реабілітації, висвітленню результатів Європейського дослідження EUROASPIRE IV в Україні. Привернуто увагу лікарів до некоронарних хвороб серця, зокрема, кардіоміопатій та хвороб накопичення (хвороба Фабрі). Окреме місце належало обговоренню сучасних інтервенційних технологій та хірургічних методів лікування захворювань серцево-судинної системи (зокрема нових технологій захисту життєво важливих органів і стимуляції репаративних процесів, виявлення хворих з високим ризиком венозного тромбоемболізму і шляхів запобігання його розвитку, внутрішньосудинної діагностики, використання коронарних стентів з елютинг-покриттям останнього покоління, нових методик лікування внутрішньостенових рестенозів), інвазивної аритмології. Традиційно розглядали питання клінічної фармакології й раціональної фармакотерапії.

На Генеральній асамблеї підтримано державну програму з профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2017–2021 рр., заслухано річний звіт президента Асоціації кардіологів України академіка НАМН України В.М. Коваленка про роботу асоціації, відбулися вибори правління Асоціації кардіологів України, затверджено основні регламентні документи кардіологічної служби і збірку «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, діагностика та лікування».

Президентом Асоціації кардіологів України обрано академіка НАМН України професора В.М. Коваленка.

Обговорено й затверджено рекомендації з гострої та хронічної серцевої недостатності,

рекомендації з ехокардіографічної оцінки регургітації на нативних клапанах.

Серед досягнень вітчизняної кардіології конгресом відзначені:

- Оголошення 2016 року «Роком серця в Україні», розробка державної програми профілактики, лікування та реабілітації серцево-судинних захворювань на 2017–2021 рр.

- Участь Асоціації кардіологів України в європейському проєкті з вторинної профілактики серцево-судинних захворювань EUROASPIRE IV.

- Удосконалення діагностики та оцінки серцево-судинного ризику у хворих з коронарними та некоронарними захворюваннями, затвердження протоколів і стандартів діагностики та лікування серцево-судинних захворювань. Асоціацією кардіологів України розроблено та рекомендовано до затвердження збірку «Серцево-судинні захворювання. Класифікація, діагностика та лікування».

- Затвердження та видання рекомендацій із серцевої недостатності, рекомендацій з ехокардіографічної оцінки регургітації на нативних клапанах.

- Оновлення рекомендацій Асоціації кардіологів України та Асоціації з невідкладної кардіології з ведення хворих з тромбоемболією легеневої артерії.

- Експертами Асоціації кардіологів України спільно з експертами МОЗ підготовлено шість клінічних протоколів з основних нозологій у кардіології: «Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST» (затверджено МОЗ), «Стабільна ішемічна хвороба серця», «Серцева недостатність», «Фібриляція передсердь», «Легенева гіпертензія» і «Профілактика серцево-судинних захворювань», «Тромбоемболія легеневої артерії». Кілька протоколів уже пройшли громадське обговорення і готові до імплементації в реальних клінічних умовах України. За всіма протоколами завершено обговорення, п'ять протоколів вийшли у вигляді наказів МОЗ України.

- У результаті спільних дій Асоціації кардіологів України та Асоціації інтервенційних кардіологів України у 14 областях України почали роботу «Регіональні реперфузійні мережі», в межах яких проводиться реперфузійна терапія з використанням первинних перкутанних втручань та фібринолітичної терапії.

- Продовжує ефективно функціонувати «Реєстр перкутанних коронарних втручань», за даними якого в 2015 р. збільшилася кількість

інвазивних процедур в кардіології, в першу чергу в пацієнтів зі стійкою елевацією сегмента ST: кількість коронарографій досягла 26 000, коронарних стентувань – 10 000, при цьому стентувань у перші години від початку симптомів гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST – 5300 (у 2014 р. – 3600). Проведено Сервей (зріз) з перкутанних втручань в Україні, який висвітлює найближчі та віддалені результати проведення стентувань у пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією та без елевації сегмента ST і стабільною ішемічною хворобою серця.

- Розглянуто результати проведення Національного реєстру з тромболітичної терапії (NR-TLT) 2014 р. та Сервею «Гострі коронарні синдроми в реальній клінічній практиці» 2015 р.

- Ініційовано (спільно з МОЗ) створення Національного реєстру хворих з гострим коронарним синдромом.

- На підставі розробленого Асоціацією з невідкладної кардіології пілотного проєкту Алгоритмів надання допомоги хворим з ургентними серцево-судинними захворюваннями (2014) запропоновано створення міждисциплінарного алгоритму догоспітальної та госпітальної невідкладної допомоги хворим на серцево-судинні захворювання.

- Розглянуто можливі шляхи поліпшення організації догоспітальної, госпітальної та постгоспітальної допомоги хворим з гострим інфарктом міокарда на сучасному етапі.

- Проведено подальший субаналіз популяційного дослідження 20 чинників серцево-судинного ризику серед міського населення України, за результатами якого поряд із поширеністю когорти дуже високого ризику розвитку ускладнень за шкалою SCORE, що становила 30 % дорослого населення, визначено, що у 8,1 % міського населення реєструється сімейна гіперхолестеринемія за критерієм рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності 5 ммоль/л і більше.

- Разом із Асоціацією акушерів-гінекологів України затверджено спільний меморандум кардіологів та гінекологів щодо «терапевтичного вікна» для призначення замісної гормональної терапії, який увійшов у міждисциплінарний «Національний консенсус щодо ведення пацієток у клімактерії, 2016» МОЗ України.

- Започатковано активну участь у міжнародному та європейському реєстрах із сімейних гіперхолестеринемій ScreenPro FH та EAS-FHSC.

- Спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів проводиться подальше впровадження алгоритму періопераційної діагностики та післяопераційного ведення хворих із множинним атеросклерозом вінцевих артерій та цукровим діабетом 2-го типу.

- Забезпечується співпраця з кардіохірургами, неврологами, ендокринологами, нефрологами, гінекологами та андрологами щодо пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень. Спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів здійснюється довгострокове вивчення особливостей прогресування атеросклерозу вінцевих артерій та перебігу ішемічної хвороби серця у хворих з гіпотиреозом після операції аортокоронарного шунтування.

- Розпочато роботу центрів з діагностики та лікування сімейних (гомозиготних та гетерозиготних) дисліпідемій у 4 регіонах України (Київ, Харків, Дніпро, Луцьк).

- Проведено майстер-класи з порушень серцевого ритму, тромбозів та емболій у різних регіонах України.

- Взято участь у засіданнях Правління Європейського товариства кардіологів (ESC), Європейської асоціації ритму серця (EHRA), Європейської асоціації фахівців з невідкладних серцево-судинних станів (ACCA), інтервенційної кардіології та серцевої недостатності.

- Продовжено проведення спеціалізованого циклу «Клінічна аритмологія та електрофізіологія» на базі кафедри кардіології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика.

- Продовжено участь у виданні «Білої книги» Європейської асоціації ритму серця та Європейської асоціації з невідкладної серцево-судинної патології.

- Проводилися виїзні школи та регулярно читалися тематичні лекції з практичних питань діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності для лікарів-кардіологів і терапевтів в обласних центрах України.

- Функціонування сайту Української асоціації фахівців із серцевої недостатності для лікарів та пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

- Продовжено участь Української асоціації фахівців із серцевої недостатності у міжнародному глобальному реєстрі QUALIFY з оцінки якості ведення амбулаторних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю.

- Продовжено видання фахових журналів: «Український кардіологічний журнал», «Артеріальна гіпертензія», «Аритмологія», «Серцева недостатність».

- Розпочато формування в рамках Асоціації кардіологів України групи молодих учених-кардіологів «Кардіологи майбутнього України».

Водночас залишається низка не вирішених питань:

- не втрачає гостроти проблема фінансування невідкладної та планової допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями;

- немає державного статистичного реєстру хворих з гострим коронарним синдромом з підйомом та без підйому сегмента ST, порушеннями ритму серця, легеневою артеріальною гіпертензією, гострою та хронічною серцевою недостатністю;

- не узгоджено правові стосунки лікаря та пацієнта;

- крайнє недостатня кількість процедур з імплантації кардіовертерів-дефібриляторів та СРТ-пристроїв;

- немає належної підтримки проведення популяційних досліджень, спрямованих на виявлення чинників ризику серцево-судинних захворювань серед населення України;

- недостатня пропаганда здорового способу життя та значення чинників ризику серцево-судинних захворювань на державному рівні;

- медичні працівники первинних структур охорони здоров'я недостатньо розповсюджують санітарно-просвітницькі матеріали для населення, які пропагують здоровий спосіб життя, недостатньо проводяться оцінка серцево-судинного ризику та корекція чинників ризику у хворих на артеріальну гіпертензію;

- недостатня об'єктивізація причин смерті та як наслідок – штучне перебільшення цього показника в структурі смертності від хвороб системи кровообігу, що призводить до спотворення статистичної звітності, яка суто відрізняє Україну від розвинених країн.

Під час обговорення виступів та дискусій на конгресі визначено такі перспективні напрями наукових досліджень і заходи в практичній кардіології:

- Впровадження державної програми профілактики й лікування серцево-судинних захворювань та реабілітації на 2017–2021 рр.

- Розробка програми заходів профілактики, діагностики і лікування з метою зниження захво-

риваності, смертності, збільшення тривалості й підвищення якості життя.

- Створення системи відбору хворих з тяжкими та рідкісними серцево-судинними хворобами і лікування їх на базі національних і державних центрів.

- Постійне формування позитивної мотивації в населення щодо необхідності профілактики й лікування артеріальної гіпертензії. Створення інформаційного простору для здорового способу життя та профілактики серцево-судинних захворювань на державному рівні.

- Забезпечення керівниками управлінь охорони здоров'я розповсюдження санітарно-просвітницьких матеріалів для населення, що пропагують здоровий спосіб життя з використанням можливостей радіо, телебачення, преси. Активне залучення медичних сестер, фельдшерів та працівників аптек до пропаганди медико-санітарних знань і профілактики артеріальної гіпертензії серед населення. Активізація співпраці з викладачами і студентами ВНМЗ та ЗПО щодо проведення роз'яснювальної превентивної роботи серед населення.

- Поширення методу самостійного моніторингу домашнього артеріального тиску з метою ефективнішого контролю артеріального тиску на тлі терапії та реімбурсація коштів на апарати для вимірювання артеріального тиску в домашніх умовах.

- Продовження моніторингу епідеміологічної ситуації щодо багатофакторних впливів (зокрема артеріальної гіпертензії) на захворюваність та смертність населення. Продовження участі Асоціації кардіологів України в глобальному європейському проекті з профілактики серцево-судинних захворювань EUROASPIRE IV.

- Продовження активного виявлення осіб з артеріальною гіпертензією, впровадження її первинної і вторинної профілактики та стратифікації ризику. Сприяння формуванню прихильності пацієнтів і медичних працівників для підвищення ефективності профілактики й лікування артеріальної гіпертензії.

- Оновлення уніфікованого протоколу з діагностики, лікування та профілактики артеріальної гіпертензії в Україні.

- Забезпечення співпраці з сімейними лікарями, неврологами, ендокринологами та нефрологами щодо пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень у розв'язанні про-

блеми артеріальної гіпертензії та профілактики її ускладнень.

- Розробка методів широкого впровадження стандартів лікування хворих із легеневою артеріальною гіпертензією.

- Продовження роботи із забезпечення хворих на артеріальну гіпертензію сучасними лікувальними технологіями.

- Удосконалення роботи зі своєчасного виявлення і патогенетичного лікування симптоматичних гіпертензій.

- Подальше впровадження методів ангіопластики, стентування та шунтування в лікуванні атеросклерозу вінцевих судин серця, судин головного мозку і нирок.

- Оновлення рекомендацій Асоціації кардіологів України та Асоціації з невідкладної кардіології з ведення хворих з гострою серцевою недостатністю.

- Створення спільно з Європейською асоціацією з невідкладної серцево-судинної допомоги (АССА) консенсусного документа щодо організації, структури і діяльності відділень/блоків реанімації та інтенсивної терапії кардіологічного профілю в Європі.

- Створення реєстру венозних тромбоемболій серед хворих терапевтичного профілю.

- Продовження проведення освітніх шкіл і майстер-класів з аритмології, венозного тромбоемболізму в різних регіонах України з акцентом на освіті лікарів первинної ланки.

- Подальше впровадження інвазивних та апаратних методів діагностики й лікування порушень ритму та провідності серця і хронічної серцевої недостатності (радіочастотної абляції, багатокамерних кардіостимуляторів та імплантованих кардіовертерів-дефібриляторів).

- Необхідність збільшення на державному та регіональному рівнях фінансування придбання кардіостимуляторів, кардіовертерів-дефібриляторів, СРТ-пристроїв та катетерів для абляції.

- Виступ перед МОЗ України з ініціативою створення загальнодержавного реєстру хворих, що потребують імплантації кардіовертерів-дефібриляторів та штучних водіїв серцевого ритму для подальшого забезпечення цих потреб за бюджетні кошти. Створення в областях України «Листків очікування» хворих для імплантації кардіопристроїв, обласним кардіологам взяти під особистий контроль та подати копії в Асоціацію аритмологів України.

- Проведення в організаціях післядипломної освіти циклів тематичного вдосконалення лікарів з електрофізіології серця.

- Продовження участі у виданні «Білої книги» Європейської асоціації ритму серця та Європейської асоціації з невідкладної серцево-судинної патології.

- Оновлення міждисциплінарного консенсусу з лікування гіпертензивних кризів.

- Створення міждисциплінарних рекомендацій з профілактики кровотеч на тлі активної антитромботичної терапії.

- Оновлення рекомендацій з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності на базі міжнародних стандартів.

- Проведення короткотривалого реєстру з ефективності й безпечності застосування антитромботичної терапії у хворих після перенесеного гострого коронарного синдрому з метою створення національної адаптованої шкали ризику розвитку кровотеч.

- Впровадження доповнень до державної статистичної звітності з таких питань: гострий коронарний синдром з підйомом та без підйому сегмента ST; синдром преекзитації шлуночків; повна атріовентрикулярна блокада й атріовентрикулярна блокада 2-го ступеня, стадії хронічної серцевої недостатності, тромбоемболії легеневої артерії.

- Наукове забезпечення проведення експертної оцінки причин смерті працездатного населення країни від серцево-судинних захворювань.

- Створення у рамках Асоціації кардіологів України робочої групи з біомаркерів основних серцево-судинних захворювань.

- Розробка і впровадження в практику стандартизованої форми контролю якості амбула-

торного лікування пацієнта з хронічною серцевою недостатністю.

- Підготовка проекту національного міждисциплінарного протоколу з діагностування та лікування хронічної серцевої недостатності, на базі відповідного європейського документа.

- Створення міжгалузевої робочої групи щодо розробки та імплементації нової класифікації серцевої недостатності.

- Продовження підготовки кардіологів зі спеціалізацією з інтервенційної кардіології, внесення відповідних змін до кваліфікаційних вимог кардіолога.

- Підготовка та затвердження в МОЗ наказу про створення «Центрів реперфузійної терапії та інтервенційної кардіології».

- Продовження і розширення ведення «Реєстру ПКВ».

- Продовження участі у спільній діяльності європейської ініціативи «Stent for life».

- Розробка пропозицій Асоціації кардіологів України (спільно з МОЗ) щодо атестації лікарів-кардіологів відповідно до європейських стандартів та подання їх до МОЗ України.

- Залучення фахівців Асоціації кардіологів України, НАМН України і системи післядипломної освіти до навчання спеціалістів з новітніх технологій діагностики та лікування.

- Удосконалення програми підготовки, перепідготовки і підвищення кваліфікації медичних працівників лікувально-профілактичних закладів з питань профілактики та лікування артеріальної гіпертензії для подолання лікарської інерції у веденні пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

- Видання спільно з Асоціацією серцево-судинних хірургів посібників та настанов, які забезпечують етапність і спадкоємність кардіологічної та кардіохірургічної допомоги хворим.

До відома авторів

Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей у реферативних наукометричних базах, до яких входитиме журнал (зокрема PИHЦ, Google Академія, Scopus та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо (напр. «А написав проект роботи. А, В і С здійснили критичний огляд матеріалу щодо змісту. Усі три автори зробили значний внесок у написання цієї статті та схвалили її остаточну версію»).

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання. Розміщення таблиці або рисунка у статті необхідно позначити квадратом на полі зліва, вказавши номер.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами: назва, прізвища та ініціали авторів, ключові слова, інформація про мету, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Увага! Резюме англійською мовою має бути більш розгорнутим, ніж резюме кирилицею, для оригінальних досліджень воно повинно

містити такі розділи: мета, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 50 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури**, який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься **відповідно до вимог міжнародних баз даних**. А саме: для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, необхідно виконати транслітерацію, а назву видання, в якому її опубліковано, необхідно перекласти англійською. Крім того, якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, у цьому списку необхідно зазначати **прізвища всіх авторів без винятку**. Тобто, структура посилання має виглядати так: всі автори (*транс-*

літерація), назва видання (*транслітерація і англійський переклад*), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках. Якщо в списку є посилання на іноземні публікації, вони повторюються в списку, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

14. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua, у роздрукованому вигляді – на поштову адресу редакції: 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

Рецензії надісланих статей надсилаються авторам електронною поштою.

Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

Рукописи редакція не повертає.

Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури¹

Для статей кирилицею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Радченко А.Д., Михеева Е.В., Сиренко Ю.М. и др. Эффективность лечения на основе препарата Лористы // Артериальная гипертензия.– 2010.– № 6.– С. 23–35.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Radchenko AD, Mikheyeva EV, Sirenko YuM, Kushnir SN, Ponomariova GV. *Arterialnaya Hypertensiya – Arterial Hypertension* 2010;6:23–35 (in Russ).

Для статей латиницею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037–1044.

Для монографій кирилицею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты.– СПб: ЭЛБИ, 2005.– 288 с.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Deriugin MB, Boitsov SA. ELBI,2005.228 p (in Russ).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно з вимогами Scopus.

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 – опубліковано на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України», реферативної бази даних «Україніка наукова», матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 20.10.2016 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 20

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