

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

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

Ukrainian Journal of Cardiology



6/2016

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. Яблучанський (Харків)

Редакція журналу

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

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

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

www.ukrcardio.org

Видавець

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

Зміст

Contents

Ювілеї / Jubilees

До ювілею Євгенії Петрівни Свіщенко

13 To anniversary of Yevgeniia Petrivna Svishchenko

Проблемні статті / Problems articles

Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики

15 Myocarditis: state of art and search for new diagnostic approaches

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, О.О. Даниленко, Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, O.O. Danylenko, R.M. Kirichenko, Y.Y. Hires, E.Yu. Titov, N.S. Polenova**

У статті висвітлено проблему поширеності міокардиту, наведено характеристику сучасних підходів до діагностики, описано еволюцію діагностичних критеріїв цього захворювання, проаналізовано питання, що виникають при диференційній діагностиці міокардиту. Хоча на сьогодні ендоміокардіальна біопсія залишається золотим стандартом для верифікації діагнозу міокардиту, її застосування в клінічній практиці значною мірою обмежено. В останнє десятиліття спостерігається швидкий розвиток неінвазивних методів діагностики запального процесу в міокарді, таких як магнітно-резонансна томографія з контрастуванням, зокрема T1 і T2-картування, позитронна емісійна комп'ютерна томографія та новітніх ехокардіографічних методик, таких як спекл-трекінг ехокардіографія. Також представлено власний досвід з оцінюю гендерних особливостей різних клінічних виявів міокардиту з визначенням їх чутливості й специфічності для встановлення діагнозу.

Оригінальні дослідження / Original articles

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Резолюція сегмента ST після первинних перкутанних коронарних втручань: частота досягнення, клінічне значення і незалежні предиктори

25 ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: incidence, clinical significance and independent predictors

К.М. Амосова, Ю.О. Сиченко, Ю.В. Руденко, І.В. Прудкий, А.Б. Безродний, І.Ю. Кацитадзе, І.І. Горда**K.M. Amosova, Yu.O. Sychenko, Iu.V. Rudenko, I.V. Prudkyi, A.B. Bezrodnyi, I.Yu. Katsytadze, I.I. Gorda**

Мета – оцінити частоту досягнення резолюції сегмента ST $\geq 70\%$ через 30 хв після виконання первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ) у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС), її клінічне значення та незалежні предиктори. Під спостереженням перебували 162 пацієнти з інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST, які у 2011–2013 рр. були послідовно госпіталізовані в Олександрівську клінічну лікарню м. Києва без ознак кардіогенного шоку і яким було проведено первинне ПКВ у перші 12 год від розвитку больового синдрому. Проаналізовано динаміку сегмента ST через 30 хв після відкриття інфарктзалежної артерії. Відсоток резолюції сегмента ST для ІМ передньої локалізації оцінювали за одним із передніх грудних відведень з максимальним підйомом сегмента ST, для ІМ не передньої локалізації – за арифметичною сумою підйомів та депресій сегмента ST на ЕКГ у 12 відведеннях. Хворих розділили на групи залежно від досягнення резолюції ST $\geq 70\%$ через 30 хв після ПКВ. Відзначено більшу кількість випадків ІМ передньої локалізації у групі з резолюцією сегмента ST $< 70\%$ (76,4%), а в групі з резолюцією сегмента ST $\geq 70\%$ переважав ІМ нижньої локалізації (82,1%) ($P < 0,001$). У клінічній практиці у хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, яких госпіталізують у середньому через 5,8 год і яким виконують первинне ПКВ, резолюції сегмента ST $\geq 70\%$ досягають у 34,6% випадків. Резолюція сегмента ST $\geq 70\%$ асоціюється зі зниженням госпітальної летальності, частоти випадків гострої лівошлуночкової недостатності та загальної кількості великих серцево-судинних подій у госпітальний період. Пацієнти з резолюцією сегмента ST $\geq 70\%$ мали короткий період ішемії, менший клас гострої лівошлуночкової недостатності за Killip та менший ризик за шкалою TIMI, були молодшими, з переважанням нижньої та/або бічної локалізації ІМ і мали більшу частоту випадків відновлення кровотоку до рівня TIMI 3. Незалежними предикторами досягнення резолюції сегмента ST $\geq 70\%$ є відсутність виявів гострої лівошлуночкової недостатності, короткий час ішемії та ризик за шкалою TIMI ≤ 4 балів.

Гострий кардіоренальний синдром у стабільних хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST: патогенетична роль порушення ендотеліозалежної вазодилатації

32 Acute cardiorenal syndrome in stable patients with acute coronary syndrome and ST-segment elevation: pathogenetic role of endothelium-dependent vasodilation

О.М. Пархоменко, О.О. Сопко, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, А.О. Степура, Д.О. Білий, С.П. Кушнір**O.M. Parkhomenko, O.O. Sopko, Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, A.O. Stepura, D.O. Bilyi, S.P. Kushnir**

Мета роботи – встановити можливі клініко-патогенетичні механізми погіршення функції нирок у хворих з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST упродовж перших 7 діб госпітального спостереження. Обстежено 122 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, госпіталізованих у перші (4,31±0,23) год від розвитку захворювання, які отримали реперфузійну терапію (первинне через-шкірне коронарне втручання – 86,9 %) або мали ознаки спонтанної реканалізації інфарктзалежної артерії (9,0 %). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали розрахунковим методом за формулою MDRD. Гостре ушкодження нирок визначали як динамічне зниження ШКФ на 20 % та більше порівняно з початковим рівнем у строки від 3-ї до 7-ї доби госпітального періоду ГКС. Функцію ендотелію судин у хворих на ГКС визначали за даними проби з ендотеліозалежною вазодилатацією (ЕЗВД). Залежно від рівня ШКФ при госпіталізації хворих на ГКС розділили на три групи: 1-ша – з ШКФ ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²); 2-га – з ШКФ 60–89 мл/(хв · 1,73 м²); 3-тя – з ШКФ 45–59 мл/(хв · 1,73 м²). У хворих 1-ї групи розвиток гострого ушкодження нирок відзначено за наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереження протягом 7 діб спостереження. У хворих з помірно вираженою дисфункцією нирок її прогресування може бути пов'язане зі збереженням дисфункції ендотелію судин на тлі персистування активації прозапальних процесів. У хворих із вихідною дисфункцією нирок погіршення їх функції відбувається на тлі прогресування дисфункції ендотелію без ознак підвищення маркерів системного запалення. Отримані результати дозволяють визначити дисфункцію ендотелію як важливий патогенетичний чинник погіршення функції нирок – гострого кардіоренального синдрому у хворих з ГКС та свідчать про те, що у його виникненні мають значення не тільки вихідне значення ШКФ, скільки низький рівень ЕЗВД в 1-шу добу захворювання (особливо у хворих зі збереженою функцією нирок) та недостатнє відновлення функції ендотелію протягом першого тижня лікування (у хворих всіх груп).

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну на ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї (результати дослідження EPHEs)

Г.Д. Радченко, Л.О. Муштенко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір, О.А. Яринкіна, С.В. Поташев, Ю.М. Сіренко

41 Influence of fixed dose combination perindopril/amlodipin on target organ damage in patients with and without ischemic heart disease (results of the EPHEs study)

G.D. Radchenko, L.O. Mushtenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, O.A. Yarynkina, S.V. Potashev, Yu.M. Sirenko

Мета – порівняти ефективність фіксованої комбінації (ФК) периндоприлу й амлодипіну щодо зниження рівня артеріального тиску (АТ) та динаміки ступеня вираження ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без неї. У дослідження EPHEs залучено 60 пацієнтів з АГ віком понад 30 років: перша група – 30 пацієнтів без ІХС, друга – 30 пацієнтів з ІХС. Термін спостереження – 12 міс. Усім пацієнтам у день рандомізації призначали ФК периндоприлу й амлодипіну в початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. За необхідності дози компонентів ФК збільшували поступово кожні 2 тиж до 10/10 мг, а після 6 тиж лікування додавали індапамід у дозі 1,5 мг. Терапія на основі досліджуваної ФК незалежно від наявності ІХС ефективно (до цільових рівнів) та безпечно знижувала офісний, середньодобовий, денний, нічний та центральний АТ. Статистично значуще зменшувалися початково підвищені денна та нічна варіабельність АТ, величина ранкового підйому систолічного АТ та частка пацієнтів з добовим профілем АТ поп-діррег, проте ці показники залишалися статистично значуще більшими в пацієнтів з ІХС на всіх етапах лікування. Хворі з ІХС та без ІХС не відрізнялися за початковою величиною індексу аугментації, і на тлі призначеної терапії спостерігали статистично значуще зменшення цього показника в обох групах. Ефективне щодо зниження АТ лікування приводило в обох групах до статистично значущого зменшення ураження органів-мішеней – поліпшення пружно-еластичних властивостей аорти та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії лівого шлуночка та розміру лівого передсердя. Ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у пацієнтів без ІХС, ніж у групі з ІХС. Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ІХС. Терапія не призводила до статистично значущих змін біохімічних показників та добре переносилася хворими: побічні явища зареєстровані у 2 (6,5 %) осіб без ІХС та у 3 (10 %) – з ІХС. Лікування АГ на основі ФК периндоприлу й амлодипіну було ефективним щодо зниження АТ та регресу ураження органів-мішеней незалежно від наявності ІХС. Зміни показників, що характеризують ураження органів-мішеней, дещо відрізнялися у пацієнтів з ІХС та без ІХС, що необхідно враховувати при виборі тактики лікування.

Імунологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень

Н.Г. Бичкова, С.А. Бичкова, Г.А. Таран

58 Immunological aspects of arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease
N.G. Bychkova, S.A. Bychkova, G.A. Taran

Мета роботи – визначити клініко-функціональні особливості та стан імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ), поєднану з хронічним обструктивним запаленням легень (ХОЗЛ). Обстежено 87 хворих на АГ, з гіпертонічною хворобою II стадії, віком у середньому (53,7±3,4) року. Пацієнти з ізольованою АГ становили 1-шу групу (n=42); хворі на АГ, поєднану із ХОЗЛ (клінічна група В) – 2-гу групу (n=45). Контрольну групу становили 36 здорових осіб, рандомізованих за віком і статтю, без ознак АГ та ХОЗЛ. Усім хворим проведено ехокардіографічне обстеження, дослідження ліпідного профілю, визначення рівня про- та протизапальних цитокінів, інтерферону- γ , трансформівного фактора росту β , концентрації розчинних молекул адгезії sICAM-1, sVCAM-1, вмісту

субпопуляції лімфоцитів із фенотипом CD54⁺, CD11b⁺ та CD62L⁺. Тривалість захворювання, рівень офісного артеріального тиску, частоти скорочень серця, індексу маси міокарда лівого шлуночка статистично значуще не відрізнялися між групами хворих на АГ. У хворих на АГ, поєднану із ХОЗЛ, зафіксовано статистично значуще вищі показники індексу маси тіла за переважанням ожиріння 1-го ступеня, а також наявність супутньої хронічної серцевої недостатності (I–II функціонального класу за NYHA). У пацієнтів з АГ, поєднаною із ХОЗЛ, спостерігали статистично значуще вищий вміст тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та вищий коефіцієнт атерогенності. Водночас рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності був зниженим незалежно від наявності ХОЗЛ. Концентрація в сироватці крові прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α , інтерлейкіну-1 β) в обох групах пацієнтів була підвищеною і залежала від наявності супутньої патології. В обох групах пацієнтів спостерігали підвищений порівняно із показниками контрольної групи вміст інтерлейкіну-6 (в 6,73 разу в 1-й групі та в 7,07 разу в 2-й групі) та інтерлейкіну-8 (відповідно у 2,87 та 2,92 разу), незалежно від наявності супутньої патології. В дослідженні встановлено клініко-функціональні особливості перебігу АГ, поєднаної з ХОЗЛ, виявлено більш глибокі порушення ліпідного обміну та статистично значуще підвищення концентрації прозапальних цитокінів у хворих із поєднаною патологією. Показано, що висока концентрація в сироватці крові розчинних молекул адгезії поєднується з підвищеним рівнем експресії рецепторів адгезивних молекул та притаманна всім хворим на АГ.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження **64** Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

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

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

Мета – визначити предиктори серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією (ФП) та тріпотінням передсердь (ТП) неклапанного походження, а також оцінити вплив медикаментозної терапії і прихильності до неї на зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень. У проспективному обсерваційному дослідженні із середньою тривалістю спостереження (38,7 \pm 24,0) міс обстежено 271 пацієнта (віком у середньому (60,5 \pm 9,9) року) з ФП та ТП неклапанного походження. Первинною кінцевою точкою був інсульт / транзиторна ішемічна атака, а комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт / транзиторна ішемічна атака, периферійні тромбоемболії або смерть з будь-якої причини. ККТ протягом спостереження виникла у 46 (16,96 %) пацієнтів, ішемічний інсульт – у 27 (9,96 %). У межах мультіваріантної моделі феномен спонтанного контрастування (ФСК) 3–4 + та кількість балів за CHA₂DS₂-VASc були незалежними предикторами як ішемічного інсульту, так і ККТ (P<0,05). Незалежними предикторами інсульту були також постійна форма ФП (P=0,049), III–IV клас за EHRA (P=0,027) та товщина міжшлуночкової перегородки \geq 1,7 см (P=0,003). Виявлено, що прихильність до рекомендацій з антикоагулянтної терапії статистично значуще знижувала ризик виникнення як інсульту, так і ККТ (P<0,05). Спостерігали зниження частоти виникнення ККТ у групі контролю ритму (активні спроби збереження синусового ритму за допомогою антиаритмічних препаратів та/або абляції) порівняно з групою тільки застосування засобів контролю частоти скорочень серця (відносний ризик 0,29; 95 % довірчий інтервал 0,11–0,72; P=0,001).

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Оцінювання функції лівих відділів серця методом спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня **76** Evaluation of left heart function in patients with different types of left ventricular hypertrophy by speckle-tracking echocardiography

О.Г. Несукай, Й.Й. Гіresh

E.G. Nesukay, Y.Y. Hires

Мета роботи – дослідити особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з гіпертрофією лівого шлуночка (ГЛШ) різного ступеня шляхом визначення змін поздовжньої, циркулярної й радіальної деформації міокарда лівого шлуночка (ЛШ) та оцінювання скоротливої, резервуарної і кондуктної функції лівого передсердя (ЛП). Обстежено 80 хворих (59 % жінок) на ГХ віком у середньому (57,2 \pm 1,0) року. Сформовано чотири групи: 1-ша – 20 хворих без ГЛШ; 2-га – 25 хворих з легкою ГЛШ; 3-тя – 20 хворих з помірною ГЛШ, 4-та – 15 хворих з вираженою ГЛШ. Проводили ехокардіографію у M- та V-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, спекл-трекінг ехокардіографію. Аналізували поздовжню (ПГСД) і циркулярну (ЦГСД) глобальну систолічну деформацію та її швидкість – ШПГСД, ШЦГСД, ранню (РДШДЛШ) та пізню діастолічну швидкість деформації ЛШ, ранню і пізню діастолічну швидкість деформації ЛП, систолічну деформацію ЛП. Виявлено зміни поздовжньої та циркулярної складових деформації у хворих з різним ступенем ГЛШ: уже в групі з легкою ГЛШ встановлено статистично значуще зниження ПГСД і РДШДЛШ, яке поглиблювалося зі збільшенням ступеня ГЛШ. При помірній ГЛШ поряд з порушенням поздовжнього скорочення зареєстровано статистично значуще зменшення ЦГСД та ШЦГСД. У групі з вираженою ГЛШ відзначено найменші величини ПГСД, ЦГСД та ШЦГСД порівняно з такими в інших групах. Зафіксовано порушення резервуарної та кондуктної функції ЛП уже в 1-й групі хворих, що поглиблювалося зі збільшенням ГЛШ. У групі з вираженою ГЛШ діагностовано порушення скоротливої функції ЛП. Застосування спекл-трекінг ехокардіографії у хворих на ГХ при збереженій фракції викиду ЛШ дозволяє вже в групі з легкою ГЛШ виявляти порушення скоротливої функції в повздовжньому напрямку, діастолічну дисфункцію та підвищення тиску наповнення ЛШ. Ці порушення поглиблювалися зі збільшенням ступеня ГЛШ і були найбільш вираженими в групі з вираженою ГЛШ. У групі з легкою ГЛШ відзначено порушення резервуарної та кондуктної функції ЛП, яке поглиблювалося в групах з помірною та вираженою ГЛШ. При цьому порушення скоротливої функції ЛП зареєстровано тільки в групі з вираженою ГЛШ.

Скрининг ишемии миокарда методом оценки фазы реполяризации **82** Screening of myocardial ischemia myocardium by the assessment of repolarization phase

Д.Д. Дячук, А.Н. Кравченко, Л.С. Файнзильберг, С.С. Станиславская, З.А. Корчинская, К.Б. Ориховская, В.С. Пасько, К.А. Михалев

D.D. Dyachuk, A.M. Kravchenko, L.S. Fainzilberg, S.S. Stanislavska, Z.A. Korchinska, K.B. Orikhovska, V.S. Pasko, K.O. Mikhaliev

Цель работы – оценить функциональные возможности технологии фазографии для выявления ишемии миокарда при диспансеризации населения. Обследовано 590 лиц, которым проводили ежегодный плановый медицинский осмотр (410 женщин и 180 мужчин). В возрасте до 30 лет было 85 лиц, 31–60 лет – 423, свыше 61 года – 82. Всем пациентам перед началом обследования выполняли фазографию. Исследование проводили в состоянии покоя с помощью специального сенсора, который регистрирует электрокардиограмму первого стандартного отведения с последующей обработкой сигнала. Показано, что определение симметричности волны Т в фазовом пространстве является эффективным диагностическим критерием наличия ишемии. Метод фазографии позволяет надежно определять симметричность волны Т (показатель β_T) по электрокардиограммам. У подавляющего большинства больных ишемической болезнью сердца показатель симметричности волны Т статистически значимо превышал таковой у лиц без клинических признаков ишемических изменений в миокарде. Метод фазографии позволяет расширить возможности одноканальной электрокардиографии и может быть рекомендован для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при скрининговых обследованиях населения.

Популяційна кардіологія / Population cardiology

Профиль сердечно-сосудистого риска у мужчин, проживающих в городе: 35-летняя динамика **90** Cardiovascular risk profile of the urban men: 35-year dynamics

Е.А. Кваша, И.П. Смирнова, И.М. Горбась, О.В. Срибная

O.O. Kvasha, I.P. Smirnova, I.M. Gorbas, O.V. Sribna

Цель – оценить длительную (35-летнюю) динамику эпидемиологических условий формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у мужчин, проживающих в городе. Исследование проведено в рамках мониторинга эпидемиологической ситуации относительно профиля риска ССЗ среди мужского городского населения в возрасте 18–64 лет. Сформирована репрезентативная выборка из неорганизованной популяции жителей г. Киева – 1125 лиц, и на протяжении 2014–2015 гг. обследовано 855 лиц (отклик составил 76,0 %). Полученные результаты сопоставляли с данными аналогичных по дизайну исследований, выполненных нами в 1980 г. (1258 лиц), 2000 г. (1025 лиц), 2005 г. (998 лиц) и 2010 г. (1009 лиц). Во всех исследованиях использованы унифицированные критерии оценки факторов риска (ФР). При отсутствии стойких изменений распространенности артериальной гипертензии и уменьшения встречаемости избыточной массы тела (с 44,8 до 33,8 %; $P < 0,01$) и курения (с 49,9 до 35,2 %; $P < 0,01$) регистрируется выраженное и статистически значимое увеличение доли лиц с такими ФР, как недостаточная физическая активность (с 19,7 до 38,6 %; $P < 0,001$), ожирение (с 11,3 до 19,7 %; $P < 0,01$) и гиперхолестеринемия (с 46,7 до 60,3 %; $P < 0,01$). Одним из важных проявлений ухудшения профиля риска является статистически значимое увеличение ассоциативности выявленных ФР: доля обследованных с одним ФР уменьшилась в 2,6 раза, а доля мужчин с сочетанием трех и более ФР увеличилась почти в 5 раз. Негативная динамика профиля риска среди городских мужчин свидетельствует об увеличении среди населения в целом когорты лиц с высоким риском развития ССЗ и, соответственно, об ухудшении показателей здоровья населения. Необходима разработка и внедрение на постоянной основе активных мер профилактики, направленных на улучшение эпидемиологических условий формирования ССЗ среди населения.

Вади серця / Valve diseases

Стать-детерміновані відмінності в оперованих та неоперованих дорослих із природженими вадами серця **97** Gender-determined features of surgery-treated and non-treated adults with congenital heart disease

І.Г. Лебідь, І.М. Ємець

I.G. Lebid, I.M. Yemets

Мета – визначити стать-детерміновані особливості в оперованих та неоперованих дорослих з природженими вадами серця для формування стратегії надання кардіологічної допомоги, оцінки ризику кардіологічних і кардіохірургічних втручань. Перебіг природжених вад серця в оперованих та неоперованих дорослих має низку суттєвих відмінностей залежно від статі пацієнта. У структурі діагнозів природжених аномалій серця та магістральних судин у жінок статистично значуще переважали септальні дефекти, відкрита артеріальна протока, в чоловіків – патологія аортального клапана та коарктація аорти. В осіб жіночої статі статистично значуще частіше в анамнезі зареєстровано аритмії, тяжчий функціональний клас серцевої недостатності за NYHA, що потребувало більш частого призначення та корекції медикаментозної терапії. Куріння, як чинник ризику серцевих захворювань, статистично значуще частіше спостерігали в чоловіків. Як серед жінок, так і серед чоловіків переважали хворі, що перенесли кардіохірургічні втручання при низькому показнику летальності (0,34 %). У чоловіків статистично значуще частіше були виконані втручання при коарктації аорти. Кардіохірургічні втручання, виконані у жінок віком понад 18 років, статистично значуще частіше проводилися при дефекті міжпередсердної перегородки та частковому аномальному дренажі легеневи вен, у чоловіків частіше виконували операції та черешкірні втручання при тетраді Фалло.

Ревматологія / Rheumatology

Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом **104** Assessment of inflammatory factors and peripheral vessels involvement as markers of cardiovascular risk among women with rheumatoid arthritis

О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, Ю.М. Сіренко, М.Р. Ікоркін

O.O. Garmish, V.G. Levchenko, Yu.M. Sirenko, M.R. Ikorkin

Мета – оцінити показники запальної активності та ураження периферичних судин як маркери серцево-судинного ризику (ССР) у жінок з ревматоїдним артритом (РА). Обстежено 105 жінок зі встановленим діагнозом РА. В анамнезі фіксували статус куріння, наявність ішемічної хвороби серця та цукрового діабету. ССР оцінювали за шкалою mSCORE (низький, середній, високий та дуже високий). Для моніторингу прогресування атеросклерозу проводили ультразвукове дослідження сонних артерій із визначенням товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ) сонних артерій – у трьох точках: у загальній сонній артерії, біфуркації, внутрішній сонній артерії при різних кутах огляду. Оцінювали морфологію комплексу інтима – медія з урахуванням поширеної диференціації, ехогенності, ущільнення та фрагментації інтими. Аналіз ССР за mSCORE залежно від віку засвідчив статистично значуще зростання його поширеності у пацієнток віком понад 45 років і суттєві відмінності за кількісним показником між пацієнтками у вікових групах 46–60 років і понад 60 років. Аналіз показників ССР залежно від наявності в пацієнток постменопаузи виявив, що у 83,3 % жінок зі збереженою репродуктивною функцією не спостерігали ССР, у 11,1 % був помірний ССР і у 5,6 % – низький. Збільшення ТКІМ та кальциноз статистично значуще рідше виявляли в пацієнток віком менше 45 років, але при цьому їх реєстрували достатньо часто, незважаючи на те, що в цій віковій групі не рекомендовано визначати ССР. У всіх жінок із ССР виявлено порушене диференціювання на шари та ехогенність, потовщену і фрагментовану інтиму судин. Потовщення великогомілкової артерії є фактором, який пов'язаний як з традиційними чинниками ССР, так і з сурогатними. Персоналізований підхід до визначення ймовірності виникнення серцево-судинних захворювань досить актуальний. Встановлено, що новими вагомими чинниками ССР є активність запального процесу при РА, наявність антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду, збільшення ТКІМ і великогомілкових артерій, порушення лінійної швидкості кровотоку у внутрішній сонній артерії на тлі збереження ролі традиційних факторів, таких як підвищення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності та наявність постменопаузи.

Спостереження з практики / Case report

Випадок невідкладного лікування тріпотіння передсердь у новонародженого **112** Case of urgent treatment of atrial fibrillation in a newborn

С.О. Сіромаха, Л.М. Прокопович, В.П. Залевський, О.З. Парацій, О.С. Головенко, Я.П. Труба, В.В. Лазорышинець

S.O. Siromakha, L.M. Prokopovych, V.P. Zalevskiy, O.Z. Paratsiy, O.S. Golovenko, Ya.P. Truba, V.V. Lazoryshynets

Рідкісною формою порушень ритму серця, не характерною для новонароджених та осіб молодого віку, є тріпотіння передсердь, яке трапляється в них із частотою менше ніж 1 %. Діагностика та пошук ефективних методів лікування тріпотіння передсердь у новонароджених – це актуальна задача дитячої кардіології. У статті проаналізовано клінічний випадок новонародженої дитини з тріпотінням передсердь. Описано успішний випадок невідкладного лікування небезпечного для життя порушення ритму серця за допомогою електричної кардіоверсії в новонародженої дитини без серцево-судинної патології. Електрична кардіоверсія у новонароджених із суправентрикулярними тахікардіями, які супроводжуються розладами гемодинаміки, є безпечним та ефективним методом терапії.

Огляди / Reviews

Сучасні погляди на кальцифікацію вінцевих артерій та методи її діагностики **115** Current views on the coronary artery calcification and methods of its diagnosis

О.М. Голтвян, Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт

O.M. Holtvyan, Yu.H. Kyiak, O.Yu. Barnett

Кальцифікація вінцевих артерій – це незалежний предиктор розвитку ішемічної хвороби серця, а високі показники коронарного кальцію свідчать про підвищення ризику виникнення ускладнень ішемічної хвороби серця майже в 10 разів. Проведено аналіз публікацій, присвячених взаємозв'язку атеросклерозу та кальцифікації вінцевих артерій, діагностиці кальцифікації та ризику розвитку серцево-судинних ускладнень.

Некролог / Obituary

Пам'яті Георгія Вікторовича Дзяка (1945–2016)

122 In memory of Georgii Viktorovych Dziak (1945–2016)

До ювілею Євгенії Петрівни Свіщенко



Нещодавно відзначила свій ювілей доктор медичних наук, професор, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, завідувач відділу гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, член редакційної колегії нашого часопису Євгенія Петрівна Свіщенко.

Євгенія Петрівна з відзнакою закінчила у 1971 р. лікувальний факультет Київського медичного інституту ім. О.О. Богомольця. Після проходження у 1975 р. ординатури з внутрішньої медицини працювала спочатку молодшим науковим співробітником відділення гіпертонічної хвороби Українського інституту клінічної медицини (нині ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України»), а з 1983 р., після захисту дисертації на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, – старшим науковим співробітником. У 1991 р. захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук «Тривале лікування хворих на гіпертонічну хворобу антагоністами кальцію та адреноблокаторами з урахуванням функціо-

нального стану серцево-судинної системи». З 1992 р. і дотепер Євгенія Петрівна очолює відділ гіпертонічної хвороби. У 1997 р. їй присвоєно звання професора.

За період роботи в інституті Євгенія Петрівна здобула повагу співробітників і пацієнтів як досвідчений лікар, висококваліфікований фахівець, що запроваджує високі стандарти роботи.

Сферою наукових інтересів Є.П. Свіщенко є вивчення патогенезу, діагностика та лікування гіпертонічної хвороби. Наукові розробки присвячені дослідженню резистентної та зляканої артеріальної гіпертензії, нейрогуморальної регуляції судинного тонуусу, добових ритмів артеріального тиску, процесів розвитку і регресу гіпертрофії міокарда, його систолічної та діастолічної функції, гомеостазу, ліпідного та вуглеводного обміну у хворих на гіпертонічну хворобу. Останнім часом Євгенія Петрівна активно працює над вивченням ролі системного запалення, інсуліно-резистентності, пуринового обміну в розвитку гіпертонічної хвороби і формуванні резистентності до лікування.

Багаторічні дослідження знайшли відображення у 287 наукових працях, опублікованих у вітчизняних та зарубіжних виданнях. Професор Свіщенко є автором 4 монографій, присвячених проблемі лікування артеріальної гіпертензії, а також співавтором «Настанови з кардіології» та «Настанови з артеріальної гіпертензії». Під її керівництвом виконано кандидатські та докторські дисертації цілою плеядою науковців.

Результати наукових досліджень Є.П. Свіщенко неодноразово були представлені у вигляді доповідей на конгресах Міжнародного товариства з гіпертензії та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії у різних містах світу.

У 2002 р. нагороджена медаллю імені М.Д. Стражеска «За заслуги в охороні здоров'я». У 2003 р. Євгенія Петрівна Свіщенко стала лауреатом Державної премії України в галузі науки і техніки за цикл робіт «Розробка та впровадження в медичну практику науково обґрунтованих методів профілактики, лікування та заходів з попередження ускладнень артеріальної гіпертензії в Україні». У 2015 р. відзначена премією НАН України імені М.Д. Стражеска за серію праць «Лікування артеріальної гіпертензії».

Євгенія Петрівна бере участь у національних та міжнародних конференціях, присвяче-

них проблемам кардіології. Є активним членом правління та головою робочої групи з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів, а також членом Європейського товариства кардіологів та Міжнародного товариства з гіпертензії, співавтором рекомендацій Української асоціації кардіологів з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Брала участь у розробленні та впровадженні Національної програми з профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні. За її активною участю організована і регулярно проводиться Українська кардіологічна школа ім. М.Д. Стражеска, діяльність якої спрямована на просвітницьку роботу серед лікарів України, впровадження сучасних стандартів лікування у межах держави.

Євгенія Петрівна – не тільки авторитетний лікар і вимогливий учений, вона чуйна, толерантна і щедра на допомогу людина.

Колектив ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, Асоціація кардіологів України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», учні та колеги щиро вітають шановну Євгенію Петрівну з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, наснаги, реалізації всіх планів і сподівань.

УДК 616.127-002-073

Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, О.О. Даниленко, Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: міокардит, діагностика, спекл-трекінг ехокардіографія, магнітно-резонансна візуалізація, чутливість і специфічність методів

Діагностика та лікування запальних уражень серцевого м'яза – одна з найскладніших і невіршених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й в усьому світі. Актуальність проблеми міокардиту обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається серед осіб молодого працездатного віку і при тяжкому перебігу може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті [1, 8, 23, 45]. Клінічні вияви міокардиту характеризуються значною гетерогенністю, захворювання має непередбачуваний перебіг, що в багатьох випадках обумовлює необхідність застосування комплексу високовартісних методів діагностики [5, 12, 36, 46, 56]. Незважаючи на стрімкий розвиток візуалізаційних та лабораторних методів дослідження, жоден із них у сучасних умовах не має абсолютної діагностичної точності й навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не завжди гарантує встановлення правильного діагнозу.

Міокардит – це ушкодження серцевого м'яза запального характеру, обумовлене безпосереднім або опосередкованим через імунні механізми впливом інфекції, паразитарної або протозойної інвазії, хімічних та фізичних чинників, а також може виникати при алергічних, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця [8].

Нещодавно до світової та вітчизняної клінічної практики було введено два нових поняття, що

стосуються залучення перикарда в запальний процес – міоперикардит та периміокардит [2, 32]. Термін міоперикардит означає наявність чітких критеріїв гострого перикардиту, що поєднуються з наявністю маркерів пошкодження міокарда (підвищення рівнів тропоніну Т або І, МВ-фракції креатинфосфокінази) без ознак нового вогнищового або дифузного порушення функції лівого шлуночка (ЛШ) за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) або магнітно-резонансної візуалізації (МРВ) серця. Термін периміокардит означає первинне ураження міокарда. Периміокардит можуть діагностувати в пацієнтів з клінічними критеріями гострого перикардиту, підвищеними маркерами пошкодження міокарда та ознаками нового вогнищового або дифузного зниження скоротливої функції ЛШ за даними ЕхоКГ або МРВ серця.

На цей час в Україні використовують класифікацію міокардиту, в основу якої покладено термінологію, що відповідає Міжнародній класифікації хвороб 10-го перегляду, з доповненнями до клінічного застосування [2]:

I. Варіанти перебігу:

- гострий (до 3 міс від початку захворювання) – I40;
- підгострий (3–6 міс від початку захворювання) – I40.10;
- хронічний (більше 6 міс від початку захворювання) – I51.3;
- міокардіофіброз – I51.4.

II. Етіологія:

– з установленною етіологією – I40, I41 (інфекційний – I40, бактеріальний – I41.0, вірусний – I41.1, паразитарний – I41.2, при інших хворобах – I41.8);

– неуточнений – I40.9.

III. Поширеність:

– ізольований – I40.1;

– дифузний – I40.8.

IV. Характер перебігу:

– легкий;

– середньої тяжкості;

– тяжкий.

V. Ускладнення:

– міоперикардит;

– периміокардит;

– порушення серцевого ритму і провідності, тромбоемболії та ін.

VI. Серцева недостатність (СН) 0–III стадії, I–IV функціонального класу за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА):

– зі зниженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ;

– зі збереженою ФВ ЛШ.

Міокардит залишається однією з небагатьох кардіологічних нозологій, для якої до нинішнього часу не існує сучасних рекомендацій з діагностики і лікування Європейського товариства кардіологів. Так само не розроблено відповідних рекомендацій в інших розвинених країнах світу, зокрема США, Японії, Канаді. Історія цього питання починається в 1964 р., коли були вперше розроблені діагностичні критерії міокардиту за НУНА, які згодом були доповнені в 1973 і 1998 р. [1, 19]. Однак частина цих критеріїв здебільшого втратила свою актуальність на сучасному етапі розвитку кардіологічної науки і фактично не застосовується для верифікації міокардиту в клінічній практиці. У 2013 р. колектив авторів Європейського товариства кардіологів на чолі з A.L.P. Saforio опублікував положення робочої групи із захворювань міокарда та перикарда щодо етіології, діагностики та лікування міокардиту із введенням нового поняття «клінічно підозрюваного міокардиту» на основі виявлення певних клінічних виявів і діагностичних критеріїв захворювання [12]. Тим не менше, верифікація діагнозу міокардит, згідно з цими положеннями, потребує проведення ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ), що далеко не завжди можливо в клінічній практиці [17, 37, 65].

Поширеність

Точних даних щодо поширеності міокардиту в популяції до нинішнього часу не отримано, оскільки для цього необхідне гістологічне дослідження серцевого м'яза при біопсії або при автопсії [11, 17]. Слід також зауважити, що реальний показник захворюваності на міокардит складно встановити, оскільки нерідко спостерігається швидке спонтанне одужання пацієнтів без тривалої клінічної симптоматики [18, 23]. За даними різних авторів, поширеність міокардиту варіює в межах 4–11 % усіх захворювань серцево-судинної системи і до 20 % усіх некоронарних хвороб серця, а захворюваність становить 22 випадки на 100 000 осіб на рік [1, 23, 30]. Встановлено також, що після перенесеної гострої вірусної інфекції міокардит може розвиватися в 1–5 % випадків [19, 26]. За даними Американської асоціації кардіологів / Американської колегії кардіологів, міокардит посідає третє місце серед причин раптової смерті спортсменів під час змагань або інтенсивних тренувань [23]. Крім того, отримано дані, що під час близько 20 % автопсій після раптової смерті з невстановленою причиною виявляють запальні зміни міокарда [23, 35]. У кількох дослідженнях показано, що міокардит частіше спостерігається в чоловіків і має більш тяжкий перебіг у молодому віці [20, 38, 39].

Клінічні вияви

Клінічні вияви міокардиту неспецифічні, варіюють залежно від тяжкості захворювання, поширеності та інтенсивності запального процесу в міокарді й можуть маскувати запальне ураження серцевого м'яза під інші серцево-судинні захворювання [1, 5, 27, 55]. Основні клінічні симптоми: поява або прогресування ознак СН – задишки, серцебиття, втомлюваності, периферичних набряків, що часто спостерігаються через 1–4 тижні після перенесеної респіраторної або гастроінтестинальної інфекції [12, 55]. Причому вираження клінічних виявів СН може варіювати від субклінічних її ознак до тяжкої СН з розвитком асцити, гідротораксу, анасарки, набряку легень і навіть кардіогенного шоку. Типовою є поява перебоїв у роботі серця через наявність порушень ритму та провідності. У клінічній практиці інколи виникає потреба диференціювати гострий міокардит із гострим коронарним синдромом, оскільки в 3–9 % випадків, за даними

різних авторів, при міокардиті виникає гострий біль у грудях, частіше атипового характеру, що супроводжується задишкою і серцебиттям [9, 23, 54, 55]. У такому випадку встановити правильний діагноз неможливо без проведення коронароангіографії. Крім цього, при міокардиті можуть спостерігатися клінічні вияви, які не можна напряму пов'язати з ураженням серця – загальна слабкість, втомлюваність, підвищення температури тіла, пітливість, головний біль, зниження працездатності [1, 8].

Інструментальні методи діагностики

Електрокардіографія

Електрокардіографічні (ЕКГ) зміни при міокардиті не мають високої специфічності, однак принциповою є їх поява і прогресування. Можуть спостерігатися різноманітні порушення ритму від поодиноких надшлуночкових екстрасистол до тяжких загрозливих для життя аритмій – стійкої шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків [1, 10, 58]. Характерними є порушення синоатріальної й атріовентрикулярної провідності різних градацій, блокади ніжок пучка Гіса [19, 23]. Нерідко виявляються депресія або елевация сегмента ST, у деяких випадках з'являється патологічний зубець Q [9].

Останніми роками з'явилися результати досліджень, присвячених вивченню інформативності показників варіабельності ритму серця (ВРС) при холтерівському моніторингу (ХМ) ЕКГ у комплексі з даними МРВ серця для діагностики й прогнозування перебігу міокардиту, однак для встановлення конкретних критеріїв необхідні, очевидно, подальші дослідження із залученням більшої кількості пацієнтів [6, 39, 49].

Ехокардіографія

Двомірна ЕхоКГ – одне з основних досліджень, що допомагають запідозрити міокардит і заперечити деякі незапальні захворювання, зокрема клапанну патологію, моніторувати зміни розмірів порожнин серця, товщину стінок, скоротливу функцію шлуночків та наявність перикардіального випоту. При міокардиті можуть виявлятися глобальні або регіональні порушення скоротливості міокарда ЛШ, систолічна та/або діастолічна дисфункція шлуночків, тромби в порожнинах передсердь та шлуночків [3, 19, 24]. Проте двомірна ЕхоКГ не має достатньої специ-

фічності для встановлення діагнозу міокардиту і є лише методом вибору для оцінки ремоделювання і змін систолічної функції ЛШ.

Протягом останнього десятиліття у вітчизняній і зарубіжній літературі з'являється все більше даних про застосування для діагностики міокардиту спекл-трекінг ехокардіографії (СТ-ЕхоКГ), що заснована на оцінці деформації та швидкості деформації міокарда в повздовжньому, радіальному і циркулярному напрямках [3, 4, 29, 34]. Метод характеризується високою інформативністю: чутливість і специфічність СТ-ЕхоКГ порівняно з МРВ серця для виявлення порушень скоротливості шлуночків у зоні накопичення контрасту при міокардиті становлять відповідно 78–87 і 71–93 % [22, 34].

На початку 2013 р. також отримано результати досліджень прогностичної цінності СТ-ЕхоКГ з вимірюванням глобальної повздовжньої і циркулярної деформації міокарда та їх швидкостей у пацієнтів з міокардитом [4, 12, 29]. В одному з них на підставі вивчення показників глобальної повздовжньої і циркулярної деформації міокарда у 45 пацієнтів з гострим дифузним міокардитом виявлено, що позитивна прогностична цінність методу становить 78 %, а негативна прогностична цінність – 93 %. Крім того, в цьому дослідженні доведено прогностичну цінність результатів СТ-ЕхоКГ для оцінки ймовірності виживання хворих з міокардитом як зі зниженою, так і зі збереженою ФВ ЛШ.

Магнітно-резонансна візуалізація

У межах однієї діагностичної методики на сьогодні для діагностики міокардиту розроблено два типи критеріїв: неінвазивні, засновані на оцінці зображень при МРВ серця, та інвазивні, на підставі результатів ЕМБ.

Згідно з рекомендаціями міжнародної робочої групи експертів з МРВ-діагностики міокардиту, висувають три діагностичних критерії захворювання (критерії Lake Louise) [22, 31]:

- 1) локальне або дифузне посилення інтенсивності T2-сигналу;
- 2) збільшення відношення інтенсивності раннього T1-сигналу від міокарда до сигналу від скелетних м'язів;
- 3) візуалізація як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених T1-зважених зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарда.

Необхідна одночасна наявність не менше двох вищевказаних критеріїв на тлі відповідної клінічної симптоматики. Наявність дисфункції ЛШ та перикардiального випоту є додатковими ознаками, що свідчать на користь міокардиту.

У разі наявності одного критерію і клінічних симптомів міокардиту робоча група рекомендує повторне проведення МРВ у термін між 1-м і 2-м тижнем після ініціального дослідження. Чутливість МРВ щодо виявлення запальних змін серцевого м'язу при зіставленні T1-, T2-зважених і T1-зважених відстрочених зображень досягає 78 %, а специфічність доходить до 100 % [22, 53].

Одним із нових і найбільш перспективних МРВ-підходів для характеристики тканини міокарда на сьогодні вважається T1- та T2-картування, яке деякі автори називають «неінвазивною ЕМБ» [28, 33, 50]. Цей метод заснований на кількісному підрахунку фракції екстрацелюлярного об'єму рідини і має більшу чутливість щодо виявлення фібротичних змін навіть порівняно з відстроченим контрастуванням гадолінію [51, 57]. Запальні зміни міокарда, такі як набряк, гіперемія і некроз, також можуть бути оцінені за допомогою T1-картування із використанням контрасту [28, 48]. Особливо високу цінність T1- та T2-картування має для диференційної діагностики міокардиту з кардіоміопатіями, амілоїдозом серця, хворобами накопичення.

Ендоміокардіальна біопсія

Першими гістологічними критеріями міокардиту були розроблені в 1984 р. так звані Даллаські критерії, засновані на оцінці ендоміокардіального біоптату за допомогою світлової мікроскопії [17, 18]. Наступним етапом у розвитку гістологічної діагностики міокардиту стало затвердження Марбурзьких критеріїв, за якими обов'язковою умовою оцінки біоптату є додаткове імуногістохімічне дослідження й визначення кількості інфільтрувальних клітин на 1 мм² біоптату [1, 23]. У 1998 р. Всесвітня кардіологічна федерація прийняла Консенсус для визначення міокардиту за допомогою ЕМБ [1, 17, 65]. Згідно з цим консенсусом при первинній ЕМБ розрізняють гострий (активний) міокардит, хронічний міокардит, відсутність міокардиту. При повторних ЕМБ може визначатися персистентний міокардит, міокардит, що розв'язується, і міокардит, що розв'язався. Необхідно наголосити, що на сучасному етапі оцінка біоптату серцевого м'язу передбачає три складові:

дослідження за допомогою світлової мікроскопії, імуногістохімічне дослідження зі встановленням кластерної приналежності інфільтрувальних клітин та полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР) для виявлення конкретного вірусного геному [12, 19, 23, 40, 63].

Сцинтиграфія та комп'ютерна томографія

Донедавна для діагностики міокардиту широко використовували радіоізотопні методи дослідження, такі як сцинтиграфія міокарда с галієм-67 (Ga^{67}) і технецієм-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$), однак ці методики мають досить низьку чутливість – близько 40 % [3, 10]. Вищу чутливість (до 83 %) при відносно низькій специфічності (53 %) має однофотонна емісійна комп'ютерна томографія (КТ) з антимиозиноними антитілами, міченими індієм-111 (In^{111}), однак з появою МРВ серця широкого застосування в клінічній практиці цей метод не має [3, 12, 34].

Діагностичну цінність позитронної емісійної томографії для виявлення запальних і фібротичних змін у міокарді в цей час активно вивчають. Метод заснований на введенні глюкози, міченої радіофармпрепаратом (як правило флуорином-18), і її накопиченні в органах і тканинах з підвищеною метаболічною активністю, яка може бути пов'язана із запаленням або інтоксикацією [3, 18, 19]. Метод має високу діагностичну точність для виявлення токсичного міокардиту, обумовленого впливом адриаміцину, паклітакселю, променевим навантаженням, біологічною терапією [23].

Лабораторна діагностика

Лабораторні дослідження не мають першочергового значення в діагностиці міокардиту, і їх використовують додатково до інструментальних методів. Швидкість осідання еритроцитів та рівень С-реактивного протеїну часто підвищені при міокардиті, але вони не мають цінності для підтвердження діагнозу і часто підвищуються також при гострому перикардиті або будь-якому запальному захворюванні, на тлі якого розвинулося запальне ураження серцевого м'язу [7, 18]. Кількісне визначення вмісту тропонінів I та T має високу чутливість, однак дуже низьку специфічність, це також стосується натрійуретичного пептиду, цитокінів, маркерів деградації клітинного матриксу та нових біомаркерів, таких як галектин, астрогалазедин і остеопонтин [13, 14, 19, 21, 25, 40, 61]. На сьогодні також доведено, що

серологічне визначення протівірусних антитіл недоцільне, оскільки лише в 24 % випадків результат зіставний із даними ПЛР у матеріалі, отриманому при ЕМБ [12, 18].

Більш інформативне визначення антитіл до міокарда (АТМ). Наприклад, при негативних результатах ПЛР при ЕМБ можна запідозрити наявність автоімунного міокардиту [17, 37]. Наявність АТМ класу G до різних структур серцевого м'яза, специфічних для міокардиту, може розглядатися як чинник ризику розвитку захворювання у безсимптомних родичів, хворих на міокардит або дилатаційну кардіоміопатію [23]. Також при відсутності активного запального процесу в міокарді виявлення АТМ може бути актуальним при вирішенні питання про призначення імуносупресивної та імуномодулювальної терапії [7, 61, 64]. Виявлення високих титрів АТМ проти скоротливих білків міокарда, β_1 -адренорецептора, міолеми, сарколеми може вказувати на перспективність використання імуноадсорбції, а деякі види АТМ у літературі описані як негативні предиктори перебігу міокардиту [47, 53, 60, 62].

Еволюція молекулярно-біологічних технологій на сучасному етапі дозволила почати використання аналізу профілю мікро-РНК для діагностики міокардиту, зокрема для оцінки тяжкості ураження серцевого м'яза [15, 16, 43]. Наприклад, у розвитку запального ураження міокарда доведено роль експресії мРНК-208b і мРНК-499, які активуються при пошкодженні серцевого м'яза, а одночасна їх наявність асоціюється із фульмінантним перебігом міокардиту [16, 59]. Активно вивчають також роль мРНК-155, мРНК-21, мРНК-146b, мРНК-511 і мРНК-512 як чинників, що можуть індукувати розвиток гострого міокардиту [42, 59].

Диференційна діагностика

До недавнього часу діагноз міокардиту нерідко встановлювали методом заперечення, особливо в разі неможливості проведення ЕМБ або МРВ серця. Суттєві труднощі, що виникають при діагностуванні міокардиту, обумовлені складністю диференційної діагностики цього захворювання з іншою серцево-судинною патологією, оскільки характер розвитку ураження міокарда неоднорідний. Наприклад, нещодавно опубліковано кілька клінічних випадків ураження правого шлуночка в пацієнтів з міокардитом, що неможливо відрізнити від аритмогенної кардіоміопатії правого шлуночка на підставі клініч-

них скарг і симптомів та тяжкості структурно-функціональних порушень правого шлуночка [23].

Нерідко гострий міокардит необхідно диференціювати з ішемічною хворобою серця, зокрема з гострим інфарктом міокарда, що є класичною клінічною ситуацією в молодих пацієнтів з болями за грудниною і свіжими ЕКГ-змінами сегмента ST. За даними багатьох зарубіжних дослідників у хворих з клінічними виявами гострого інфаркту міокарда відсутність гемодинамічно значущих стенозів вінцевих судин при ангіографії спостерігається в 4–10 % випадків [1, 9, 19]. Приблизно в третини цих пацієнтів після дообстеження із проведенням ЕМБ встановлюють діагноз міокардиту [17].

Крім того, міокардит доводиться диференціювати з кардіальним саркоїдозом, амілоїдозом серця, перикардитом. Залучення в патологічний процес перикарда при дифузному міокардиті спостерігається досить часто і за різними даними варіює в межах 25–55 %, тому нещодавно в клінічну практику було введено нові поняття міо-перикардиту і периміокардиту, визначення яких представлені вище [2, 32].

Останніми роками з'явилася велика кількість зарубіжних публікацій, присвячених диференційній діагностиці гострого міокардиту і кардіоміопатії такоцубо [23, 27, 30]. В усіх випадках захворювання імітувало клініку гострого коронарного синдрому на тлі відсутності гемодинамічно значущих стенозів вінцевих судин із наявністю локальних порушень скоротливої функції міокарда. Однак при проведенні МРВ серця виявлялися характерні запальні та/або фібротичні зміни серцевого м'яза, а діагноз міокардиту згодом підтверджували гістологічно. Більшість дослідників вважають, що частота гострого міокардиту в пацієнтів із первинним діагнозом кардіоміопатії такоцубо недооцінена і що такі хворі потребують детальнішого обстеження.

Пошук нових підходів до діагностики

У період з початку 2015 р. до нинішнього часу нами проведено спостереження 64 пацієнтів з міокардитом – 39 (60,9 %) чоловіків і 25 (39,1 %) жінок віком у середньому (38,5±2,8) року, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця і ревматології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Діагноз міокардиту встановлювали на підставі положень робочої групи із

Таблиця 1
Гендерні особливості клінічних виявів міокардиту

Показник	Чоловіки (n=39)	Жінки (n=25)
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних виявів з інфекційно-запальним процесом	24 (61,5 %)	16 (64,0 %)
Субфебрилітет	12 (30,7 %)	7 (28,0 %)
Поява або посилення ознак СН	39 (100 %)	25 (100 %)
ЕКГ і ХМ ЕКГ		
Поява порушень ритму і провідності	25 (64,1 %)	21 (84,0 %)
Поява змін ЕКГ (дислокація сегмента ST, інверсія зубця T, патологічний зубець Q)	30 (76,9 %)	22 (88,0 %)
Зниження SDNN	27 (69,2 %)	20 (80,0 %)
Зменшення HF/LF	23 (58,9 %)	19 (76,0 %)
ЕхоКГ і СТ-ЕхоКГ		
Порушення локальної і глобальної скоротливості	39 (100 %)	25 (100 %)
Зниження ПГСД ЛШ	37 (94,8 %)	23 (92,0 %)
Зниження ШПГСД ЛШ	36 (92,3 %)	22 (88,0 %)
MPB серця		
Набряк	27 (69,2 %)	16 (64,0 %)
Гіперемія	28 (71,8 %)	18 (72,0 %)
Фіброз	25 (64,1 %)	15 (60,0 %)
Набряк і гіперемія + зниження ПГСД ЛШ і ШПГСД ЛШ	37 (94,8 %)	24 (96,0 %)
Кардіоспецифічні лабораторні маркери		
АТМ	24 (61,5 %)	20 (80,0 %)
РБТЛм	21 (53,8 %)	18 (72,0 %)

Примітка. SDNN – середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами; HF/LF – відношення потужності спектра високочастотних коливань (HF) до потужності низькочастотних коливань (LF) інтервалу між шлуночковими комплексами; ПГСД – позадвожня глобальна систолічна деформація; ШПГСД – швидкість позадвожньої глобальної систолічної деформації.

захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів 2013 р. [12]. Методом верифікації міокардиту слугувала MPB серця з оцінкою змін міокарда за критеріями Lake Louise. Усі обстежені мали систолічну дисфункцію ЛШ (ФВ ЛШ ≤ 45 %) згідно зі стандартами діагностики й лікування серцево-судинних захворювань, чинних на момент залучення пацієнта в дослідження [8].

Контрольну групу становили 35 осіб з іншою серцево-судинною патологією, без міокардиту, – 15 (42,8 %) жінок і 20 (57,2 %) чоловіків віком у середньому (39,7 \pm 2,9) року.

Вивчено гендерні особливості наявності певних клінічних виявів і встановлено що на тлі частішого виявлення низьких показників ВРС у жінок порівняно з чоловіками частіше спостерігали патологічні зміни ЕКГ та порушення ритму і провідності за даними ХМ ЕКГ (табл. 1). Крім того встановлено, що в жінок частіше виявляли АТМ і підвищення активності реакції бласттрансформації лімфоцитів, індукованих міокардом (РБТЛм). Частота виявлення запальних і фібро-

тичних змін серцевого м'яза, а також порушень глобальної деформації міокарда була приблизно однаковою.

За допомогою кореляційного аналізу в жінок встановлено обернені кореляційні зв'язки між титром АТМ і показником SDNN ($r=-0,53$; $P<0,05$) та відношенням HF/LF ($r=-0,62$; $P<0,02$), а також між активністю РБТЛм і SDNN ($r=-0,77$; $P<0,01$). У чоловіків статистично значущих кореляційних зв'язків між імунологічними маркерами та показниками ВРС не встановлено. Таким чином, можна стверджувати, що в жінок інтенсивність автоімунних реакцій клітинного та гуморального типу асоціюється зі зниженням показників ВРС. Отримані дані потребують глибшого аналізу на підставі динамічного спостереження.

Ми визначили клінічні вияви захворювання, які реєстрували в пацієнтів з підтвердженим міокардитом найбільш часто, порівняли з частотою їх виявлення в контрольній групі і таким чином оцінили їх чутливість та специфічність (табл. 2).

Таблиця 2
Чутливість і специфічність клінічних виявів міокардиту

Показник	Чутливість, %	Специфічність, %
Дані анамнезу і фізикального обстеження		
Зв'язок клінічних виявів з інфекційно-запальним процесом	62,5	85,7
Субфебрилітет	29,6	28,5
Поява або посилення ознак СН	100	40,0
ЕКГ і ХМ ЕКГ		
Поява порушень ритму і провідності	71,8	31,4
Поява змін ЕКГ (дислокація сегмента ST, інверсія зубця T, патологічний зубець Q)	81,2	28,5
Зниження SDNN	73,4	60,0
Зменшення HF/LF	65,6	54,2
ЕхоКГ і СТ-ЕхоКГ		
Порушення локальної і глобальної скоротливості	100	48,5
Зниження ПГСД ЛШ	93,8	68,5
Зниження ШПГСД ЛШ	92,2	65,7
МРВ серця		
Набряк	67,2	88,5
Гіперемія	71,9	94,2
Фіброз	62,5	68,5
Набряк і гіперемія + зниження ПГСД ЛШ і ШПГСД ЛШ	95,3	94,2
Кардіоспецифічні лабораторні маркери		
АТМ	68,7	94,2
РБТЛм	60,9	91,4

У 62,5 % пацієнтів встановлено зв'язок міокардиту з перенесеною інфекцією або наявністю вогнищ хронічної інфекції. Клінічними виявами міокардиту, що траплялися у всіх пацієнтів, були поява або посилення симптомів СН та порушення локальної і глобальної скоротливості при ЕхоКГ, однак вони не були характерними тільки для міокардиту, тому показники специфічності становили відповідно 40,0 і 48,5 %. Різноманітні зміни ЕКГ, не специфічні (показник дорівнював 28,5 %) для міокардиту, виявлялися в 81,2 % випадків. Досить часто (71,8 % випадків) реєстрували порушення ритму і провідності при ХМ ЕКГ.

Недостатньо вивчене питання на сьогодні – дослідження показників ВРС у хворих з міокардитом. Зниження показника SDNN (середньоквадратичне відхилення інтервалів між шлуночковими комплексами) і HF/LF (відношення потужності спектра високочастотних коливань HF до потужності низькочастотних коливань LF інтервалу між шлуночковими комплексами) відповідно в 73,4 і 65,6 % випадках свідчить про порушення балансу симпатичної і парасимпатичної регуляції серцевого ритму в пацієнтів з запальним ураженням міокарда (див. табл. 2). Очевидно, необхідні подальші дослідження по-

казників ВРС у хворих з міокардитом для вивчення можливостей прогнозування порушень ритму, зокрема життєво небезпечних шлуночкових аритмій.

Високу чутливість і специфічність щодо наявності міокардиту мало зниження повздовжньої деформації міокарда ЛШ і її швидкості при СТ-ЕхоКГ та дані МРВ серця, що на сьогодні вважаються одними з найбільш інформативних неінвазивних методів діагностики міокардиту [4, 29, 49, 54]. Чутливість і специфічність щодо діагностики міокардиту при одночасному виявленні порушень повздовжньої деформації міокарда ЛШ і ознак активного запалення (набряку і гіперемії міокарда) становили 95,3 і 94,2 %.

АТМ виявляли в 68,7 % випадків, а підвищення активності РБТЛм – у 60,9 %. Слід відзначити, що ці високоспецифічні маркери аутоімунного ураження серцевого м'яза виявлялися також серед невеликої кількості осіб контрольної групи і тому не мали абсолютної специфічності (див. табл. 2).

При проведенні кореляційного аналізу встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок між наявністю порушень ритму і провідності та присутністю фібротичних змін у міокарді ($r=0,83$; $P<0,01$). Окрім цього, виявлено прямі кореляцій-

ні зв'язки між запальними змінами міокарда (одночасною наявністю набряку і гіперемії) та активністю РБТЛМ ($r=0,60$; $P<0,02$) і присутністю АТМ у сироватці крові ($r=0,56$; $P<0,05$).

Таким чином, у жінок з міокардитом порівняно з чоловіками частіше виявляються порушення ритму і провідності при ХМ ЕКГ та зменшення величини показників ВРС (SDNN та відношення HF/LF), що асоціюється із високими титрами АТМ та високою активністю РБТЛМ.

Найбільш високу чутливість і одночасно достатньо високу специфічність для діагностики міокардиту мають патологічні зміни, що визначаються при МРВ серця (наявність набряку, гіперемії або фіброзу) та СТ-ЕхоКГ (зниження ПГСД та ШПГСД ЛШ) – при виявленні відповідних патологічних змін обома методами їх чутливість і специфічність досягає 95,3 і 94,2 %, а також кардіоспецифічні імунологічні маркери (підвищення активності РБТЛМ та титру АТМ).

Проблема діагностики й диференційної діагностики міокардиту надзвичайно актуальна. Очевидно, що встановлення правильного діагнозу в складних випадках потребує залучення команди експертів: досвідчених клініцистів, імунологів, патоморфологів, спеціалістів з ультразвукової діагностики, МРВ. Одним із основних завдань світової кардіологічної спільноти нині є розробка уніфікованих критеріїв та алгоритмів діагностики міокардиту, а також офіційних рекомендацій з діагностики та лікування.

Література

1. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г. Миокардит // Руководство по кардиологии / Под ред. В.Н. Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 971 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. Класифікація міокардиту, перикардиту, інфекційного ендокардиту // Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова. – К.: Морион, 2016. – 192 с.
3. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Роль современных неинвазивных методик визуализации сердца в диагностике миокардита // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 3. – С. 101–108.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В., Даниленко А.А. Значение спекл-трекинг эхокардиографии в дифференциальной диагностике хронического дифузного миокардита и дилатационной кардиомиопатии // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 1. – С. 64–69.
5. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Воронков Л.Г. та ін. Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект) // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 3. – С. 15–21.
6. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В. та ін. Дослідження варіабельності серцевого ритму і структурно-функціонального стану серця в пацієнтів з міокардитом та дилатационою кардіоміопатією // Укр. кардіол. журн. – 2016. – № 2. – С. 48–53.
7. Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Характеристика иммунного статуса, оксидативного стресса и функционального состояния сердца у пациентов с миокардитом в динамике заболевания // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 5. – С. 35–40.
8. Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Морион, 2011. – 408 с.
9. Basic D., Gupta S., Kwong R.Y. Parvovirus B19-induced myocarditis mimicking acute myocardial infarction // Circulation. – 2010. – Vol. 121. – P. 40–42.
10. Biestroek P. S., Beek A. M., Germans T. et al. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives // Int. J. Cardiol. – 2015. – Vol. 15. – P. 191–211.
11. Breinholt J.P., Dreyer W.J., Moulik M. et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of cardiac transplant patients // J. Heart Lung Transp. – 2010. – Vol. 29. – P. 739–746.
12. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 2422–2436.
13. Chen P., Baldeviano G.C., Ligons D.L. et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4(+) cells // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169 (2). – P. 79–88.
14. Chen P., Xie Y., Shen E. et al. Astragaloside IV exerts attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF B1 signaling in coxsackievirus-induced myocarditis // Eur. J. Pharmacol. – 2011. – Vol. 47. – P. 190–195.
15. Corsten M.F., Dennert R., Jochems S. et al. Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease // Circ. Cardiovasc. Genet. – 2010. – Vol. 3. – P. 499–506.
16. Corsten M.F., Heymans S., Verhsen W. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure // Circulation. – 2013. – Vol. 128. – P. 1420–1432.
17. Dominguez F., Kuhl U., Pieske B. et al. Update on Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: reemergence of endomyocardial biopsy // Rev. Cardiol. – 2016. – Vol. 69 (2). – P. 178–187.
18. Elamm C., Fairweather D.L., Cooper L.T. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis // Heart. – 2012. – Vol. 98. – P. 835–840.
19. Esher F., Tschoepe C., Lassner D., Schultheiss H.P. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment // Turc. Cardiol. Dem. Ars. – 2015. – Vol. 43. – P. 739–748.
20. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy // Curr. Probl. Cardiol. – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 37–46.
21. Fairweather D., Yung S., Frischach S. et al. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18 associated myocarditis and coxsackievirus replication // J. Immunol. – 2008. – Vol. 170. – P. 731–737.
22. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a Journal of the American College of Cardiology White Paper // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 53 (17). – P. 1475–1487.
23. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // Circ. Res. – 2016. – Vol. 118. – P. 496–514.
24. Goitein O., Matetzky S., Beinart R. et al. Acute myocarditis: noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // Am. J. Rentgenology. – 2009. – Vol. 192. – P. 254–258.
25. Han L.N., Wang Y.T., Liu J.W., Ding G.L. The protective role of interlukin-6 monoclonal antibody on experimental autoimmune myocarditis and its mechanism // Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi. – 2014. – Vol. 30. – P. 119–123.
26. Heidecker B.B., Kittleson M.M., Kasper E.K. et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (11). – P. 1174–1184.

27. Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive and therapeutic tools // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 1279–1280.
28. Hinojar R., Nagel E., Puntmann V.O. T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance // *Expert Rev. Cardiovasc. Therap.*– 2015.– Vol. 13 (8).– P. 871–874.
29. Hsiao J. F., Koshino Y., Bonninchsen C.R. et al. Speckle tracking echocardiography in acute myocarditis // *Int. J. Cardiovasc. Imag.*– 2013.– Vol. 29.– P. 275–284.
30. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22.– P. 408–426.
31. Hundley W.G., Bluemke D.A., Finn J.P. et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // *Circulation.*– 2010.– Vol. 121.– P. 2462–2508.
32. Imazio M, Cooper L.T. Management of myopericarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2013.– Vol. 11.– P. 193–201.
33. Jeuthé S., Wassilew K., O H-Ici D. et al. Myocardial T1 maps reflect histological findings in acute and chronic stages of myocarditis in a rat model // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2016.– Vol. 18.
34. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2016.– Vol. 9 (5).– P. 603–617.
35. Kandolf R., Klingel K., Mertsing H. et al. Molecular studies on enteroviral heart disease: patterns of acute and persistent infections // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 12.– P. 779–792.
36. Kuchynka P., Palecek T., Cerny V. et al. Current diagnostic and therapeutic aspects of eosinophilic myocarditis // *Biomed. Res. Int.*– 2016.– Vol. 10.– P. 28–29.
37. Kuhl U., Schultheiss H.P. Viral myocarditis // *Swiss Med. Wkly.*– 2014.– Vol. 144.– P. 971–984.
38. Kyto V., Sipila J., Rautava P. Gender differences in myocarditis: a nation wide study in Finland // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (Suppl.1).– P. 3505.
39. Lewek J., Kaczmarek K., Cygankiewicz I. et al. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implications // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 129.– P. 1077–1085.
40. Linder D., Li J., Savvatis K. et al. Cardiac fibroblasts aggravate viral myocarditis: cell specific coxsackievirus B3 replication // *Mediators Inflamm.*– 2014.– Vol. 10.– P. 519–528.
41. Lisewski U., Shi Y., Wrackmeyer U. et al. The tight junction protein CAR regulates cardiac conduction and cell-cell communications // *J. Exp. Med.*– 2008.– Vol. 205.– P. 2369–2379.
42. Liu Y.L., Wu W., Xue Y. et al. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation // *Arch. Virol.*– 2013.– Vol. 158.– P. 1953–1963.
43. Luo H., Wong G., Wong B. Protein degradation systems in viral myocarditis leading to dilated cardiomyopathy // *Cardiovasc. Res.*– 2010.– Vol. 85.– P. 347–356.
44. Lurz P., Luecke C., Eitel I. et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the myoRacer-Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 15.– P. 1800–1811.
45. Magnani J.W., Danic H.J., Di Salvo T.G. Survival in biopsy-proven myocarditis: a long-term retrospective analysis of the histopathologic, clinical and hemodynamic predictors // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 151.– P. 463–470.
46. Maisch B., Ruppert V., Pankweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options // *Cur. Heart Fail. Rep.*– 2014.– Vol. 112.– P. 166–167.
47. Marchant D.J., Boyd J.H., Lin D.C. et al. Inflammation in myocardial diseases // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 126–144.
48. Mewton N., Derris A., Bresson D. et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown).*– 2015.– Vol. 161.– P. 696–703.
49. Nowak J., Wasilewski J., Reichman-Warmusz E. et al. The relationship between late gadolinium enhancement imaging and myocardial biopsy in the evaluation of chronic heart failure patients with suspected myocarditis // *Kardiochir. Torokochirurgia Pol.*– 2014.– Vol. 11.– P. 404–408.
50. Puntmann V.O., Voigt T., Chen Z. et al. Native T1-mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy // *JACC: cardiovascular imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 322–329.
51. Roller F.C., Harth S., Schneider C., Krombach G.A. T1, T2 mapping and extracellular volume fraction (ECV): application, value and further perspectives in myocardial inflammation and cardiomyopathies // *Rofo.*– 2015.– Vol. 187.– P. 760–770.
52. Rootgten R., Christiani R., Freyhardt P. et al. Magnetic resonance imaging findings in acute myocarditis and correlation with immunohistological parameters // *Eur. Radiol.*– 2011.– Vol. 21 (6).– P. 1259–1266.
53. Rose N.R. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes // *F1000Prime. Rep.*– 2014.– Vol. 6.– P. 6–25.
54. Sachedeva S., Song X., Dham N. et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 115.– P. 499–504.
55. Saji T., Matsuura H., Hasegawa K. et al. Comparison of the clinical presentations, treatment and outcome of fulminant and acute myocarditis // *Circ. J.*– 2012.– Vol. 76.– P. 1222–1228.
56. Shauer F., Gotsman I., Keren A. et al. Acute viral myocarditis: current concepts in diagnosis and treatment // *Isr. Med. Assoc.*– 2013.– Vol. 15.– P. 180–185.
57. Siepen F., Buss S.J., Messroghli et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 16.– P. 210–216.
58. Ukena C., Mahford F., Kinderman I. et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis // *Eur. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13.– P. 398–405.
59. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs? // *Curr. Genomics.*– 2015.– Vol. 16.– P. 88–94.
60. Van Tassel B.W., Raleigh J.M., Abbate A. Targeting interleukin-1 in heart failure and inflammatory heart disease // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2015.– Vol. 12.– P. 33–41.
61. Wang B., Xi X., Lei X. et al. Enterovirus 71 protease 2Apro targets MAVS to inhibit anti-viral type I interferon responses // *Pathol.*– 2013.– Vol. 9.– P. 31–32.
62. Wrigley B.J., Lip G.Y., Shantsilla E. The role of monocytes and inflammation in the pathophysiology of heart failure // *Eur. J. Heart Fail.*– 2011.– Vol. 13 (11).– P. 1161–1171.
63. Yajima T., Knowlton K. U. Viral myocarditis: from the perspective of the virus // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119.– P. 2615–2624.
64. Yang F., Mo W., Tan B. et al. Increased frequency of follicular helper T cells in mice viral myocarditis is relevant with anti-ANT autoantibody // *Virol. J.*– 2011.– Vol. 11.– P. 12–20.
65. Yilmaz A., Kindermann I., Kindermann M. et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance // *Circulation.*– 2010.– Vol. 122.– P. 900–909.

Миокардит: современное состояние проблемы и поиск новых подходов к диагностике

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.А. Даниленко, Р.М. Кириченко, И.И. Гиреш, Е.Ю. Титов, Н.С. Поленова

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

В статье освещена проблема распространенности миокардита, представлена характеристика современных подходов к диагностике, описана эволюция диагностических критериев данного заболевания, проанализированы вопросы, возникающие при дифференциальной диагностике миокардита. Несмотря на то, что на сегодняшний день эндомиокардиальная биопсия остается золотым стандартом для верификации диагноза миокардита, ее использование в клинической практике в значительной степени ограничено. В последнее десятилетие наблюдается быстрое развитие неинвазивных методов диагностики воспалительного процесса в миокарде, таких как магнитно-резонансная визуализация с контрастированием, в том числе T1- и T2-картирование, позитронная эмиссионная томография, а также новейших эхокардиографических методик, таких как спекл-трекинг эхокардиография. Также представлен собственный опыт с оценкой гендерных особенностей различных клинических проявлений миокардита и определением их чувствительности и специфичности для постановки диагноза.

Ключевые слова: миокардит, диагностика, спекл-трекинг эхокардиография, магнитно-резонансная визуализация, чувствительность и специфичность методов.

Myocarditis: state of art and search for new diagnostic approaches

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, O.O. Danylenko, R.M. Kirichenko, Y.Y. Hires, E.Yu. Titov, N.S. Polenova

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

The article reviews contemporary data focused on the incidence of myocarditis, characteristics of the different diagnostic approaches, problems related to differential diagnosis and to the evolution of diagnostic criteria. Despite that endomyocardial biopsy remains the «gold standard» of the diagnosis its use in real clinical practice is strictly limited. The last decade is characterized by the rapid development of non-invasive imaging techniques capable to detect myocardial inflammation, such as cardiac MRI with T1 and T2 mapping, positron-emission computer tomography as also contemporary echocardiographic techniques, such as speckle-tracking. Also we demonstrate our own experience with evaluation of the gender features of myocarditis clinical manifestations and assessment of their sensitivity and specificity for the diagnosis.

Key words: myocarditis, diagnosis, speckle-tracking echocardiography, magnetic-resonance imaging, sensitivity and specificity of the methods.

УДК 616.132.2

Резолюція сегмента ST після первинних перкутанних коронарних втручань: частота досягнення, клінічне значення і незалежні предиктори

К.М. Амосова¹, Ю.О. Сиченко², Ю.В. Руденко¹, І.В. Прудкий¹, А.Б. Безродний¹, І.Ю. Кацитадзе¹, І.І. Горда²

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

² Олександрівська клінічна лікарня м. Києва

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострий коронарний синдром, первинні перкутанні коронарні втручання, резолюція сегмента ST, час ішемії, кровотік за TIMI

Первинне перкутанне коронарне втручання (ПКВ) – це метод вибору для реперфузійного лікування пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ІМ) з елевацією сегмента ST [13]. Успіх ПКВ часто оцінюють за повнотою відновлення кровотоку в інфарктзалежній артерії (ІЗА) за ангиографічними критеріями TIMI [2, 9]. Проте відомо, що наявність достатнього епікардіального кровотоку крові не обов'язково означає адекватну реперфузію на рівні тканини [2]. Найдоступніший інформативний неінвазивний маркер міокардіальної реперфузії після застосування будь-якої реперфузійної терапії на сьогодні – оцінка динаміки змін сегмента ST – так званої резолюції його елевації [3, 13]. Є дані щодо прогностичного значення резолюції сегмента ST – як після тромболітичної терапії [3, 11], так і після первинного ПКВ [10]. Останнє дозволило використовувати резолюцію сегмента ST після тромболізу для визначення подальшої тактики [9, 13]. Однак загальноприйнятого терміну визначення резолюції сегмента ST і її оцінки щодо повноти реперфузії немає [9], а дані щодо предикторів та клінічної значущості цього електрокардіографічного маркера суперечливі [6, 9, 10].

Мета дослідження – оцінити частоту досягнення резолюції сегмента ST $\geq 70\%$ через 30 хв

після виконання первинного перкутанного коронарного втручання у хворих з гострим коронарним синдромом, її клінічне значення та незалежні предиктори.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебували 162 пацієнти з ІМ з елевацією сегмента ST, які у 2011–2013 рр. були послідовно госпіталізовані в Олександрівську клінічну лікарню м. Києва без ознак кардіогенного шоку і яким було проведено первинне ПКВ у перші 12 год від розвитку болювого синдрому.

Діагноз ІМ з елевацією сегмента ST і показання до ПКВ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та біохімічних даних відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2008) [15], які в цій частині збігаються із сучасними [13]. ІМ передньої локалізації діагностували за наявності елевації сегмента ST у відведеннях V1–V6, I, та aVL; не передньої – нижньої та/або бічної – у випадках елевації сегмента ST у відведеннях II, III, aVF, V5, V6. Гостру лівошлункову недостатність (ГЛШН), оцінювали за класами Т. Killip, J. Kimball (1967). У всіх хворих

при госпіталізації визначали ступінь ризику за шкалою TIMI [7, 8].

Коронарну ангіографію виконували відповідно до стандартних критеріїв [5]. Проводили оцінку ІЗА, повноти її оклюзії і кількості пошкоджених судин зі стенозом ≥ 50 %. Кровотік в ІЗА для оцінки перфузії до і після ПКВ оцінювали за критеріями TIMI [14]. Перед процедурою хворі, крім ацетилсаліцилової кислоти і гепарину, отримали навантажувальну дозу клопідогрелю: 300 мг – 89,5 % осіб, 600 мг – 10,5 %. Первинне ПКВ здійснено шляхом балонної ангіопластики у 89 (53,7 %) пацієнтів і стентування – у 75 (46,3 %), в тому числі із використанням непокритих стентів – у 41 (25,3 %), елютинг-стентів – у 34 (20,9 %). Блокатори глікопротеїнових рецепторів IIb/IIIa (ептифібатид) використовували під час процедури у 44 (27,1 %) хворих, і тільки у випадках дистальної емболізації.

Хворим проводили загальноприйняте лікування із застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, клопідогрелю, нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину або фондапаринуксу, β -адреноблокаторів, статинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту [15].

Реєстрацію ЕКГ зі швидкістю 50 см/с для проведення подальшого аналізу проводили до початку ПКВ та через 30 хв після його закінчення з оцінкою максимальної елевації сегмента ST (maxSTE) в одному відведенні від відповідної зони; суми елевацій сегмента ST – Σ STE (у випадку передньої локалізації ІМ – у відведеннях V1–V6, I, aVL; у випадку нижньої та/або бічної локалізації ІМ – суму елевацій у відведеннях II, III, aVF, V5, V6 та депресій у V1–V6, I, aVL). Величину зміщення сегмента ST від ізолінії визначали через 20 мс після закінчення комплексу QRS. Ізолінією вважали сегмент PR [3, 11]. Відсоток резолюції сегмента ST для ІМ передньої локалізації оцінювали за одним із передніх грудних відведень з максимальним підйомом сегмента ST, для ІМ не передньої локалізації – за арифметичною сумою підйомів та депресій сегмента ST на ЕКГ у 12 відведеннях.

Залежно від досягнення через 30 хв резолюції сегмента ST ≥ 70 %, яку вважали критерієм повної реперфузії [9], хворі були розділені на дві групи: у 1-шу групу ввійшли пацієнти з резолюцією сегмента ST < 70 %, у 2-гу – з резолюцією сегмента ST ≥ 70 %. Для визначення предикторів досягнення резолюції сегмента ST ≥ 70 % через 30 хв оцінювали клінічні характеристики хворих,

чинники серцево-судинного ризику, вік, ризик за шкалою TIMI, час ішемії, наявність ГЛШН, локалізацію ІМ, величину елевації сегмента ST, ангіографічні дані (локалізація ІЗА, кількість вінцевих артерій (ВА) зі стенозом 50 %), кровотік за TIMI в ІЗА до і після ПКВ, тип ПКВ. Кінцевими точками були госпітальна летальність, фібриляція шлуночків (ФШ) / шлуночкова тахікардія (ШТ), ГЛШН II–III класу, ГЛШН IV класу, повторний ІМ. Комбінованими кінцевими точками були: 1) смерть та нефатальний повторний ІМ; 2) смерть, нефатальний повторний ІМ та нефатальні ФШ/ШТ; 3) смерть, нефатальний повторний ІМ, післяінфарктна стенокардія та нефатальні ФШ/ШТ.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували на персональному комп'ютері IBM PC/AT з використанням Microsoft Excel та пакета статистичного аналізу SPSS 20.0. Статистичну значущість розбіжностей між середніми величинами оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних сукупностей – Манна – Уїтні. Усі значення подано у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середньої величини.

Також проводили регресійний аналіз за Коксом із використанням моделей однофакторних та багатофакторних покрокових процедур із оцінкою відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ), що застосовували для виявлення незалежних предикторів досягнення резолюції сегмента ST ≥ 70 % через 30 хв.

Результати

Середній вік хворих становив $(63,9 \pm 0,9)$ року. Жінок було 46 (28,3 %), чоловіків – 116 (72,7 %). У 91 (56,2 %) хворого була уражена передня стінка ЛШ, у 71 (43,8 %) – нижня та/або бічна стінка ЛШ. ІМ в анамнезі був у 50 (30,9 %) хворих, супутній цукровий діабет – у 39 (24,1 %) пацієнтів. На час госпіталізації ГЛШН II–III класу спостерігали у 52 (30,4 %) хворих. Час від розвитку больового синдрому до початку ПКВ, так званий час до балона, становив у середньому $(5,8 \pm 0,6)$ год, час «03 – балон» становив $(191,0 \pm 5,7)$ хв, ступінь ризику за шкалою TIMI був у середньому $3,80 \pm 0,16$, хворих зі ступенем ризику за шкалою TIMI ≥ 5 балів було 93 (57,4 %). Госпітальна летальність становила 5,5 % (9 хворих), частота рецидиву ІМ – 6,8 % (11 хворих). Ранню післяінфарктну стенокардію відзначено в 15 (9,2 %) пацієнтів, потенційно фатальне пору-

шення ритму у вигляді стійкої ФШ/ШТ після закінчення ПКВ – у 9 (5,5 %), ГЛШН II–III класу після ПКВ – у 28 (17,3 %) хворих, ГЛШН IV класу – у 8 (4,9 %), тяжкі кровотечі з гемотрансфузією – у 2 (1,9 %).

У 1-шу групу (з резолюцією сегмента ST < 70 %) ввійшли 106 (65,4 %) хворих, у 2-гу групу (із резолюцією сегмента ST ≥ 70 %) – 56 (34,6 %). Середній вік пацієнтів 1-ї групи був статистично значуще (P<0,05) вищий, також переважали жінки, відзначено більшу частоту виявлення повторного ІМ, цукрового діабету, ГЛШН II–III класу при госпіталізації (усі P<0,05; *табл. 1*). Хворі 1-ї групи порівняно з пацієнтами 2-ї групи мали вищий ризик смерті за шкалою TIMI (P<0,001) і більший час ішемії (P<0,01), але не відрізнялися за часом «03 – балон» (P>0,05). Відзначено більшу кількість хворих з ІМ передньої локалізації у 1-й групі (76,4 %), у 2-й групі переважав ІМ нижньої локалізації (82,1 %; P<0,001). При аналізі ЕКГ перед первинним ПКВ хворі 1-ї і 2-ї груп не відрізнялися за величиною максимальної елевації сегмента ST (maxSTE) та сумою максимальних елевацій сегмента ST – ΣSTE (усі P>0,05). Однак максимальна елевація сегмента ST після ПКВ (maxSTE₁) у пацієнтів 2-ї групи була статистично значуще нижчою, ніж у хворих 1-ї групи, і не залежала від локалізації ІМ (P<0,001). Такі ж дані отримані й для показника ΣSTE₁ (усі P<0,001; *див. табл. 1*).

При аналізі даних ангіографії у пацієнтів 1-ї і 2-ї груп не відзначено різниці щодо кількості уражених ВА, частоти ураження стовбура лівої ВА та повної оклюзії ІЗА (усі P>0,05). У 1-й групі (без повної резолюції сегмента ST) переважали хворі з ураженням передньої міжшлуночкової гілки (ПМШГ) лівої вінцевої артерії (ЛВА) – 57,5 %, а в 2-й групі (з резолюцією сегмента ST ≥ 70 %) переважали хворі з ураженням правої вінцевої артерії (ПВА) – 69,6 % (P<0,001; *табл. 2*). Розподіл пацієнтів за кровотоком у ВА за TIMI у групах до ПКВ не відрізнявся (усі P>0,05). Після первинного ПКВ у пацієнтів з резолюцією сегмента ST ≥ 70 % відновлення кровотоку до рівня TIMI 3 було досягнуто у 94,6 % осіб проти 59,4 % у групі з резолюцією сегмента ST < 70 % (P<0,001). Також у 1-й групі статистично значуще більше було хворих, у яких не досягли оптимального рівня кровотоку в ІЗА (P<0,01–0,001). При цьому треба відзначити більшу частоту випадків стентування ІЗА як методу ПКВ у 2-й групі – 60,7 % порівняно з 38,7 % у 1-й групі (P<0,05).

Таблиця 1

Порівняльна характеристика пацієнтів двох груп залежно від досягнення резолюції сегмента ST ≥ 70 % через 30 хв

Показник	1-ша група (n=106)	2-га група (n=56)
Середній вік, роки	65,3±1,6	59,9±1,9*
Жінки	36 (34 %)	10 (17,9 %)*
ІМ в анамнезі	38 (34,9 %)	12 (21,4 %)*
Цукровий діабет	32 (30,2 %)	7 (12,5 %)*
Артеріальна гіпертензія	93 (87,7 %)	46 (82,1 %)
Ризик за шкалою TIMI, бали	5,2±0,1	1,8±0,2***
Кровотік за TIMI > 5 балів	81 (76,4 %)	12 (21,4 %)**
ІМ передньої локалізації	81 (76,4 %)	10 (17,9 %)**
ІМ нижньої локалізації	25 (23,6 %)	46 (82,1 %)**
Час від початку симптомів до ПКВ, год	7,5±1,3	3,2±0,5**
Час від початку симптомів до госпіталізації, год	6,9±0,8	2,6±0,4**
Час «03 – балон», хв	196,0±5,1	185,0±4,6
Клас ГЛШН за Killip		
I	48 (45,3 %)	46 (82,1 %)**
II	37 (34,9 %)	9 (16,1 %)*
III	6 (5,7 %)	0*
maxSTE перед ПКВ, мВ	0,42±0,05	0,38±0,06
При ІМ передньої локалізації	0,37±0,07	0,34±0,08
При ІМ нижньої та/або бічної локалізації ¹	0,55±0,04	0,51±0,05
maxSTE ₁ після ПКВ, мВ	0,23±0,04	0,09±0,07**
При ІМ передньої локалізації	0,26±0,03	0,14±0,09**
При ІМ нижньої та/або бічної локалізації ¹	0,17±0,04	0,06±0,05**
maxSTE ≤ 0,2 мВ	41 (38,7 %)	38 (67,9 %)**
maxSTE > 0,2 мВ	65 (61,3 %)	17 (32,1 %)**
ΣSTE перед ПКВ, мВ	0,67±0,05	0,63±0,08
При ІМ передньої локалізації	0,72±0,04	0,65±0,09
При ІМ нижньої та/або бічної локалізації ²	0,62±0,08	0,6±0,06
ΣSTE ₁ після ПКВ, мВ	0,51±0,06	0,26±0,08**
При ІМ передньої локалізації	0,53±0,05	0,32±0,1**
При ІМ нижньої локалізації ²	0,49±0,07	0,17±0,06**

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді M±m. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * P<0,05; ** P<0,01; *** P<0,001. ¹ Для ІМ нижньої локалізації сума максимальної елевації і депресії сегмента ST. ² Для ІМ нижньої локалізації сума елевацій і депресій сегмента ST.

При зіставленні результатів лікування у двох групах резолюція сегмента ST ≥ 70 % (порівняно з меншою її величиною) асоціювалася з нижчою госпітальною летальністю (0 проти 8,5 %), меншою частотою випадків ГЛШН II–III класу за Killip (8,9 % проти 21,7 %), а також комбінованих кінцевих точок – смерть, нефатальний повторний ІМ, післяінфарктна стенокардія, нефатальні

Таблиця 2

Порівняльна характеристика ангіографічних даних пацієнтів двох груп залежно від досягнення резолюції сегмента ST \geq 70 % через 30 хв

Показник	1-ша група (n=106)	2-га група (n=56)
Повна оклюзія ІЗА	71 (67,0 %)	40 (71,4 %)
ІЗА		
ПМШГ	61 (57,5 %)	11 (19,6 %)**
Обвідна гілка ЛВА	8 (7,5 %)	6 (10,7 %)
ПВА	37 (34,9 %)	39 (69,6 %)**
Кількість уражених ВА		
Одна	33 (31,1 %)	22 (39,3 %)
Дві	37 (34,9 %)	18 (32,1 %)
Три	29 (27,4 %)	14 (25,0 %)
Стовбур ЛВА	6 (5,7 %)	2 (3,6 %)
Кровотік за ТІМІ до ПКВ		
0	71 (67,0 %)	40 (71,4 %)
1	20 (18,9 %)	8 (14,3 %)
2	9 (8,5 %)	4 (3,5 %)
3	6 (5,7 %)	4 (3,5 %)
Кровотік за ТІМІ після ПКВ		
0	5 (4,7 %)	1 (1,8 %)
1	15 (14,2 %)	0**
2	21 (19,8 %)	2 (3,6 %)**
3	63 (59,3 %)	53 (94,6 %)**
Тип втручання		
Балонна ангіопластика	65 (61,3 %)	22 (31,9 %)*
Стентування	41 (38,7 %)	34 (60,7 %)*

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

ФШ/ШТ (16,1 проти 29,2 %) та смерть, нефатальний повторний ІМ (5,4 проти 15,1 %, усі $P < 0,05$). Частота випадків рецидиву ІМ, ранньої післяінфарктної стенокардії, ГЛШН IV класу за Killip в обстежених групах статистично значуще не відрізнялася ($P > 0,05$; табл. 3).

Результати проведеного багатофакторного регресійного аналізу з визначенням ВШ недосягнення резолюції сегмента ST \geq 70 % представлені в табл. 4. За відсутності статистично значущої асоціації з віком, локалізацією ІМ, наявністю цукрового діабету, перенесеного ІМ та артеріальної гіпертензії ($P > 0,05$; див. табл. 4) недосягнення резолюції сегмента ST \geq 70 % асоціювалося з більшим часом ішемії, більшим (> 5 балів) ризиком за шкалою ТІМІ, вищим класом ГЛШН при госпіталізації (всі $P < 0,05$). Не виявлено асоціації з методом первинного ПКВ і станом епікардіального кровотоку після ПКВ ($P > 0,05$; див. табл. 4).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика ускладнень у госпітальний період в групах пацієнтів залежно від досягнення резолюції сегмента ST \geq 70 % через 30 хв

Показник	1-ша група (n=106)	2-га група (n=56)
Госпітальна летальність	9 (8,5 %)	0*
Повторний ІМ	8 (7,5 %)	3 (5,4 %)
ГЛШН II–III класу за Killip	23 (21,7 %)	5 (8,9 %)*
ГЛШН IV класу за Killip	7 (6,6 %)	1 (1,8 %)
Рання післяінфарктна стенокардія	12 (11,3 %)	3 (5,4 %)
ФШ/ШТ	7 (6,6 %)	2 (3,6 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу	1 (0,9 %)	0
Кровотечі з гемотрансфузією	2 (1,9 %)	0
Смерть + нефатальний повторний ІМ	16 (15,1 %)	3 (5,4 %)*
Смерть + нефатальний повторний ІМ + нефатальні ФШ/ШТ	20 (18,9 %)	6 (10,7 %)
Смерть + нефатальний повторний ІМ + післяінфарктна стенокардія + нефатальні ФШ/ШТ	31 (29,2 %)	9 (16,1 %)*

Обговорення

Кількість пацієнтів, у яких було досягнуто резолюції сегмента ST \geq 70 % після первинного ПКВ, у нашому дослідженні виявилася дещо меншою (34,6 %) порівняно з даними інших досліджень [2, 6]. Так, згідно з результатами попереднього аналізу рандомізованого дослідження HORIZONS-AMI за участю 2484 пацієнтів, яким проведено первинне ПКВ, у 50,5 % із них було досягнуто резолюції сегмента ST $>$ 70 %, і це асоціювалося з меншим рівнем смертності, повторного ІМ, повторної ревазуляризації та тромбозу стента впродовж 3 років спостереження [6]. У цьому самому дослідженні кровотік ТІМІ 3 досягався у 87,1 % вибірки; а вік, ІМ передньої локалізації, ТІМІ 0–1 до ПКВ, ступінь ураження ВА були незалежними предикторами ТІМІ $<$ 3 [4, 6].

Визначення резолюції сегмента ST після первинного ПКВ – один з найбільш зручних методів оцінки мікроvasкулярного пошкодження. Мікроvasкулярне пошкодження може бути морфологічним наслідком некрозу міокарда або функціональним наслідком зниження мікроциркуляції, набряку, ендотеліальної дисфункції. Також ПКВ може спричинити порушення мікроциркуляції частками тромбу або бляшки [16]. У нашому дослідженні виявлено, що вік пацієнта, тривалість ішемії, локалізація та стан епікарді-

Таблиця 4

Фактори, що асоціювалися з недосягненням резолюції сегмента ST \geq 70 % (багатофакторний аналіз)

Показник	ВР	95 % ДІ	Р
Вік, роки	0,99	0,94–1,04	0,08
Артеріальна гіпертензія	1,12	0,33–3,80	0,34
ІМ в анамнезі	1,76	1,09–2,42	0,29
Цукровий діабет	1,63	1,17–2,24	0,05
ГЛШН II–III класу за Killip при госпіталізації	3,83	1,17–4,52	0,03
ІМ передньої локалізації	1,23	0,40–3,75	0,73
Ризик за шкалою TIMI > 5 балів	2,36	1,12–4,155	0,02
Час від початку симптомів до балона, год	1,31	1,03–1,68	0,03
Час «03 – балон», хв	1,0	0,98–1,02	0,86
Кровотік TIMI 2–3 після ПКВ	2,20	0,26–3,03	0,24
Стентування	0,60	0,19–1,90	0,17

ального кровотоку після первинного ПКВ асоціювалися з міокардіальним пошкодженням, відображеним за допомогою резолюції сегмента ST.

Основні результати нашого дослідження: пацієнти з резолюцією сегмента ST \geq 70 % мали коротший період ішемії, менший клас ГЛШН за Killip та ризик за шкалою TIMI, були молодшими, з меншою частотою випадків ІМ передньої локалізації та відновлення кровотоку до рівня TIMI 3. Резолюцію сегмента ST < 70 % через 30 хв спостерігали у пацієнтів, старших за віком, з тривалим часом ішемії, ІМ передньої локалізації та відновленням епікардіального току крові до рівня TIMI 2 та менше.

Оскільки наше дослідження показало, що тривалий час ішемії є незалежним чинником недосягнення резолюції сегмента ST, то можна стверджувати, що більша частина пацієнтів цієї групи отримали мікроеваскулярне пошкодження унаслідок пролонгованої ішемії, що призвело до більшої зони некрозу міокарда. Ці результати відповідають даним інших авторів [2, 9].

Одне з питань, порушених у нашому дослідженні: чому пацієнти з ІМ передньої локалізації мають меншу резолюцію сегмента ST порівняно з хворими з ІМ нижньої локалізації. На цей момент чіткого механізму не встановлено, але є гіпотеза, що пацієнти з ІМ передньої локалізації мають більший розмір інфаркту, який призводить до тяжкої запальної реакції [9]. Маркери запалення не вивчали в цьому дослідженні.

Обмеження дослідження: ретроспективний характер, використання різних реєстраторів ЕКГ,

застосування при аналізі даних ЕКГ у хворих з ІМ передньої локалізації лише одного показника – максимальної елевації сегмента ST в одному відведенні.

Висновки

1. У реальній клінічній практиці у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST, яких госпіталізують у середньому через 5,8 год і яким виконують первинне перкутанне коронарне втручання, резолюції сегмента ST \geq 70 % досягають у 34,6 % випадків. Резолюція сегмента ST \geq 70 % асоціюється зі зниженням госпітальної летальності, частоти випадків гострої лівошлуночкової недостатності та загальної кількості великих серцево-судинних подій у госпітальний період.

2. Пацієнти з резолюцією сегмента ST \geq 70 % мали коротший період ішемії, менший клас гострої лівошлуночкової недостатності за Killip та менший ризик за шкалою TIMI, були молодшими, з переважанням нижньої та/або бічної локалізації інфаркту міокарда і мали більшу частоту випадків відновлення кровотоку до рівня TIMI 3.

3. Незалежними предикторами досягнення резолюції сегмента ST \geq 70 % є відсутність виявів гострої лівошлуночкової недостатності, короткий час ішемії та ризик за шкалою TIMI \leq 4 балів.

Література

- Braunwald E., Maroko P.R. ST-segment mapping. Realistic and unrealistic expectations // *Circulation*.– 1976.– Vol. 54 (4).– P. 529–532.
- Brener S.J., Dizon J.M., Mehran R. et al. Complementary prognostic utility of myocardial blush grade and ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: analysis from the HORIZONS-AMI trial // *Am. Heart. J.*– 2013.– Vol. 166 (4).– P. 676–683.
- Doevendans P.A., Gorgels A.P., van der Zee R. et al. Electrocardiographic diagnosis of reperfusion during thrombolytic therapy in acute myocardial // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 75.– P. 1206–1210.
- Farkouh M.E., Reiffel J., Dressler O. et al. Relationship between ST-segment recovery and clinical outcomes after primary percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI ECG substudy report // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2013.– Vol. 6 (3).– P. 216–223.
- Levine G.N., Bates E.R., Blankenship J.C. et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 574–651.
- McLaughlin M.G., Stone G.W., Aymong E. et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 44 (6).– P. 1215–1223.

7. Morrow D.A. et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3 // JAMA.– 2001.– Vol. 286 (11).– P. 1356–1359.
8. Morrow D.A. et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy // Circulation.– 2000.– Vol. 102 (17).– P. 2031–2037.
9. Ndrepepa G., Alger P., Kufner S. et al. ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // Cardiol. J.– 2012.– Vol. 19 (1).– P. 61–69.
10. Park S.R., Kang Y.R., Seo M.K. et al. Clinical predictors of incomplete ST-segment resolution in the patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction // Korean Circ. J.– 2009.– Vol. 39 (8).– P. 310–316.
11. Schroder K., Wegscheider K., Zeymer U. et al. Extent of ST-segment deviation in a single electrocardiogram lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium-term mortality in acute myocardial infarction // Lancet.– 2001.– Vol. 358.– P. 1479–1486.
12. Sejersten M., Valeur N., Grande P. et al. DANAMI-2 Investigators. Long-term prognostic value of ST-segment resolution in patients treated with fibrinolysis or primary percutaneous coronary intervention results from the DANAMI-2 (DANish trial in acute myocardial infarction-2) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54 (19).– P. 1763–1769.
13. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart. J.– 2012.– Vol. 33 (20).– P. 2569–2619.
14. TIMI Study Group. The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) trial. Phase I findings // New Engl. J. Med.– 1985.– Vol. 312 (14).– P. 932–936.
15. Van de Werf F., Chairperson J.B., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29 (23).– P. 2909–2945.
16. Wu K.C., Zerhouni E.A., Judd R.M. et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction // Circulation.– 1998.– Vol. 97.– P. 765–772.

Надійшла 10.11.2016 р.

Резолюція сегмента ST після первичних перкутанних коронарних втручання: частота досягнення, клінічне значення і незалежні предиктори

Е.Н. Амосова¹, Ю.А. Сыченко², Ю.В. Руденко¹, І.В. Прудкий¹, А.Б. Безродний¹, І.Ю. Кацитадзе¹, І.І. Горда²

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

² *Александровская клиническая больница г. Киева*

Цель работы – определить частоту достижения резолюции сегмента ST ≥ 70 % через 30 мин после выполнения первичного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС), ее клиническое значение и независимые предикторы.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ истории болезни 162 пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST, без кардиогенного шока при поступлении, которые были последовательно госпитализированы в Александровскую клиническую больницу г. Киева в 2011–2013 гг. и которым проведено первичное ПКВ. Проанализирована динамика сегмента ST через 30 мин после открытия инфарктзависимой артерии. Больные были разделены на группы в зависимости от достижения резолюции сегмента ST ≥ 70 % через 30 мин (для инфаркта миокарда (ИМ) передней локализации – по данным оценки в одном отведении ЭКГ с наибольшим исходным подъемом сегмента ST, для ИМ не передней локализации – по арифметической сумме наибольшего подъема и депрессии сегмента ST) после ПКВ: 1-я группа – больные с резолюцией сегмента ST < 70 %, 2-я – больные с резолюцией сегмента ST ≥ 70 %.

Результаты. Средний возраст больных составил (63,9 \pm 0,9) года, у 91 (56,2 %) больного была поражена передняя стенка, у 71 (43,8 %) – нижняя стенка левого желудочка, на время поступления в клинику острую левожелудочковую недостаточность (ОЛЖН) II–III класса регистрировали у 52 (30,4 %) больных, время от развития болевого синдрома до начала ПКВ составило в среднем (5,8 \pm 0,6) ч. Средний возраст в 1-й группе статистически значимо был больше ($P < 0,05$), также преобладали женщины, отмечали большую частоту повторных ИМ, сахарного диабета, ОЛЖН II–III класса при поступлении (все $P < 0,05$). Отмечено большую частоту ИМ передней локализации в 1-й группе – 76,4 %, а во 2-й группе преобладал ИМ нижней локализации (82,1 %) ($P < 0,001$). После ПКВ во 2-й группе показатель $\max \text{STE}_1$ был статистически значимо ниже – (0,09 \pm 0,07) мм по сравнению с (0,23 \pm 0,04) мм в 1-й группе – и не зависел от локализации ИМ ($P < 0,001$). Такие же данные получены и для показателя ΣSTE_1 ($P < 0,001$). Во 2-й группе возобновление кровотока до уровня TIMI 3 достигнуто у 94,6 % пациентов, а в 1-й группе – лишь у 59,4 %. Резолюция сегмента ST ≥ 70 % по сравнению с ее меньшей величиной ассоциировалась с более низкой госпитальной летальностью (0 по сравнению с 8,5 %), меньшей частотой ОЛЖН II–III класса по Killip (8,9 % по сравнению с 21,7 %), а также комбинированных конечных точек – смерть, нефатальный повторный ИМ, постинфарктная стенокардия, нефатальные фибрилляция/трепетание желудочков (16,1 % по сравнению с 29,2 %) и смерть, нефатальный повторный ИМ (5,4 % по сравнению с 15,1 %) (все $P < 0,05$).

Выводы. У больных с ОКС с подъемом сегмента ST, которых госпитализируют в среднем через 5,8 ч и которым проводят первичное ПКВ, резолюция сегмента ST ≥ 70 % отмечена у 34,6 %. Резолюция сегмента ST ≥ 70 % ассоциируется со снижением госпитальной летальности, частоты случаев ОЛЖН и общего количества тяжелых сердечно-сосудистых событий в госпитальный период. Пациенты с резолюцией сегмента ST ≥ 70 % имели более короткий период ишемии, меньший класс ОЛЖН по Killip и меньший риск по шкале TIMI, были моложе, с преобладанием нижней и/или боковой локализации ИМ и возобновления кровотока до уровня TIMI 3. Независимыми предикторами резолюции сегмента ST ≥ 70 % являются отсутствие проявлений ОЛЖН, короткий период ишемии и риск по шкале TIMI ≤ 4 баллов.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, первичные перкутанные коронарные вмешательства, резолюция сегмента ST, время ишемии, кровотоков по TIMI.

ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention: incidence, clinical significance and independent predictors

K.M. Amosova¹, Yu.O. Sychenko², Iu.V. Rudenko¹, I.V. Prudkyi¹, A.B. Bezrodnyi¹, I.Yu. Katsytadze¹, I.I. Gorda²

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

² Oleksandriivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

The aim – to determine the frequency of ST-segment resolution after primary percutaneous coronary intervention (PCI) in patients with acute coronary syndrome (ACS), its impact on the nearest outcome and possible predictors.

Material and methods. We performed retrospective analysis of case reports of 162 patients with ACS with ST-segment elevation without cardiogenic shock at admission, who underwent PCI. We analyzed the dynamics of the ST-segment in 30 minutes after opening the occluded coronary artery. Patients were divided into groups depending on presence or absence of resolution ST ≥ 70 % after 30 minutes.

Results. The first group was significantly older ($P < 0.05$), with predominance of women, higher frequency of previous MI, diabetes, AHF Killip II–III at admission (all $P < 0.05$). In ST < 70 % group there was higher frequency of the anterior MI localization – 76.4 % and in the group with the resolution ST ≥ 70 % inferior MI prevailed (82.1 %) ($P < 0.001$). After PCI in the second group the max STE1 was significantly lower – 0.09 ± 0.07 mm, compared to 0.23 ± 0.04 in the first group. In the group without resolution of ST (< 70 %) the majority (57.5 %) were patients with lesions of the anterior interventricular branch of the left coronary artery, in the group with resolution of ST – patients with lesions of the right coronary artery (RKA) (69.6 %) ($P < 0.001$). Patients with resolution ST ≥ 70 % achieved recovery of coronary artery blood flow in 94.6 % and in the group without resolution ST < 70 %, TIMI 3 flow was achieved only in 59.4 %. The resolution of ST ≥ 70 %, compared with smaller resolution, was associated with lower hospital mortality (0 vs 8.5 %), lower frequency of AHF Killip II–III (8.9 vs. 21.7 %), and the combined end point – death + nonfatal re-infarction + angina postinfarction + nonfatal VF/VT (16.1 vs. 29.2 %) against and death + nonfatal re-infarction (5.4 vs. 15.1 %) of all $P < 0.05$.

Conclusions. In real clinical practice patients with ST-elevation ACS, hospitalized at 5.8 hours average and receiving PCI, resolution ST ≥ 70 % happened in 34.6 % and was associated with reduced hospital mortality, AHF and total serious cardiovascular events during hospital period. Patients with ST resolution ≥ 70 % had shorter time of ischemia, lower AHF Killip class, lower TIMI risk score, were younger, with predominance of the inferior and/or lateral location of MI, were more likely to restore TIMI 3 grade blood flow.

Key words: acute coronary syndrome, primary percutaneous coronary intervention, resolution of ST-segment, ischemia time, TIMI-flow.

УДК 616.127-005.8-036.11+616.61

Гострий кардіоренальний синдром у стабільних хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST: патогенетична роль порушення ендотелійзалежної вазодилатації

О.М. Пархоменко¹, О.О. Сопко², Я.М. Лутай¹, О.І. Іркін¹, А.О. Степура¹,
Д.О. Білий¹, С.П. Кушнір¹

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ
² ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфаркт міокарда, кардіоренальний синдром, дисфункція ендотелію, показники системного запалення

Незважаючи на появу нових лікарських препаратів та інновацій у галузі інтервенційної кардіології і кардіохірургії, імплементацію сучасних стандартів лікування, основною причиною смертності в економічно розвинених країнах залишаються серцево-судинні захворювання, левова частка смертей від яких припадає на гострий коронарний синдром (ГКС) [8]. Широке впровадження в рутинне лікування хворих з ГКС інвазивних інтервенційних процедур, таких як коронарна ангіопластика й перкутанні коронарні втручання, за останні 10 років значно поліпшило прогноз цих пацієнтів. Проте низка проблем залишаються невирішеними, серед них дисфункція нирок посідає особливе місце. Вона збільшує ризик віддалених ішемічних ускладнень після успішного лікування у стаціонарі, але часто має субклінічний перебіг та недооцінюється лікарями. Численні патогенетичні фактори впливають на формування дисфункції нирок у хворих на серцево-судинні захворювання. Великомасштабні епідеміологічні дослідження (NHANES III, PREVEND, Kinshasa study) [6, 11, 18] та результати скринінгової програми досліджень у загальній популяції пацієнтів (Kidney Early Evaluation Program) переконливо довели високу поширеність дисфункції нирок (10–20 %) [19], а великі рандомізовані клінічні

дослідження [5, 15] продемонстрували зростання ризику серцево-судинної захворюваності й смертності навіть за помірного зниження функції нирок при відсутності впливу інших чинників ризику. Втім, прогностичне значення погіршення функції нирок суттєво зростає у хворих із серцево-судинною патологією, зокрема в ранні терміни після перенесеного ГКС [3, 4, 13]. Сьогодні таку патологію, коли первинна патологія серця спричиняє ушкодження нирок і призводить до погіршення прогнозу, відносять до гострого кардіоренального синдрому [16]. Це визначає наукову і практичну актуальність проблеми пошуку головних патогенетичних чинників розвитку кардіоренального синдрому в конкретній клінічній ситуації, що дозволить розробляти нові методи його лікування та запобігання його виникненню.

Мета роботи – встановити можливі клініко-патогенетичні механізми погіршення функції нирок у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST упродовж перших 7 днів госпітального спостереження.

Матеріал і методи

Обстежено 122 хворих з ГКС з елевацією сегмента ST, госпіталізованих у перші

Пархоменко Олександр Миколайович, д. мед. н., проф., чл.-кор. НАМН України,
зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 275-65-44.
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

(4,31±0,23) год від розвитку захворювання у відділ реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед обстежених був 101 (82,78 %) чоловік, середній вік досліджуваної групи – (55,69±0,90) року. Більшості хворих – 103 (86,88 %) – було проведено первинне черезшкірне коронарне втручання (ПЧКВ), стентування інфарктзалежної вінцевої артерії виконано у 96 (78,68 %) пацієнтів. Тромболітичну терапію (ТЛТ) з наступним стентуванням у першу добу ГКС (фармакоінвазивну стратегію) застосовували у 10 (8,19 %) осіб, лише ТЛТ приймали 8 (6,55 %) хворих, 11 (9,01 %) пацієнтів не мали показань до ревааскуляризації внаслідок спонтанної реканалізації інфарктзалежної артерії. Критеріями вилучення були: захворювання нирок в анамнезі, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 45 мл/(хв · 1,73 м²) у першу добу ГКС, гостра лівошлуночкова недостатність (ГЛШН) III–IV класу за класифікацією Killip, хронічна серцева недостатність IIБ–III стадії, тяжка артеріальна гіпертензія, інсулінозалежний цукровий діабет, тяжка супутня патологія. У всіх хворих під час подальшого лікування і спостереження діагностовано гострий інфаркт міокарда (ГІМ).

Усім пацієнтам проводили лабораторні загальноклінічні та біохімічні дослідження крові. Для визначення біохімічних показників – вмісту креатиніну, глюкози, загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), фібриногену, С-реактивного білка (С-РБ) – використовували автоматичний біохімічний аналізатор А-25 (BioSystem, Іспанія). З периферичної крові за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора Advia-60 (Bayer diagnostics, США–Німеччина) проводили загальний аналіз крові. ШКФ розраховували за чотирикомпонентною формулою MDRD (Modification of Diet in Renal Disease – Модифікація дієти при захворюваннях нирок), в якій враховується вік, стать, раса та рівень креатиніну сироватки крові [12]. Для оцінки реальної функції нирок у динаміці госпітального періоду використовували критерій гострого ушкодження нирок – динамічне зниження ШКФ на 20 % та більше порівняно з початковим рівнем упродовж 3–7 днів госпітального періоду (для аналізу використовували найнижчі показники в цей термін захворювання) [17].

Функцію ендотелію судин у пацієнтів з ГКС визначали за даними проби з ендотеліязалеж-

ною вазодилатацією (ЕЗВД). Дослідження ЕЗВД здійснювали на ультразвуковому сканері IMAGIC Agile (Kontron Medical, Франція), судинним датчиком LA523K (4–13 МГц/40 мм) у 1-шу та на 7-му добу госпітального періоду ГІМ за стандартною методикою. Пробу проводили мінімум через 4 год після припинення болю ангінозного характеру (в середньому через (13,5±1,5) год від початку ГКС), за відсутності ознак вираженої серцевої недостатності та не менше ніж через 2 год після припинення внутрішньовенного введення нітратів, що застосовували лише у 21 (17,21 %) пацієнта. Нормальною вважали дилатацію плечової артерії на тлі реактивної гіперемії більше ніж на 10 % від початкового діаметра [7]. У всіх хворих отримували письмову згоду на проведення дослідження.

Статистичний аналіз здійснювали за допомогою програми Excel 2010 (США) та статистичного пакета SPSS Statistics 11.0 (США). Різницю між показниками оцінювали з використанням t-критерію Стьюдента, непараметричного тесту Манна – Уїтні та тесу Фішера. Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали P<0,05.

Результати та їх обговорення

Було сформовано три групи пацієнтів з ГКС залежно від рівня ШКФ при госпіталізації: 1-ша група – ШКФ ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²); 2-га група – ШКФ 60–89 мл/(хв · 1,73 м²); 3-тя група – ШКФ 45–59 мл/(хв · 1,73 м²). Такий розподіл базується на класифікації хронічних захворювань нирок [10]. Також кожна з груп була розділена на дві підгрупи залежно від наявності зниження ШКФ на 20 % та більше упродовж 7 днів госпітального періоду ГІМ: підгрупи 1а, 2а та 3а – пацієнти зі зниженням, підгрупи 1б, 2б та 3б – без зниження.

Групи були зіставні за віком, коморбідністю станів з їх потенційно можливим впливом на функцію нирок (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу) та проведеними методами ревааскуляризації (ТЛТ, ПЧКВ). Аналіз клініко-анамнестичних даних представлено в *табл. 1*. У 3-й групі було менше чоловіків, рідше реєстрували активних курців. Розвитку ГІМ у 70–72 % осіб передувала артеріальна гіпертензія, у 10–12 % хворих виявляли цукровий діабет 2-го типу. У 26–28 % випадків дестабілізації ішемічної хвороби серця передувала стабільна стенокардія напруження ФК II–III, 8–12 % пацієнтів у минуло-

Таблиця 1

Характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда залежно від величини показника ШКФ при госпіталізації

Показник	1-ша група (n=46)	2-га група (n=41)	3-тя група (n=35)
Вік, роки	53,87±1,28	55,67±1,50	57,85±1,92
Чоловіча стать	39 (84,78 %)	37 (90,24 %)	25 (71,42 %)*
Індекс маси тіла, кг/м ²	26,93±0,85	28,29±0,58	27,06±1,11
Куріння	26 (56,52 %)	26 (63,41 %)	14 (40,0 %)*
Артеріальна гіпертензія	33 (71,73 %)	29 (70,73 %)	25 (71,42 %)
Цукровий діабет 2-го типу	5 (10,86 %)	5 (12,19 %)	4 (11,42 %)
Стабільна стенокардія II–III ФК	13 (28,26 %)	11 (26,82 %)	10 (28,57 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	5 (10,86 %)	5 (12,19 %)	3 (8,57 %)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	4 (8,69 %)	3 (7,31 %)	3 (8,57 %)
ГЛШН II класу за Killip (у перші 7 днів госпіталізації)	8 (17,39 %)	8 (19,51 %)	6 (17,14 %)
ТЛТ	3 (6,52 %)	3 (7,31 %)	2 (5,71 %)
Фармакоінвазивна стратегія	4 (8,69 %)	3 (7,31 %)	3 (8,57 %)
ПЧКВ	39 (84,78 %)	34 (82,92 %)	30 (85,71 %)
Без показань до реперфузії	4 (8,69 %)	4 (9,75 %)	3 (8,57 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 2-ї групи ($P < 0,05$). ФК – функціональний клас.

му перенесли інфаркт міокарда. Однаково часто в обстежених реєстрували хронічну серцеву недостатність в анамнезі (близько 8 %) та ГЛШН II класу за Killip, що виникала лише впродовж 7 днів госпітального періоду (у 17–19 % хворих). У обстежених переважала передня локалізація ГІМ (59,83 %). Інтервенційні втручання проведено в більшості пацієнтів, статистично значущої різниці між групами не виявлено. Також усі групи були зіставними за кількістю хворих, у яких не було показань до проведення реперфузійної терапії (близько 9 %).

Як відомо, в основі прогресування системного атеросклерозу провідна роль належить ендотеліальній дисфункції, що відображає взаємодію між прозапальними і протизапальними факторами, проліферативними й антипроліферативними змінами, вираженістю дисрегуляції судинного тонуусу [9]. Тому є актуальною оцінка функції ендотелію за даними проби з вазореактивною дилатацією периферійної артерії, показників системного запалення, ліпідного спектра крові при різних ступенях дисфункції нирок у хворих з ГКС та при її погіршенні впродовж перших 3–7 днів госпітального періоду. Результати лабораторно-інструментальних обстежень відповідно до загальноновизнаного критерію погіршення функції нирок представлено в табл. 2–4.

Серед хворих з початково нормальною функцією нирок її погіршення реєстрували у 43,5 % випадків. У цих осіб порівняно з пацієнта-

ми без зниження ШКФ впродовж 7 днів різницю за показником приросту ЕЗВД спостерігали вже в 1-шу добу ГІМ ($P < 0,05$), незалежно від активності запального процесу, рівнів глюкози та ХС ЛПНЩ (див. табл. 2). Подібні результати отримано і на 3-тю–7-му добу ГІМ. Проте слід відзначити, що у хворих з подальшим погіршенням функції нирок не спостерігали зниження рівня фібриногену та лейкоцитів у динаміці спостереження.

У групі з помірним зниженням функції нирок (див. табл. 3) ЕЗВД була знижена у всіх хворих незалежно від динаміки ШКФ порівняно з пацієнтами підгрупи 1б без погіршення функції – відповідно ($4,11 \pm 0,30$) проти ($8,27 \pm 0,86$) % ($P < 0,05$). Проте прогресування дисфункції нирок у 24,4 % хворих з ГІМ було пов'язане з відсутністю поліпшення функції ендотелію в динаміці спостереження (приріст ЕЗВД з ($4,36 \pm 1,01$) % у 1-шу добу до ($6,11 \pm 1,0$) % на 7-му добу, $P > 0,05$), а також збереженням прозапальної активності крові (рівень С-РБ у хворих підгрупи 2а на 7-му добу був статистично значуще вищий, ніж у пацієнтів підгрупи 2б ($P < 0,05$; див. табл. 3)).

Аналіз показників у групі з найбільш зниженою функцією нирок (ШКФ 45–59 мл/(хв · 1,73 м²)) засвідчив (див. табл. 4), що відсутність позитивної динаміки приросту ЕЗВД під час спостереження реєструється переважно у хворих із подальшим погіршенням ренальної функції (22,9 %). Проте динаміка лабораторних показників (зокрема маркерів запалення) не відрізнялася у пацієнтів цих підгруп.

Таблиця 2

Лабораторно-інструментальні показники хворих з гострим інфарктом міокарда 1-ї групи залежно від динаміки показника ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 1а (n=20)		Підгрупа 1б (n=26)	
	1-ша доба	3-тя–7-ма доба	1-ша доба	3-тя–7-ма доба
Креатинін, мкмоль/л	70,30±1,50	94,55±2,74*	75,50±1,27	79,50±1,75
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	105,95±2,73	75,90±2,54*	94,34±1,9	89,43±2,25°
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	9,75±0,62	8,53±0,50	9,97±0,58	8,16±0,40*
С-РБ, г/л	4,87±0,56	7,17±0,76*	6,40±0,72	8,35±1,66
ШОЕ, мм/год	7,35±0,98	13,30±1,50	7,20±0,94	9,27±1,59
Фібриноген, г/л	3,36±0,15	3,33±0,18	3,20±0,15	2,87±0,11°
АЛТ, Од/л	48,05±11,50	49,26±7,12	55,26±10,6	36,30±3,18
АСТ, Од/л	66,25±20,26	43,05±5,06	81,23±18,58	36,30±16,25*
Глюкоза, ммоль/л	7,66±0,34	6,22±0,24*	7,03±0,47	5,76±0,24*
ЗХС, ммоль/л	6,45±0,55	4,97±0,27*	5,70±0,23	4,02±0,20*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,18±0,36	2,66±0,24*	3,50±0,21	2,10±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,20±0,39	2,44±0,26	1,95±0,24	2,10±0,17
ЕЗВД середній приріст, %	4,66±1,30	6,24±1,62	8,27±0,86*	10,81±0,72*°

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів цієї ж підгрупи в 1-шу добу ($P < 0,05$).
° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 1а ($P < 0,05$). ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Таблиця 3

Лабораторно-інструментальні показники хворих з гострим інфарктом міокарда 2-ї групи залежно від динаміки показника ШКФ упродовж 7 діб госпітального періоду ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 2а (n=10)		Підгрупа 2б (n=31)	
	1-ша доба	3-тя–7-ма доба	1-ша доба	3-тя–7-ма доба
Креатинін, мкмоль/л	85,70±1,40	104,30±2,22*	91,06±0,95	86,80±1,45*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	81,68±2,77	65,12±2,08*	79,21±1,14	84,28±1,78*°
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	11,04±0,88	7,97±0,35*	10,11±0,53	8,08±0,37*
С-РБ, г/л	4,96±0,53	10,09±0,87*	4,80±0,47	7,71±0,83*°
ШОЕ, мм/год	8,80±1,47	13,90±3,71	10,32±1,25	10,22±1,25
Фібриноген, г/л	3,27±0,19	3,35±0,23	3,11±0,15	3,26±0,13
АЛТ, Од/л	41,00±7,37	40,80±6,43	45,30±6,17	48,06±7,65
АСТ, Од/л	47,50±9,87	38,80±4,85	34,19±3,72	32,20±2,96*
Глюкоза, ммоль/л	7,90±0,89	6,09±0,54*	7,16±0,34	5,43±0,11*
ЗХС, ммоль/л	6,59±0,55	5,02±0,44*	6,36±0,27	5,25±0,31*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,13±0,54	2,72±0,34*	4,10±0,24	2,63±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,16±0,50	2,15±0,31	2,05±0,34	1,85±0,32
ЕЗВД середній приріст, %	4,36±1,01	6,11±1,01	4,10±1,03	8,39±0,68*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів цієї ж підгрупи в 1-шу добу ($P < 0,05$).
° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 2а ($P < 0,05$).

Також цікавим фактом була відсутність залежності динаміки ЕЗВД від рівня зниження ЗХС та ХС ЛПНЩ у хворих усіх груп. Це опосередковано може свідчити про незалежність погіршення функції нирок у ранні терміни ГІМ від активності ліпідознижувальної терапії.

Особливістю дослідження є те, що воно було проведено в гемодинамічно стабільних пацієнтів з ГІМ із зубцем Q з практично 100 % відновленням кровотоку в інфарктзалежній вінцевій арте-

рії, без тяжкої супутньої патології, які отримували сучасне медикаментозне лікування, мали низьку частоту виникнення госпітальних ускладнень і були виписані зі стаціонару. Це майже ідеальна модель для отримання відомостей щодо значення окремих чинників у генезі ушкодження нирок під час патофізіологічного процесу формування некрозу міокарда та початку фази репарації серця. На сьогодні так званий гострий кардіоренальний синдром [16], що супроводжуєть-

Таблиця 4

Лабораторно-інструментальні показники хворих з гострим інфарктом міокарда 3-ї групи залежно від динаміки показника ШКФ упродовж 7 днів госпітального періоду ($M \pm m$)

Показник	Підгрупа 3а (n=8)		Підгрупа 3б (n=27)	
	1-ша доба	3-тя–7-ма доба	1-ша доба	3-тя–7-ма доба
Креатинін, мкмоль/л	121,12±5,16	145,87±5,5*	117,81±2,66	96,03±3,00*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	52,63±1,69	42,36±1,17*	55,40±0,80	72,07±3,38*°
Лейкоцити, · 10 ⁹ /л	10,56±0,53	8,62±0,93	10,17±0,62	8,26±0,40*
С-РБ, г/л	4,13±0,42	10,08±2,44*	6,55±0,89	12,56±3,27
ШОЕ, мм/год	14,50±3,32	10,87±1,20	9,29±1,33	13,20±1,60
Фібриноген, г/л	3,18±0,28	3,55±0,27	3,29±0,15	3,25±0,18
АЛТ, Од/л	43,75±10,40	38,87±3,17	55,37±8,41	39,96±4,89
АСТ, Од/л	76,37±32,60	41,75±4,44	123,33±39,63	39,96±3,72*
Глюкоза, ммоль/л	6,61±0,58	5,70±0,18	9,07±0,80	6,88±0,39*
ЗХС, ммоль/л	6,42±0,35	4,91±0,38*	5,60±0,23	4,59±0,20*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,02±0,33	2,86±0,32*	3,31±0,25	2,48±0,20*
ТГ, ммоль/л	2,76±0,74	2,35±0,38	1,94±0,31	1,95±0,20
ЕЗВД середній приріст, %	4,41±1,24	6,47±1,19	5,36±1,00	8,18±0,97*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів цієї ж підгрупи в 1-шу добу ($P < 0,05$).

° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів підгрупи 3а ($P < 0,05$).

ся погіршенням функції нирок на тлі гострої патології серця, може бути пов'язаний із гемодинамічними чинниками і зниженням перфузії нирок (зменшення серцевого викиду, артеріального тиску), активацією прозапальних процесів, високою активністю симпатичної ланки автономної нервової системи. Крім того, слід відрізнити гостре ушкодження нирок на тлі застосування рентгеноконтрастної речовини (контраст-індукована нефропатія) та інших фармакологічних агентів, які характеризуються хімічною нефротоксичністю. Проте, як ми нещодавно довели [3, 4], таке погіршення функції нирок у стабільних хворих з ГІМ не було асоційовано з проведенням ангіографії (токсична дія контрасту, ускладнення процедури), зниженням серцевого викиду, артеріального тиску, загального периферичного опору судин (перфузія нирок), рівня гемоглобіну (транспорт кисню), лабораторних показників запального процесу. Сам факт погіршення функції нирок, незалежно від їх вихідної функції, свідчив про високий ризик загрозливих для життя віддалених ускладнень – смерті, повторного ГІМ. Отримані в цій роботі результати дозволяють виокремити дисфункцію ендотелію як важливий патогенетичний чинник погіршення функції нирок – гострого кардіоренального синдрому у хворих з ГІМ. Проте у виникненні цього синдрому у пацієнтів з ГІС має значення не стільки початкова величина ШКФ, скільки низький рівень ЕЗВД у 1-шу добу захворювання (особливо в

пацієнтів зі збереженою функцією нирок) та погане відновлення функції ендотелію протягом першого тижня ГІМ (у хворих всіх груп). У роботі отримані ознаки того, що в осіб із погіршенням функції нирок на тлі нормальної та помірно зниженої ШКФ (1-ша і 2-га групи) спостерігається персистентна активація прозапальних процесів, у той час як у пацієнтів із суттєво зниженою її функцією подальше зниження ШКФ не залежить від цих чинників.

Результати дослідження можуть свідчити про наявність у стабільних хворих з ГІМ із погіршенням функції нирок у перший тиждень захворювання персистентного чинника або чинників, які погіршують вазодилаторну функцію ендотелію. До них можуть бути віднесені чинники, які зменшують активність ендотеліальної синтази оксиду азоту або експресію її гена, – асиметричний диметиларгінін [9], поліморфізм промоторної ділянки гена синтази оксиду азоту [2, 14], фактори епігенетичної регуляції експресії гена [1]. Все це створює палітру можливих комбінацій чинників (гемодинамічних, метаболічних, нейроендокринних, генетичних та епігенетичних), які впливають на функцію ендотелію і детермінують розвиток гострого кардіоренального синдрому із погіршенням функції нирок. Для розробки нових методів попередження цього ускладнення ГІМ і поліпшення віддаленого прогнозу захворювання необхідні подальші дослідження з виявлення провідних чинників його виникнення.

Висновки

1. На тлі сучасного лікування гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST із використанням механічної та фармакологічної ревазуляризації у значній кількості пацієнтів реєструють ознаки розвитку гострого кардіоренального синдрому. Серед хворих з гострим коронарним синдромом із початково збереженою функцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²)) її погіршення відзначено у 43,5 % осіб, у разі вихідної дисфункції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 45–59 мл/(хв · 1,73 м²)) – у 22,9 % пацієнтів та у разі помірно зниженої функції нирок (швидкість клубочкової фільтрації 60–89 мл/(хв · 1,73 м²)) – у 24,3 % пацієнтів.

2. Погіршення функції нирок у хворих із початково нормальною функцією нирок спостерігається за наявності більш вираженої дисфункції ендотелію та її збереження протягом 7 діб госпітального періоду.

3. У хворих з гострим коронарним синдромом з помірно зниженою функцією нирок прогресування дисфункції нирок може бути пов'язане зі збереженням дисфункції ендотелію судин на тлі персистентної активації прозапальних процесів.

4. У хворих із вихідною дисфункцією нирок (швидкість клубочкової фільтрації 45–59 мл/(хв · 1,73 м²)) погіршення функції нирок відбувається на тлі прогресування дисфункції ендотелію без ознак підвищення маркерів системного запалення.

Література

1. Пархоменко А.Н., Досенко В.Е., Сопко О.О. и др. Содержание некодирующих микроРНК в плазме крови, тромбоцитах и моноцитах больных острым инфарктом миокарда // *Укр. мед. часопис.* – 2015. – № 4. – С. 79–82.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Иркин О.И. и др. Полиморфизм гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острыми коронарными синдромами – распространенность, значение для прогноза и выбора тактики лечения // *Укр. кардиол. журн.* – 2009. – Додаток 1. – С. 15–24.
3. Пархоменко О.М., Гур'єва О.С. Дисфункція нирок як маркер несприятливого перебігу інфаркту міокарда // *Серце та судини.* – 2008. – № 3. – С. 51–59.
4. Пархоменко О.М., Сопко О.О., Лутай Я.М., Іркин О.І. Вплив дисфункції нирок на віддалений прогноз у пацієнтів із гострим інфарктом міокарда без виражених гемодинамічних порушень // *Укр. мед. часопис.* – 2015. – № 4. – С. 79–82.

5. Bakris G.L., Sarafidis P.A., Weir M.R. et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial // *Lancet.* – 2010. – Vol. 375. – P. 1173–1181.
6. Coresh J., Astor B.C., Greene T. et al. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 41. – P. 1–12.
7. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J. et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
8. 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.
9. Fliser D., Kielstein J.T., Haller H., Bode-Boger S.M. Asymmetric dimethylarginine: a cardiovascular risk factor in renal disease? // *Kidney Int.* – 2007. – Vol. 63 (Suppl. 84). – P. 37–43.
10. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 3 (Suppl.). – P. 1–150.
11. Król E., Rutkowski B., Czarniak P. et al. Early detection of chronic kidney disease: results of the PolNef study // *Am. J. Nephrol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 264–273.
12. Levey A.S., Bosch J.P., Lewis J.B. et al. A more accurate accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461–470.
13. Li C., Hu D., Shi X. et al. A multicentre prospective evaluation of the impact of renal insufficiency on in-hospital and long-term mortality of patients with acute ST-elevation myocardial infarction // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2015. – Vol. 128. – P. 1–6.
14. Lutay Ya., Dosenko V., Parkhomenko A. T786C polymorphism of eNOS gene promoter is associated with endothelial dysfunction, increased arterial stiffness and has negative prognostic impact after ACS // *Eur. J. Heart Failure.* – 2011. – Vol. 10 (Suppl. 2). – P. 1002.
15. Perkovic V., Heerspink H.L., Chalmers J. et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes // *Kidney Int.* – 2013. – Vol. 83. – P. 517–523.
16. Ronco C., Cicoira M., McCullough P. Cardiorenal Syndrome Type 1: Pathophysiological Crosstalk Leading to Combined Heart and Kidney Dysfunction in the Setting of Acutely Decompensated Heart Failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2012. – Vol. 60. – P. 1031–1042.
17. Rossignol P., Cleland J., Bhandari S. et al. Determinants and Consequences of Renal Function Variations With Aldosterone Blocker Therapy in Heart Failure Patients After Myocardial Infarction: Insights From the Eplerenone Post Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 271–279.
18. Sumaili E.K., Krzesinski J.M., Zinga C.V. et al. Prevalence of chronic kidney disease in Kinshasa: results of a pilot study from the Democratic Republic of Congo // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 117–122.
19. Vassalotti J.A., Li S., McCullough P.A. et al. Kidney early evaluation program: a community-based screening approach to address disparities in chronic kidney disease // *Semin. Nephrol.* – 2010. – Vol. 30. – P. 66–73.

Надійшла 1.11.2016 р.

Острый кардиоренальный синдром у стабильных больных с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST: патогенетическая роль нарушения эндотелийзависимой вазодилатации

А.Н. Пархоменко¹, А.А. Сопко², Я.М. Лутай¹, О.И. Иркин¹, А.А. Степура¹, Д.А. Белый¹, С.П. Кушнир¹

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

² ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

Цель работы – установить возможные клинико-патогенетические механизмы ухудшения функции почек у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST в течение первых 7 дней госпитального наблюдения.

Материал и методы. Обследовано 122 больных с ОКС с элевацией сегмента ST, поступивших в первые (4,31±0,23) ч от развития заболевания, которые получили реперфузионную терапию (первичное перкутанное коронарное вмешательство выполнено у 86,9 % пациентов) или имели признаки спонтанной реканализации инфарктзависимой артерии (9,0 % больных). Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывали по четырехкомпонентной формуле MDRD. Острое повреждение почек определяли как динамичное снижение СКФ на 20 % и более по сравнению с исходным уровнем в сроки от 3 до 7 сут госпитального периода ОКС. Функцию эндотелия сосудов определяли по данным пробы с эндотелийзависимой вазодилатацией (ЭЗВД).

Результаты. В зависимости от уровня СКФ при поступлении больные с ОКС были разделены на три группы: 1-я – с СКФ ≥ 90 мл/(мин · 1,73 м²); 2-я – с СКФ 60–89 мл/(мин · 1,73 м²); 3-я – с СКФ 45–59 мл/(мин · 1,73 м²). У больных 1-й группы развитие острого повреждения почек наблюдается при наличии более выраженной дисфункции эндотелия и ее сохранении в течение 7 сут госпитального периода. У больных с ОКС с умеренно сниженной функцией почек (2-я группа) прогрессирование дисфункции почек может быть связано с сохранением дисфункции эндотелия сосудов на фоне персистирующей активации провоспалительных процессов. У больных с исходной выраженной дисфункцией почек (3-я группа) ухудшение функции почек происходит на фоне прогрессирующей дисфункции эндотелия без признаков повышения маркеров системного воспаления.

Выводы. Полученные результаты позволяют выделить дисфункцию эндотелия как важный патогенетический фактор ухудшения функции почек – острого кардиоренального синдрома у больных с ОКС и свидетельствуют о том, что на его возникновение влияют не столько исходное значение СКФ, сколько низкий уровень ЭЗВД в 1-е сутки заболевания (особенно у больных с сохраненной функцией почек) и недостаточное восстановление функции эндотелия в течение первой недели лечения (у больных всех групп).

Ключевые слова: инфаркт миокарда, кардиоренальный синдром, дисфункция эндотелия, показатели системного воспаления.

Acute cardiorenal syndrome in stable patients with acute coronary syndrome and ST-segment elevation: pathogenetic role of endothelium-dependent vasodilation

О.М. Parkhomenko¹, О.О. Sopko², Ya.M. Lutay¹, O.I. Irkin¹, A.O. Stepura¹, D.O. Bilyi¹, S.P. Kushnir¹

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

² State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

The aim – to establish possible clinical and pathogenetic mechanisms of worsening renal function in patients with coronary syndrome (ACS) with ST-segment elevation in the first 7 days of hospital observation.

Material and methods. The study involved 122 patients with ST segment elevation ACS, admitted during the first 4.31±0.23 hours of the disease onset, that received reperfusion therapy (primary PCI – 86.9 % of patients) or who had signs of spontaneous recanalization of infarct-dependent coronary artery (9.0 % of patients). Glomerular filtration rate (GFR) was determined by the calculation method (quadruple MDRD formula). Acute kidney injury or worsening renal function (WRF) was defined as dynamic GFR decline of 20 % or more compared to the original level during period from the 3rd to 7th hospital day. Vascular endothelial function was determined according to the measurement of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) at the brachial artery.

Results. Depending on the level of GFR at admission all patients were divided into 3 groups: group 1 – GFR ≥ 90 ml/(min · 1.73 м²); group 2 – GFR 60–89 ml/(min · 1.73 м²); group 3 – GFR 45–59 ml/(min · 1.73 м²). WRF was observed in patients of the 1st group in the presence of more severe endothelial dysfunction within 7 days of follow-up. In patients with moderate renal dysfunction (2nd group) WRF may be associated with endothelial dysfunction on the background of persistent activation of inflammatory processes. In patients with initial renal dysfunction (3rd group) deterioration of their function was accompanied by progressive endothelial dysfunction without elevation of systemic inflammatory response markers.

Conclusions. The results of the study provide evidence of endothelial dysfunction as an important pathogenic factor of kidney function deterioration – acute cardio-renal syndrome in stable patients with ACS. Occurrence of WRF is independent from the baseline GFR but due to initial endothelial dysfunction – low EDVD at the 1st day of the disease (especially in patients with preserved renal function) and poor recovery of endothelial function during the first week of follow-up (in all groups of patients).

Key words: myocardial infarction, cardiorenal syndrome, endothelial dysfunction, systemic inflammation indicators.

УДК 616.12-008.331.1+616.127-005.4+615.22

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну на ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї (результати дослідження EPHES)

Г.Д. Радченко¹, Л.О. Муштенко¹, О.О. Торбас¹, С.М. Кушнір¹, О.А. Яринкіна¹, С.В. Поташев², Ю.М. Сіренко¹

¹ ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

² Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, органи-мішені, фіксована комбінація

Дослідження EPHES (Evaluation of influence of fixed dose combination Perindopril/Amlodipine on target organ damage in patients with arterial Hypertension with or without iSchemic heart disease) – оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприлу/амлодипіну на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) з ішемічною хворобою серця (ІХС) та без неї.

У попередніх статтях [3, 4] ми представляли результати дослідження окремо в пацієнтів з АГ та ІХС і з АГ без ІХС. Нова робота – результат порівняння отриманих даних у різних популяціях хворих на АГ.

Мета дослідження – порівняти ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну щодо зниження рівня артеріального тиску та динаміки ступеня вираження ураження органів-мішеней у хворих на артеріальну гіпертензію з ішемічною хворобою серця та без неї.

Матеріал і методи

У дослідження EPHES залучили 60 пацієнтів з АГ віком понад 30 років. Рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) артеріального

тиску (АТ) у хворих, що до цього не лікувалися, на момент залучення мав бути ≥ 160 та/або 100 мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст.; у разі застосування монотерапії або подвійної комбінованої терапії – $\geq 140/90$ мм рт. ст., але $< 200/120$ мм рт. ст. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні. Протокол дослідження було схвалено локальною комісією з етики ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Залежно від наявності ознак ІХС усіх хворих розподілили на групи. У першу групу залучено 30 пацієнтів без ІХС, у другу – 30 пацієнтів, які мали ІХС та завершили однорічне спостереження згідно з протоколом (табл. 1).

У дослідження не залучали осіб з рівнем САТ ≥ 200 мм рт. ст. та/або ДАТ ≥ 120 мм рт. ст., інфарктом міокарда та інсультом в анамнезі, природженими або набутими вадами серця, неконтрольованими порушеннями ритму, серцевою недостатністю III–IV функціонального класу (ФК) за NYHA або фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) < 50 %, хронічною обструктивною хворобою легень, неконтрольованим цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок

Таблиця 1

Характеристика пацієнтів з артеріальною гіпертензією, залучених у дослідження

Показник	Перша група (n=30)	Друга група (n=30)
Середній вік, роки	46,2±5,4	56,2±4,8
Тривалість АГ, роки	6,8±3,2	7,8±3,2
САТ на скринінгу, мм рт. ст.	156,4±3,8	148,4±2,8
ДАТ на скринінгу, мм рт. ст.	96,3±2,2	91,1±2,2
ЧСС на скринінгу, за 1 хв	78,1±2,8	68,4±2,1**
ІМТ, кг/м ²	34,2±2,1	32,1±2,5
Чоловіки	14 (46,7 %)	23 (76,7 %)
Жінки	16 (53,3 %)	7 (23,3 %)**
Стенокардія I–II ФК	–	24 (80 %)
Позитивний навантажувальний тест	–	18 (60 %)
Коронарографія без стентування	–	5 (16,7 %)
Стентування в анамнезі	–	10 (30 %)
Цукровий діабет	2 (6,7 %)	8 (26,7 %)*
Серцева недостатність I–II ФК в анамнезі	14 (46,7 %)	21 (70 %)
Фібриляція передсердь	1 (3,3 %)	6 (20 %)*
Альбумінурія	12 (40 %)	18 (60 %)
Приймали антигіпертензивні препарати до залучення в дослідження	18 (60 %)	30 (100 %)**
Інгібітори АПФ	10 (55,6 %)	15 (50 %)
Бета-адреноблокатори	12 (66,7 %)	29 (96,7 %)**
Антагоністи кальцію	8 (44,4 %)	2 (6,7 %)**
Діуретики	9 (50 %)	12 (40 %)
Монотерапія	10 (55,6 %)	3 (10 %)**
Комбінована терапія	8 (44,4 %)	27 (90 %)**
Приймали статини протягом дослідження	19 (63,3 %)	30 (100 %)**
Приймали АСК протягом дослідження	14 (46,7 %)	30 (100 %)**
Приймали нітрати за необхідності	–	24 (80 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. АСК – ацетилсаліцилова кислота.

IIIВ стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв), печінковою недостатністю або підвищенням рівнів печінкових ферментів більш як утричі порівняно з верхньою межею норми, симптоматичною АГ, білатеральним стенозом ниркових артерій або стенозом артерії єдиної нирки, онкологічними та психічними захворюваннями, тих, що мали побічні явища на тлі прийому амлодипіну (або інших антагоністів

кальцію) або інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), тих, що відмовилися підписати форму інформованої згоди або брали участь в іншому клінічному дослідженні. Критерієм вилучення також був вік менше 30 років, адже групи з ІХС та без ІХС мали бути зіставними за віком, а у віці до 30 років ІХС трапляється рідко.

ІХС діагностували за наявності типової стенокардії та/або за наявності типових змін на ЕКГ при навантажувальних тестах та/або даних коронарографії (прямої або зробленої за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності). У 10 (30 %) пацієнтів до залучення в дослідження було проведено стентування (переважно 1–2 стенти). Не залучали хворих, які перенесли інфаркт міокарда або потребували стентування в найближчі 12 міс (наявність стенозів > 70 % у вінцевих артеріях).

Пацієнта вилучали з дослідження у випадках: відкликання інформованої згоди, при недосягненні цільового АТ протягом 6 міс лікування, виникненні побічних явищ, які не дозволяли продовжувати участь у спостереженні, погіршення стану пацієнта, яке не було пов'язано з терапією, проте зумовлювало необхідність проведення додаткових обстежень або призначення супутніх препаратів, не дозволених протоколом.

Методи лікування. Усім пацієнтам, і тим, що до цього не лікувалися, і тим, що приймали антигіпертензивну терапію, зразу в день рандомізації призначали фіксовану комбінацію периндоприлу й амлодипіну (Бі-Престаріум, «Серв'є», Франція) у початковій дозі 5/5 мг один раз на добу. У подальшому, при недостатній ефективності терапії (АТ > 140/90 мм рт. ст.) дози компонентів фіксованої комбінації збільшували поступово кожні 2 тиж до 10/10 мг. При недосягненні цільового рівня АТ протягом 6 тиж лікування додавали індапамід 1,5 мг (Арифон-ретард, «Серв'є», Франція) строком на 4 тиж. Для лікування стенокардії пацієнтам дозволялося призначати β-адреноблокатори та нітрати, а для поліпшення контролю АТ – α-адреноблокатори. Пацієнти не забезпечувалися препаратами і купляли їх в аптеках самостійно.

Якщо протягом 6 міс не вдавалося досягнути цільового рівня АТ, пацієнт вилучався із дослідження для додаткового більш розширеного обстеження і встановлення причин резистентності. На місце вилученого через побічні явища або недостатню ефективність терапії рандомізу-

вали іншого пацієнта, який відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення.

Обов'язково всім пацієнтам з ІХС та хворим без ІХС, але з високим ризиком, призначали такі супутні препарати, як статини (аторвастатин у середній дозі (22,0±1,6) мг або розувастатин у середній дозі (12,50±0,95) мг) [2] та ацетилсаліцилова кислота у профілактичних дозах (75–100 мг/добу). Можливим було також призначення препаратів поліненасичених жирних кислот. Нітрати дозволялося приймати пацієнтам з ІХС лише за необхідності. Якщо пацієнт мав потребу в постійному прийомі нітратів, то його вилучали з дослідження.

Методи дослідження. Усім пацієнтам проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісних рівнів САТ, ДАТ та частоти скорочень серця (ЧСС), добуве моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типу, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (рівні калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), електрокардіографію (ЕКГ), доплер-ехокардіографію, вимірювання гомілково-плечового індексу, визначення товщини комплексу інтима – медія (ТКІМ). Протокол дослідження представлено у попередніх статтях [3, 4]. Тривалість спостереження становила 12 міс, адже в багатьох дослідженнях показано, що зворотний розвиток ураження органів-мішеней відбувається у строках, як правило, більше 6 міс лікування [14].

Офісні рівні САТ і ДАТ реєстрували на початку дослідження за допомогою автоматичного осцилометричного апарата OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразовували середнє з трьох вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Антропометричні вимірювання проводили з використанням ростоміра та ваг SECA (SECA, Німеччина). Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$.

Реєстрацію ЕКГ у пацієнтів до та в кінці лікування проводили на шестиканальному самописці «Юнікард» (Україна). Визначали наявність загальноприйнятих ознак гіпертрофії ЛШ: індекс Соколова ($SV1 + RV5/RV6 > 35$ мм), вольтажний індекс Корнела ($RaVl + SV3 > 28$ мм у чоловіків та > 20 мм – у жінок), індекс тривалості Корнела

(вольтаж помножити на тривалість) > 2400 мм · мс, індекс Romhilt – Estes > 5 балів) та порушення ритму.

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобові (доб), денні (д), нічні (н) САТ і ДАТ, ЧСС; варіабельність САТ (ВСАТ) і ДАТ (ВДАТ), що вираховувалася за допомогою офісного забезпечення приладу як стандартне відхилення від середнього значення; добовий індекс (ДІ) для САТ – ступінь зниження нічного САТ порівняно з денним, що відображався у відсотках. Залежно від ДІ для САТ пацієнти розподілялися на *dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним більше 10 %) та *non-dipper* (зниження нічного САТ порівняно з денним менше 10 %). Величину ранкового підйому САТ визначали як різницю між максимальним САТ у період з 6:00 до 12:00 та мінімальним САТ у нічний час. Нормальним значенням показника вважали його величину менше 55 мм рт. ст. [22]. Моніторування відбувалося у режимі кожні 15 хв у денний час та кожні 30 хв у нічний. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження [55].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину та тригліцеридів. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 р. [26]:

$$\begin{aligned} \text{ШКФ} = & 141 \times \text{мін. (креатинін / к, 1)}^\alpha \times \\ & \times \text{макс. (креатинін / к, 1)}^{1,209} \times 0,993^{\text{вік}} \times \\ & \times 1,018 \text{ (якщо жінка)} \times 1,159 \text{ (якщо належить} \\ & \text{до негроїдної раси)}, \end{aligned}$$

де креатинін – концентрація креатиніну в сироватці крові в мг/дл (для переведення показник поділено на 88,4), $k = 0,7$ якщо жінка, $k = 0,8$ якщо чоловік, $\alpha = 0,329$ якщо жінка, $\alpha = 0,411$ якщо чоловік, мін. – мінімальне значення показника креатинін / k або 1, макс. – максимальне значення показника креатинін / k або 1.

Альбумінурію визначали за допомогою методу імунотурбометрії на аналізаторі Siemens (Німеччина – США) у добовій порції сечі.

ШППХ, ЦСАТ та стандартизований до ЧСС 75 за 1 хв індекс аугментації (Alx75) визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним ком-

п'ютером. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій сонній, стегновій артеріях та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яка вимірювалася сантиметровою смужкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХе реєстрували на сегменті «сонна артерія – стегнова артерія», для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу (ШППХм) – на сегменті «сонна артерія – радіальна артерія». Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та формі отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ), а також з урахуванням даних епідеміологічних досліджень, на підставі яких розроблено індивідуальні норми тиску в аорті, визначення яких також було закладено в алгоритмі програми.

ТКІМ вимірювали згідно з консенсусом Американського товариства з ехокардіографії 2008 р. [52] тричі з розрахунком середнього значення почергово у правій та лівій сонній артерії. Окрім того, визначали максимальну величину ТКІМ – ТКІМ_{макс}.

Гомілково-плечовий індекс визначали за допомогою автоматичного приладу OMRON-7051T (Omron Health care Co., Японія). Виразували середнє з трьох вимірювань.

Допплер-ехокардіографію виконували на апараті Sonos 5500 (Hewlett Packard, США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації фахівців із візуалізації серцево-судинної системи та із визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця й магістральних судин, ФВ ЛШ, діастолічної функції та індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою Американського товариства з ехокардіографії [16], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [6]. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплер-ехокардіографії спектра трансмітрального діастолічного потоку із визначенням швидкості кровотоку в систолу лівого передсердя (А),

інтегралу швидкості кровотоку раннього діастолічного наповнення (Е). Як основні критерії використовували відношення Е/А, час сповільнення раннього трансмітрального потоку, пікову швидкість хвиль Е і А та час ізоволюмічного розслаблення. Використовували тканинну доплерографію із розміщенням контрольного об'єму на септальній частині мітрального кільця із визначенням амплітуди Е' та відношення Е/Е'.

Для верифікації ІХС навантажувальний тест проводили на тредмілі із використанням системи постійного моніторингу ЕКГ (Cardio PC, Innomed Medical, Угорщина). Коронарографію виконували при прямій катетеризації або за допомогою спіральної комп'ютерної томографії високої роздільної здатності.

Усі інструментальні методи дослідження проводили лікарі, які є спеціалістами у своїй галузі і які не були зацікавлені в результатах дослідження. Дослідження виконували на одному й тому самому апараті, одним і тим же фахівцем.

Кінцеві точки дослідження. Первинними кінцевими точками дослідження були: ступінь зниження АТ (офісного, амбулаторного, центрального); статистично значуща динаміка показників, які характеризують ураження органів-мішеней; переносність призначеної терапії. Вторинними кінцевими точками вважали: частку пацієнтів, що досягли цільового офісного АТ; зміни показників ДМАТ (ранковий підйом, ДІ, варіабельність); нормалізацію ЦСАТ; зміни біохімічних показників; динаміку скарг хворого.

Методи статистичної обробки. Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з розрахунком середньої арифметичної величини (M) та середньої абсолютної похибки (m). Статистичну значущість різниці показників на етапах лікування визначали за допомогою парного тесту для середніх. Для встановлення зв'язку динаміки параметрів, що вивчалися, проводили кореляційний аналіз за Spearman та мультирегресійний аналіз.

Результати

Клініко-демографічна характеристика груп обстежених пацієнтів представлена в табл. 1. Групи статистично значуще не відрізнялися за віком (хоча середній показник у групі хворих з ІХС був на 10 років більшим, ніж у паці-

Таблиця 2
Динаміка показників добового моніторингу АТ на тлі призначеної терапії

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
САТдоб, мм рт. ст.	140,2±1,9	117,8±1,4 ^{°°°}	139,8±2,0	118,9±1,3 ^{°°°}
ДАТдоб, мм рт. ст.	83,4±2,2	75,2±1,1 ^{°°°}	85,8±2,7	73,2±1,2 ^{°°°}
ЧССдоб, за 1 хв	74,2±2,9	72,3±1,8	69,3±2,7	66,1±2,8
ДІ САТ, %	10,6±0,8	17,8±1,9 ^{°°}	9,2±0,7	10,9±0,9 ^{**}
САТд, мм рт. ст.	148,8±2,3	129,2±1,4 ^{°°°}	146,4±2,8	129,8±1,1 ^{°°°}
ДАТд, мм рт. ст.	90,7±1,8	82,3±1,1 ^{°°°}	89,7±1,8	75,6±1,3 ^{**°°°}
ЧССд за 1 хв	80,2±2,4	79,2±1,8	73,2±2,4 [*]	69,9±1,8 ^{**}
ВСАТд, мм рт. ст.	17,4±0,1	14,1±0,2 ^{°°°}	18,8±0,1 ^{**}	12,1±0,2 ^{**°°°}
ВДАТд, мм рт. ст.	14,8±0,2	13,7±0,3 ^{°°}	16,1±0,1 ^{**}	13,2±0,2 ^{°°°}
САТн, мм рт. ст.	132,2±1,8	106,1±1,3 ^{°°°}	133,2±2,1	108,1±1,3 ^{°°°}
ДАТн, мм рт. ст.	76,1±2,6	68,3±1,0 ^{°°}	82,1±2,3	70,7±1,0 ^{°°°}
ЧССн за 1 хв	68,3±3,5	65,4±1,9	65,4±3,5	62,4±1,9
ВСАТн, мм рт. ст.	15,2±0,2	12,7±0,3 ^{°°°}	16,7±0,3 ^{**}	12,2±0,3 ^{°°°}
ВДАТн, мм рт. ст.	10,1±0,1	10,3±0,2	14,3±0,2 ^{**}	11,3±0,2 ^{**°°°}
Величина ранкового підйому САТ, мм рт. ст.	68,9±5,6	49,9±4,4 ^{°°}	66,4±4,3	50,9±4,6 ^{°°}
Кількість пацієнтів з величиною ранкового підйому САТ > 55 мм рт. ст.	18 (60 %)	6 (20 %) ^{°°}	25 (83,3 %) [*]	14 (46,7 %) ^{°°°}
Кількість пацієнтів з профілем АТ non-dipper	15 (50 %)	7 (23,3 %) [°]	16 (53,3 %)	12 (40 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm t$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на початку дослідження: ° – $P < 0,05$; °° – $P < 0,02$; °°° – $P < 0,001$.

ентів без ІХС), тривалістю АГ, початковими рівнями САТ і ДАТ, ІМТ, частотою виявлення в анамнезі серцевої недостатності та альбумінурії. Проте в групі пацієнтів з ІХС статистично значуще більше було чоловіків ($P < 0,02$), хворих із цукровим діабетом ($P < 0,05$) та персистентною фібриляцією передсердь ($P < 0,05$). Вони частіше отримували до залучення в дослідження антигіпертензивну терапію ($P < 0,001$), серед якої переважала комбінована ($P < 0,005$). Бета-адреноблокатори рідше, а антагоністи кальцію статистично значуще частіше застосовували в пацієнтів без ІХС, ніж у пацієнтів з ІХС. Саме тому, можливо, пацієнти з ІХС мали статистично значуще меншу ЧСС на початку дослідження ($P < 0,01$). Усі хворі другої групи, на відміну від першої, отримували статини та ацетилсаліцилову кислоту ($P < 0,001$).

Динаміка рівня АТ. На рис. 1 представлено динаміку офісних рівнів САТ, ДАТ та ЧСС на етапах лікування в групах обстежених хворих. Незважаючи на те, що на початку дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем АТ, на етапах 1–3 міс лікування пацієнти з ІХС мали статистично значуще менші рівні офісного САТ і ДАТ, ніж пацієнти без ІХС. Проте, ця

різниця не збереглася на етапах 6 та 12 міс лікування – наприкінці спостереження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем досягнутого офісного АТ. В обох групах усі пацієнти досягли цільового рівня офісного АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.). При цьому індапамід додатково призначали статистично значуще ($P < 0,005$) більшій кількості пацієнтів без ІХС – 18 (60 %) проти 7 (23,3 %), а β -адреноблокатори, навпаки, як і слід було очікувати, пацієнтам з ІХС – 29 (96,7 %) проти 1 (3,3 %) ($P < 0,001$).

ЧСС на всіх етапах спостереження була статистично значуще меншою у групі хворих на АГ з ІХС, що пояснюється призначенням β -адреноблокаторів майже всім учасникам цієї групи.

Динаміка показників ДМАТ представлена в табл. 2. Групи пацієнтів на початку дослідження статистично значуще відрізнялися лише за величинами денної ЧСС та варіабельності денного й нічного САТ і ДАТ: відповідно ЧСС була меншою, а варіабельність – більшою у хворих з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще зниження рівнів САТ і ДАТ за добу, день та ніч (рис. 2). При цьому в першій групі ступінь зниження добового, денного та ніч-

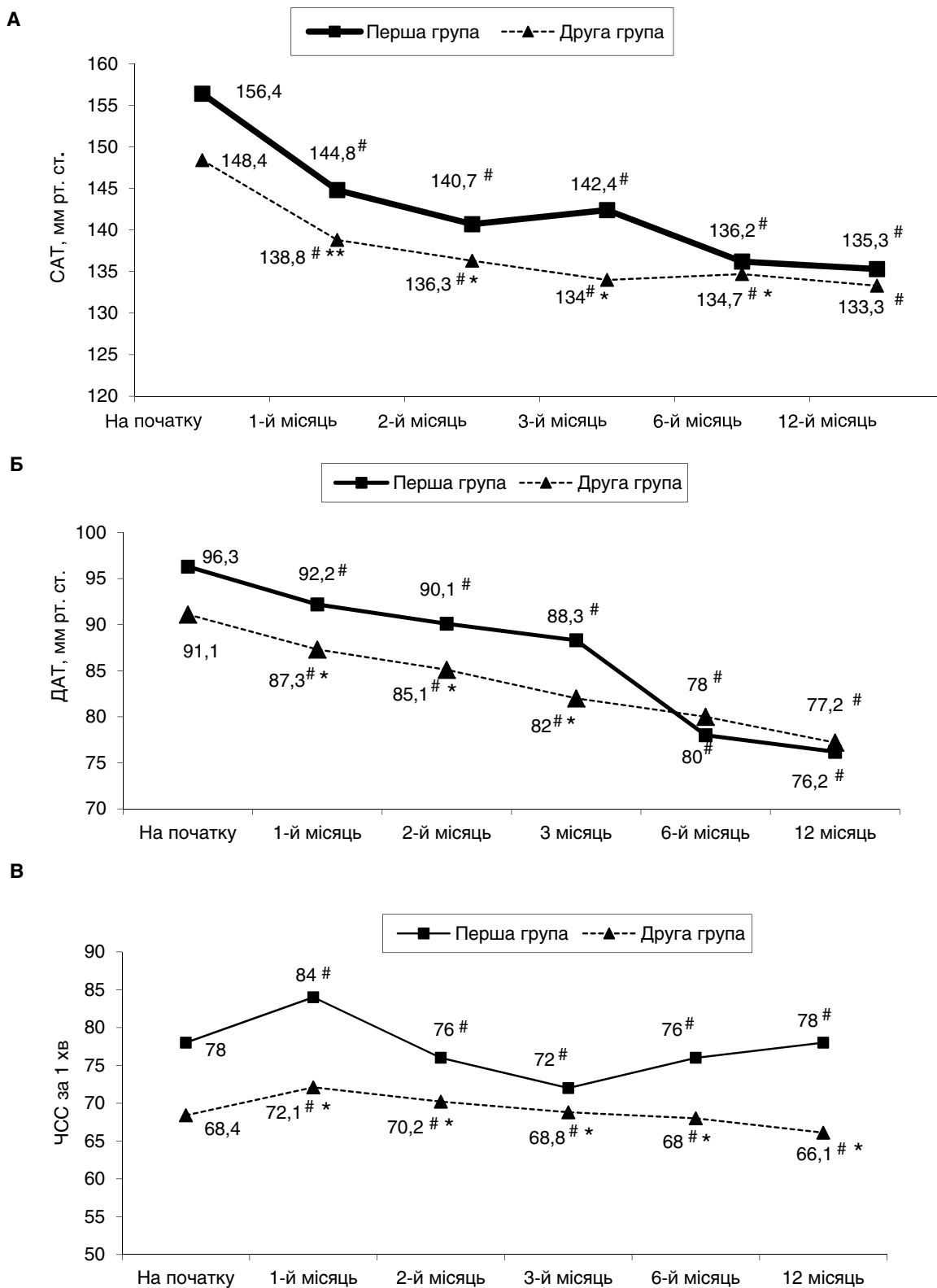


Рис. 1. Динаміка рівнів офісного систолічного (А) та діастолічного (Б) артеріального тиску і частоти скорочень серця (В) на тлі призначеної терапії. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими: [#] – на початку дослідження ($P < 0,05$); * – у хворих першої групи ($P < 0,05$).

ного САТ був статистично значуще більшим, а ступінь зниження добового, денного та нічного ДАТ – статистично значуще меншим, ніж у другій групі ($P < 0,001$ для всіх порівнянь). Цільового середньодобового АТ досягнуто у 29 (98,7 %) пацієнтів першої групи та у 28 (93,3 %) – другої. Наприкінці дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за рівнем досягнутих добових, денних та нічних показників САТ і ДАТ.

Таким чином, терапія на основі фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну була більш ефективною щодо зниження САТ у пацієнтів без ІХС та щодо зниження ДАТ у хворих з ІХС.

ЧСС статистично значуще не змінилася в жодній із груп. При цьому денна ЧСС і на початку, і в кінці дослідження була статистично значуще меншою в пацієнтів з ІХС.

Варіабельність денного САТ/ДАТ та нічного САТ статистично значуще зменшилася на тлі ліку-

вання в обох групах. Окрім того, в другій групі статистично значуще зменшилася варіабельність нічного ДАТ. Проте вона залишалася статистично значуще більшою, ніж у групі без ІХС.

На початку дослідження 50 та 53,3 % пацієнтів характеризувалися як non-dipper відповідно в першій та другій групі (різниця статистично не значуща). Під впливом призначеної терапії спостерігали статистично значуще зниження кількості таких пацієнтів до 23,3 % та підвищення середнього рівня ДІ для САТ з $(10,6 \pm 0,8)$ до $(17,8 \pm 1,9)$ % ($P < 0,005$) у першій, але не в другій групі.

На початку дослідження в групі з ІХС частка пацієнтів з величиною ранкового підйому більше 55 мм рт. ст. була статистично значуще ($P < 0,05$) більшою (83,3 %), ніж у пацієнтів без ІХС (60 %). Середня величина ранкового підйому САТ статистично значуще зменшилася під впливом

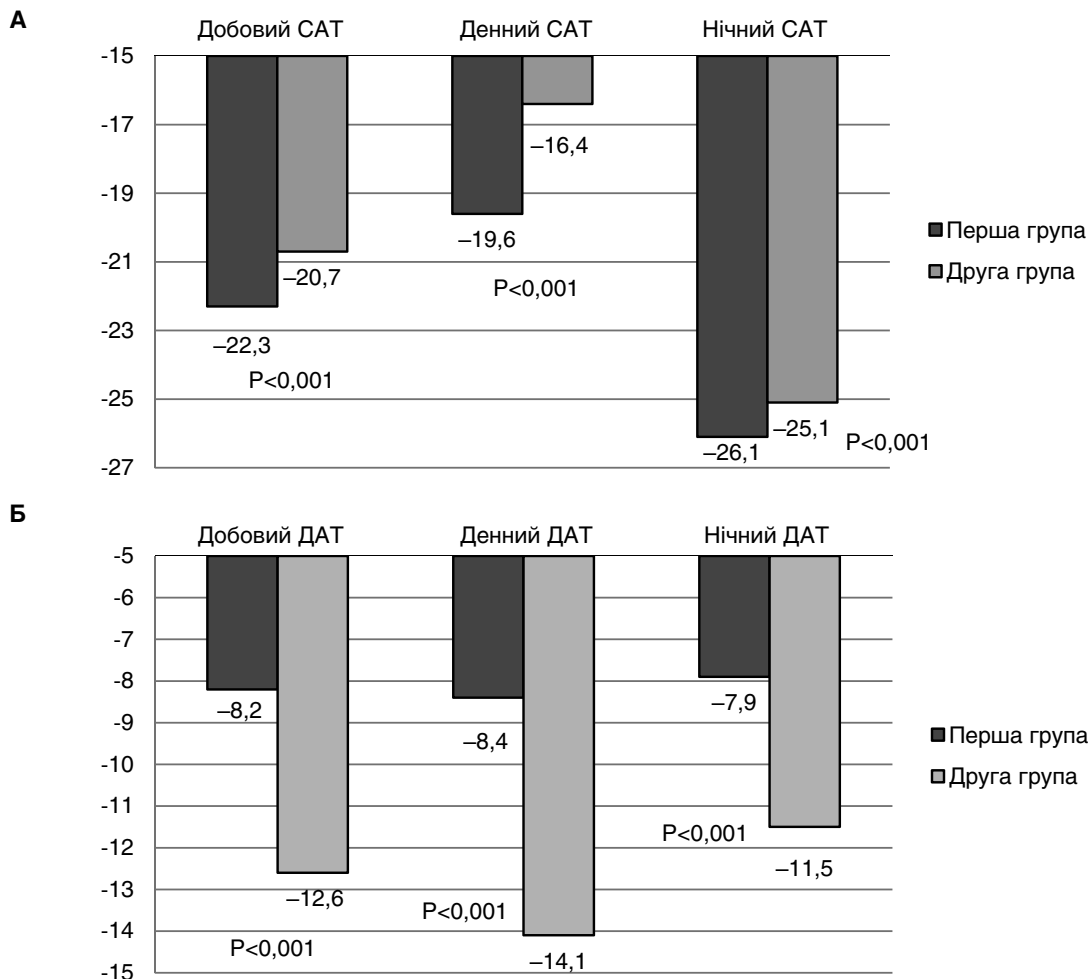


Рис. 2. Динаміка рівнів добового, денного та нічного САТ (А) і ДАТ (Б) на тлі призначеного лікування в обстежених групах.

терапії в обох групах, але в кінці дослідження частка пацієнтів з ІХС та з підвищеною величиною ранкового підйому залишалася статистично значуще більшою, ніж у першій групі.

На рис. 3 представлено динаміку рівня ЦСАТ та $Alx75$ в обох групах. На початку дослідження групи не відрізнялися за рівнем ЦСАТ. Під впливом лікування ЦСАТ знизився статистично значуще та однаковою мірою незалежно від наявності ІХС. За початковою величиною показника $Alx75$ групи статистично значуще не відрізнялися. На тлі призначеної терапії спостерігали статистично значуще зменшення $Alx75$ в обох групах, проте в другій групі це зменшення було статистично значуще меншим, ніж у першій.

Динаміка показників, що характеризують ураження органів-мішеней, представлена в табл. 3. На початку дослідження групи статис-

тично значуще відрізнялися за ступенем ураження деяких органів-мішеней. Так, у другій групі більш вираженими були ураження сонних артерій, гіпертрофія та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру лівого передсердя (ЛП). Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчу ШКФ, ніж пацієнти без ІХС, – $(87,9 \pm 8,7)$ проти $(65,2 \pm 10,1)$ мл/(хв · 1,73 м²), але різниця не досягала статистичної значущості. Частково це могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС.

На тлі лікування в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. ТКІМ_{макс.} також зменшилася в обох групах, але статистично значущих змін досягли лише в пацієнтів з ІХС.

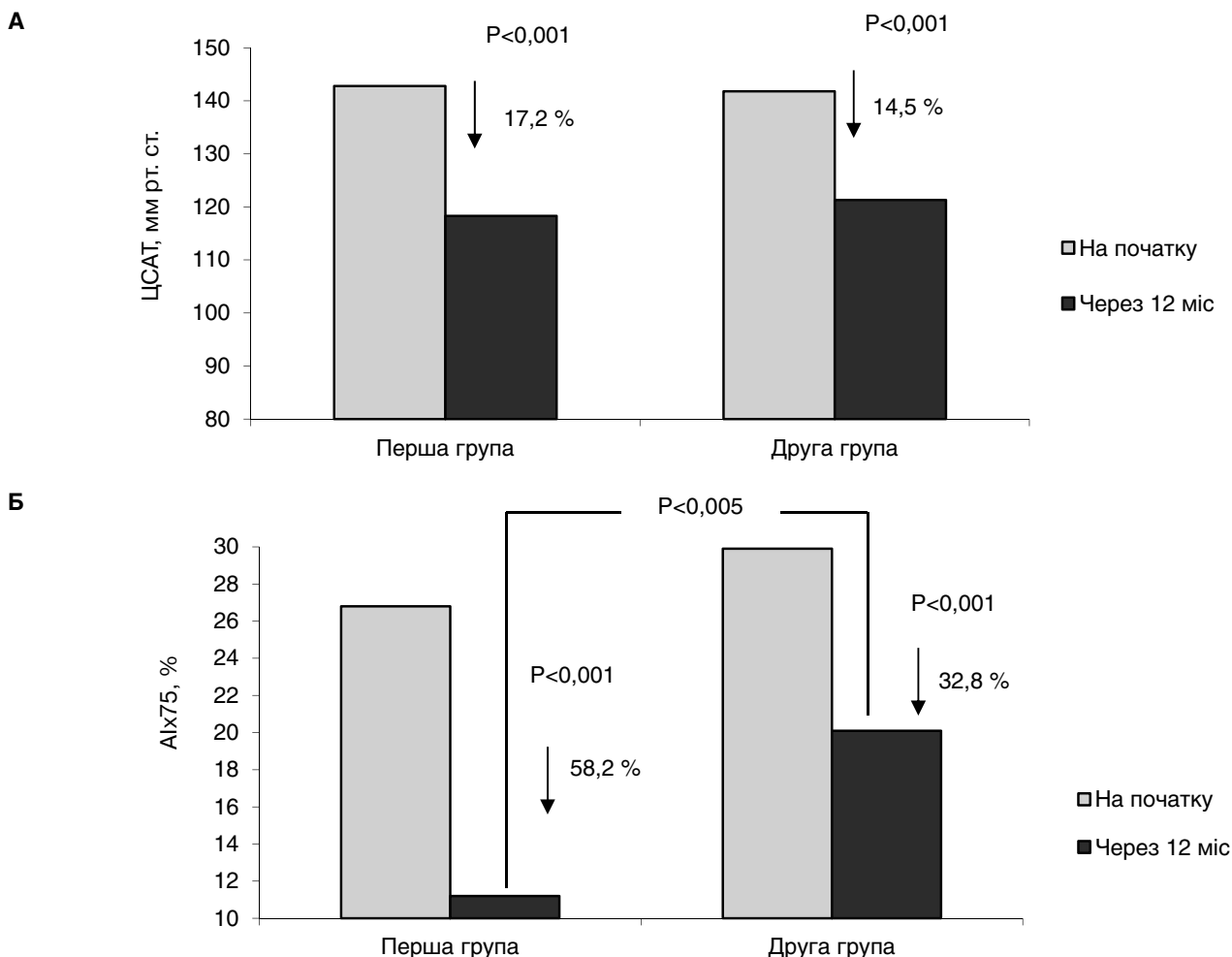


Рис. 3. Динаміка рівня центрального САТ (А) та величини індексу аугментації $Alx75$ (Б) в обстежених групах.

Таблиця 3
Динаміка показників ураження органів-мішеней, що вивчалися, на тлі лікування

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
ШППХе, м/с	11,9±0,7	9,4±0,8°	13,9±0,8	9,5±0,7°°
ШППХм, м/с	10,9±0,9	10,4±0,8	11,1±0,7	10,3±0,9
Гомілково-плечовий індекс	1,00±0,05	1,10±0,08	0,90±0,05	1,00±0,08
ТКІМмакс., мм	1,10±0,03	1,00±0,04	1,30±0,02***	1,20±0,03***°
Альбумінурія, мг/добу	53,3±5,6	15,8±3,2°°°	72,5±7,6	14,8±3,1
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	87,9±8,7	83,6±9,1	65,2±10,1	68,6±7,1
ІММЛШ, г/м ²	108,8±5,5	88,3±5,3°°	125,9±5,5*	108,3±6,3***°
Е/А	0,93±0,06	1,30±0,08°°°	0,73±0,05**	1,20±0,08°°°
Е/Е'	9,9±0,2	7,6±0,5°°°	15,9±0,2***	7,3±0,4°°°
Індекс тривалості Корнела, мм · мс	2440,1±67,9	1987,2±66,8°°°	2948,4±77,2***	2687,2±56,8***°°
Розмір ЛП, мм	41,1±0,2	38,1±0,3°°°	42,5±0,5**	41,1±0,4***°°

Примітка. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження: * $P < 0,05$; ** $P < 0,02$; *** $P < 0,001$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на початку дослідження: ° – $P < 0,05$; °° – $P < 0,01$, °°° – $P < 0,001$.

Середня ТКІМ статистично значуще не змінилася в жодній із груп.

Ступінь зниження ШППХе був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій: (2,5±0,2) проти (4,4±0,5) м/с. За ступенем зменшення ІММЛШ групи статистично значуще не відрізнялися, але поліпшення діастолічної функції ЛШ (збільшення відношення Е/А та зменшення відношення Е/Е') у групі хворих з ІХС було більш значимим – відповідно на 64,4 та 54,1 % проти 39,8 та 23,2 % ($P < 0,05$ для обох показників).

Функція нирок, яку оцінювали за ШКФ, статистично значуще не змінилася, але, як вказувалося вище, значно зменшилася протеїнурія. Кількість пацієнтів, які на початку дослідження мали рівень альбуміну в добовій сечі понад норму (для чоловіків – більше 20 мг/добу, для жінок – більше 30 мг/добу), статистично значуще ($P < 0,05$) зменшилася з 12 (40 %) до 5 (16,7 %) у першій групі та з 18 (60 %) до 10 (33,3 %) – у другій. Отже, як і на початку дослідження, в кінці спостереження пацієнти з ІХС мали статистично значуще більшу частку пацієнтів з альбумінурією.

Таким чином, лікування на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну було ефективним щодо зменшення ураження органів-мішеней незалежно від наявності в пацієнтів ІХС.

Порівняння динаміки біохімічних показників. На початку дослідження групи статистично значуще не відрізнялися за більшістю біохімічних показників, які ми вивчали. Лише рівень загального холестерину був більшим у групі хво-

рих без ІХС ($P < 0,05$), що вірогідно пов'язано з тим, що більшість пацієнтів цієї групи з дисліпидемією до залучення в дослідження не приймали статинів, на відміну від другої групи, в якій більшість пацієнтів, навпаки, застосовували препарати цієї групи.

Ми не спостерігали на тлі терапії статистично значущої зміни жодного з показників, які контролювалися в наших пацієнтів (табл. 4), окрім статистично значущого зменшення рівня загального холестерину та тригліцеридів, що скоріше за все було обумовлено застосуванням статинів. При цьому частка хворих, які приймали статини, була статистично значуще меншою серед пацієнтів першої групи – 63,3 проти 100 % ($P < 0,001$).

Оцінка безпечності. Загалом у дослідженні було залучено 34 пацієнти в першу групу та 31 – у другу. Серед пацієнтів без ІХС у одного пацієнта виник кашель, що призвело до вилучення його з дослідження. Три пацієнти не прийшли на повторне обстеження через місяць і тому були вилучені з дослідження як такі, що відкликали свою інформовану згоду. Серед пацієнтів з ІХС у одного пацієнта виник кашель, що призвело до вилучення його з дослідження. На їхнє місце було взято інших пацієнтів, які відповідали критеріям залучення і не мали критеріїв вилучення. На тлі лікування в однієї пацієнтки першої групи та у двох пацієнтів другої групи виникли периферичні набряки, але це не призвело до припинення їх участі в дослідженні. Таким чином, серед хворих, які приймали фіксовану комбіна-

Таблиця 4
Динаміка біохімічних показників на тлі лікування

Показник	Перша група (n=30)		Друга група (n=30)	
	На початку	Через 12 міс	На початку	Через 12 міс
Калій, ммоль/л	4,9±0,4	5,0±0,3	4,4±0,4	4,9±0,4
Натрій, ммоль/л	110,9±8,9	108,4±5,8	111,9±6,7	110,4±7,8
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,5	5,5±0,8	6,1±0,4	5,6±0,5
Білірубін, мкмоль/л	18,1±1,2	17,7±1,4	19,8±1,7	17,7±1,9
АЛТ, од./л	23,3±1,6	24,8±1,2	27,3±1,8	30,8±1,5
АСТ, од./л	27,9±2,7	23,6±3,1	18,9±2,2	23,6±3,1
Сечова кислота, мкмоль/л	398,8±9,5	400,1±8,5	400,8±8,6	395,1±9,4
Загальний холестерин, ммоль/л	6,9±0,6	4,7±0,8°	5,4±0,4*	4,1±0,2°
Тригліцериди, ммоль/л	2,6±0,3	1,6±0,3°	2,9±0,3	1,7±0,3°

Примітка. Різниця показників статистично значуща: * – порівняно з такими в пацієнтів першої групи на відповідному етапі спостереження ($P<0,05$); ° – порівняно з такими на початку дослідження ($P<0,05$).

цію периндоприлу й амлодипіну та закінчили участь у дослідженні згідно з протоколом, побічні явища зареєстровано у 2 (6,5 %) у першій групі та у 3 (10 %) – у другій групі (різниця між групами статистично незначуща).

Як вказувалося у попередніх статтях [3, 4], на тлі лікування спостерігали зменшення кількості пацієнтів з такими скаргами, як головний біль, запаморочення та біль у ділянці серця, в обох групах. При цьому групи статистично значуще не відрізнялися за динамікою скарг. Окрім того, серед пацієнтів з ІХС, які мали стенокардію на початку дослідження, значно зменшилася кількість нападів стенокардії за тиждень – з $2,5\pm0,4$ до $1,2\pm0,2$ ($P<0,01$).

Обговорення

На початку дослідження групи пацієнтів, залучених у дослідження, були зіставними за більшістю основних клініко-демографічних показників, зокрема за рівнем офісного, середньодобового та центрального АТ. Проте, пацієнти з ІХС мали статистично значуще більшу варіабельність денного та нічного САТ і більшу величину ранкового підйому САТ. За даними деяких досліджень, варіабельність АТ асоціюється з більшим ураженням органів-мішеней, незалежно від рівня АТ [39]. Її навіть називають додатковим маркером серцево-судинного ризику. С.У. Miao і D.E. Su в експерименті продемонстрували, що хронічно підвищена варіабельність АТ у синоаортально денервованих щурів призводить до виникнення більш вираженої гіпертрофії міокарда та стінок судин [30]. Це відбувається за рахунок збільшення вмісту колагену, зменшення

вмісту еластину, стимуляції росту гладеньком'язових клітин, виникнення некрозу кардіоміоцитів, мононуклеарної інфільтрації, звуження просвіту вільцевих судин. Посилення гіпертрофії кардіоміоцитів відбувається, частково, і за рахунок збільшення навантаження на тлі зменшення еластичності аорти [15, 31, 53]. Окрім того, варіабельність АТ асоціюється з більшим гломерулярним ураженням [31].

У табл. 5 представлено основні дослідження, які демонструють негативний зв'язок варіабельності АТ із ураженням органів-мішеней у пацієнтів з АГ. Так, у дослідженні G. Parati та співавторів уперше продемонстровано існування незалежного зв'язку між середньодобовим АТ та середньодобовою варіабельністю, з одного боку, і поширеністю та ступенем ураження органів-мішеней при АГ – з другого боку [40]. В іншому дослідженні прогностичне значення короткострокової варіабельності АТ визначалося у 73 пацієнтів з АГ з використанням внутрішньоартеріального вимірювання АТ. Після 7 років спостереження виявилось, що варіабельність асоціюється із серцево-судинними ускладненнями та, особливо, з гіпертрофією ЛШ [17]. У Європейському дослідженні ELSA TKIM була статистично значуще пов'язана із середньодобовою варіабельністю АТ [27]. R. Sega та співавтори в дослідженні PAMELA продемонстрували існування залежності між варіабельністю АТ та гіпертрофією ЛШ у пацієнтів з АГ, які не приймали препарати [49]. В іншому трирічному спостереженні виявлено, що варіабельність АТ – це сильний та незалежний від інших чинників ризику предиктор раннього атеросклерозу сонних артерій у загальній популяції [46]. Серед паці-

Таблиця 5

Дослідження з вивчення впливу варіабельності АТ на ураження органів-мішеней та серцево-судинні події

Дослідження	Популяція пацієнтів	Варіабельність	Вплив
G. Parati та співавт. [40]	Госпіталізовані пацієнти з есенціальною АГ	24-годинна	Підвищення частоти та ступеня ураження органів мішеней
P. Palatini та співавт. [38]	Пацієнти з АГ	Денна ВСАТ	Вищий ступінь ураження сітківки
G. Mancía та співавт. [27]	Пацієнти з АГ	24-годинна	Збільшення ТКІМ
R. Sega та співавт. [49]	Загальна популяція	Загальна	Більший ІММЛШ
D. Sander та співавт. [46]	Загальна популяція	Денна	Прогресування збільшення ТКІМ
C.J. McMullan та співавт. [29]	Пацієнти з хронічним ураженням нирок	ВСАТ	Підвищення загальної та серцево-судинної смертності
T. Kawai та співавт. [23]	Пацієнти з АГ	Денна ВСАТ Нічна ВСАТ	Підвищення опору ниркових судин Збільшення ТКІМ
S. Iwata та співавт. [20]	Пацієнти з АГ	Нічна ВСАТ	Атеросклеротичні бляшки
G. Schillaci та співавт. [47]	Пацієнти з АГ	24-годинна	Підвищена жорсткість аорти
S. Cay та співавт. [11]	Пацієнти з нормальним АТ	Добова ВСАТ і ВДАТ	Високий ризик рестенозів після ПКВ
A. Schutte та співавт. [48]	Африканці з нормальним АТ	24-годинна	Більший ступінь гіпертрофії ЛШ
M. Ozawa та співавт. [37]	Пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу	Нічна ВСАТ і ВДАТ	Підвищена частота серцево-судинних захворювань
K. Sakakura та співавт. [45]	Пацієнти похилого віку	Денна ВСАТ	Когнітивна дисфункція, зниження якості життя

Примітка. ПКВ – перкутанні коронарні втручання.

ентів з хронічним ураженням нирок у 2,82 та 4,9 разу вища загальна та серцево-судинна смертність при високій варіабельності САТ [29]. В інших спостереженнях висока варіабельність АТ асоціювалася зі зниженням пружно-еластичних властивостей артерій [18, 19], з наявністю атеросклеротичних бляшок та збільшенням ниркового судинного опору [23].

Дані щодо зв'язку варіабельності АТ із рестенозами після перкутанних коронарних втручань [11] та із ризиком коронарного ураження при цукровому діабеті [37] свідчать, що, можливо, саме підвищена варіабельність АТ є одним із патогенетичних чинників виникнення (або прогресування) ІХС. Окрім того, варіабельність може асоціюватися також із частотою виникнення інсульту та інфаркту міокарда [12, 44]. Тому важливим стає пошук оптимальної терапії, яка б знижувала варіабельність АТ.

На теперішній час існують вагомі докази того, що найбільш ефективні препарати, які знижують варіабельність АТ, – це діуретики й антагоністи кальцію, особливо амлодипін [42, 54, 58]. Окрім того, комбінація амлодипіну та периндоприлу в дослідженні ASCOT також продемонструвала властивість зниження варіабельності офісного АТ (рис. 4), що асоціювалося зі зменшенням імовірності виникнення несприятливих подій [43]. Наше дослідження підтвердило ефек-

тивність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну щодо зниження початково підвищених середньої денної та нічної варіабельності АТ до нормальних величин як у пацієнтів без ІХС, так і з ІХС.

За даними ДМАТ, на тлі призначеного лікування ступінь зниження середньодобового, денного та нічного САТ був більшим у хворих без ІХС, а відповідних показників ДАТ – у пацієнтів з ІХС, що пояснюється, можливо, тим, що саме початковий рівень САТ був дещо вищим у групі без ІХС, а початковий рівень ДАТ – у групі з ІХС. Адже відомо: що вищим є початковий АТ, то більшим може бути ступінь його зниження.

У нашому дослідженні хворі з ІХС та без ІХС не відрізнялися за початковими показниками ЦСАТ та Alx75, проте в подальшому хоча і на тлі призначеної терапії спостерігали статистично значуще зменшення ЦСАТ та Alx75 в обох групах, однак у другій групі ступінь зменшення Alx75 був статистично значуще меншим, ніж у першій групі. Можливим поясненням цього є те, що в групі пацієнтів з ІХС ЧСС була статистично значуще меншою, ніж у групі хворих без ІХС, адже вони майже всі приймали β-адреноблокатори. У дослідженні ASCOT виявлено, що рівень ЦСАТ на тлі лікування пов'язаний із ЧСС – що меншою була ЧСС, то більшим був ЦСАТ. І це стало одним із пояснень чому β-адреноблокатори менше

знижують ЦСАТ, адже вони більше зменшують ЧСС. Зменшення ЧСС, згідно з дослідженням ASCOT, на 10 за 1 хв забезпечує підвищення ЦСАТ на 3 мм рт. ст. та АІх на 2,5 % [56]. Це зумовлено трьома основними чинниками. По-перше, зменшення ЧСС призводить до подовження систоли, відбита пульсова хвиля повертається у систолу, додається до прямої хвилі і збільшує ЦСАТ. По-друге, β -адреноблокатори можуть викликати периферичний вазоспазм і тим самим зміщувати точку відбиття пульсової хвилі більш проксимально, сприяючи більш ранньому поверненню пульсової хвилі. Окрім того, підвищення резистивності судин збільшує амплітуду пульсової хвилі. По-третє, згідно із законом Пуазеля, $AT = \text{серцевий викид} \times \text{периферичний опір}$, де $\text{серцевий викид} = \text{ударний об'єм} \times \text{ЧСС}$.

Коли ЧСС знижується під впливом терапії, середній АТ підтримується за рахунок збільшення ударного об'єму. Цей феномен часто спостерігається у пацієнтів з повною атріовентрикулярною блокадою. У молодших пацієнтів з еластичними емкісними судинами підвищення ударного об'єму не спричиняє суттєвого збільшення АТ, адже емкісні судини здатні значно розтягуватися та, окрім того, периферичні судини дилатуються, зменшуючи опір та знижуючи АТ. В осіб старшого віку та тих, хто страждає на АГ або атеросклероз, зменшення ЧСС також призводить до збільшення ударного об'єму, але воно не компенсується розтягуванням емкісних судин (через вікові та

патологічні зміни у стінках), що призводить до збільшення ЦСАТ та ПАТ. Іншими словами, з цього випливає, що будь-який препарат, який зменшує ЧСС, може бути менш ефективним щодо зниження центрального АТ. Проте є дані що β -адреноблокатори з властивостями вазодилататора ефективніші щодо зниження ЦСАТ, ніж представники цієї ж групи, але без зазначених властивостей [9, 10]. Окрім того, в дослідженні Y. Matsui та співавторів під впливом лікування комбінацією олмесартану та азелнідипіну відзначено більш виражене зниження ЦСАТ при більшому зниженні ЧСС порівняно з комбінацією олмесартану й гідрохлоротіазиду [28]. Автори пояснювали це більш вираженим позитивним впливом першої комбінації на периферичний опір та ШППХ. Тобто, можливо, існують додаткові позитивні ефекти антигіпертензивних препаратів (вплив на еластичні властивості емкісних судин та функцію ендотелію, зменшення периферичного вазоспазму), які нівелюють ефект зменшення ЧСС.

Як показало наше дослідження, хворі з АГ та ІХС мали більш виражені ураження сонних артерій, гіпертрофію та порушення діастолічної функції ЛШ, збільшення розміру ЛП. Окрім того, пацієнти з ІХС мали дещо нижчий рівень ШКФ, ніж пацієнти без ІХС, що, частково, могло бути пов'язано з дещо старшим віком пацієнтів з ІХС. Виявлені відмінності підтверджуються результатами спостереження О.Е. Шевелева, в якому також пацієнти з ІХС та АГ, на відміну від хворих

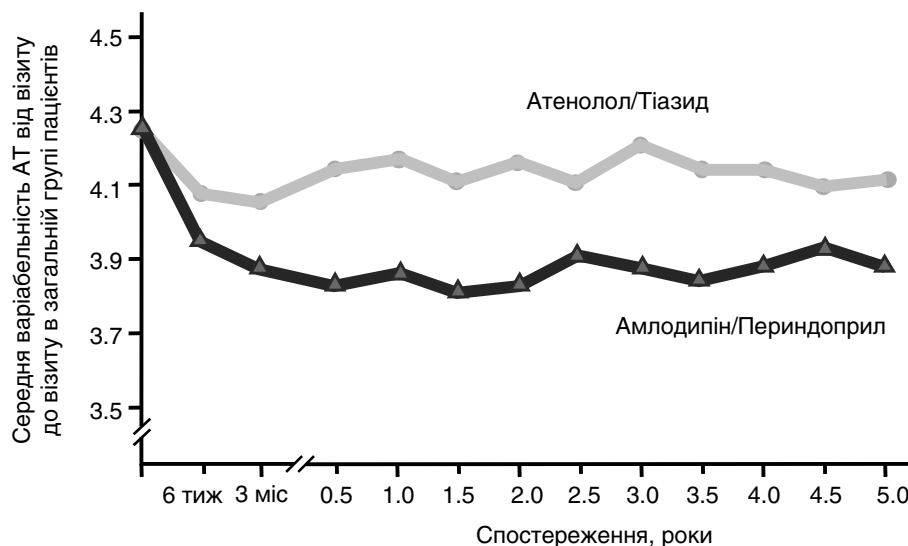


Рис. 4. Комбінація амлодипіну та периндоприлу краще за комбінацію атенололу та тіазиду знижувала варіабельність АТ у дослідженні ASCOT (за P.M. Rothwell та співавторами, 2009).

на АГ без ІХС, мали статистично значуще більшу гіпертрофію ЛШ та зміни ТКІМ [5]. Проте в дослідженні О.Е. Шевелева, на відміну від нашого, не проводили аналіз динаміки ураження органів-мішеней на тлі терапії.

На тлі лікування в обох групах ми виявили статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей аорти та діастолічної функції ЛШ, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії ЛШ та розміру ЛП. ТКІМ також зменшилася в обох групах, але статистично значущих змін зазнала лише величина ТКІМ_{макс.} у пацієнтів з ІХС. ШППХе статистично значуще знизилася в обох групах, але ступінь її зниження був статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у першій групі, ніж у другій. Можливо, що на більш позитивні зміни ТКІМ_{макс.} та ШППХе вплинуло те, що всі пацієнти з ІХС приймали статини, на відміну від першої групи, де тільки 63,3 % хворих отримували ліпідознижувальну терапію. А статини як раз і є тими препаратами, які можуть викликати зворотний розвиток атеросклеротичного ураження і підсилювати позитивний вплив фіксованої комбінації на судини [21, 25, 35, 50]. Так, у дослідженні ASCOT спостерігали статистично значущу різницю щодо частоти виникнення інфаркту міокарда та інсульту між підгрупами пацієнтів, що отримували аторвастатин та амлодипін (+ периндоприл) або тільки амлодипін (+ периндоприл) [50]. Автори пояснювали це синергізмом дії амлодипіну (відновлення судинного тону, поліпшення функції ендотелію, зменшення міграції гладеньком'язових клітин), периндоприлу (зменшення оксидативного стресу на ендотелій, поліпшення функції ендотелію, зменшення агрегації тромбоцитів, вазодилатація, зниження рівня біомаркерів атеросклеротичних ускладнень (D-димера, фактора некрозу пухлини α), зменшення апоптозу) та аторвастатину [34, 41]. Вважається, що регрес ТКІМ при застосуванні статинів частіше відбувається за рахунок зменшення товщини інтими, а при застосуванні вазодилаторів – за рахунок зменшення товщини медії.

За даними літератури, існує не так багато праць, в яких застосування лише однієї антигіпертензивної терапії приводило до зменшення ТКІМ. У дослідженні CAMELOT більш жорсткий контроль АТ (менше 120/80 мм рт. ст.) забезпечував зменшення об'єму атеросклеротичної бляшки [51]. У дослідженні В. Ariff та співавторів і атенолол, і кандесартан забезпечували знижен-

ня ТКІМ, але при застосуванні кандесартану воно було більшим [7]. Спостереження LIFE показало більший ступінь зниження ТКІМ при застосуванні лосартану, ніж атенололу [36]. Проте в інших подібних дослідженнях спостерігали лише сповільнення збільшення ТКІМ на тлі певної терапії. Так, у дослідженні ELSA ТКІМ збільшувалася в обох групах, але в групі прийому лацидипіну ТКІМ наприкінці дослідження була статистично значуще меншою, ніж у групі атенололу [57]. Причому цей позитивний ефект антагоністу кальцію не вплинув на прогноз – групи не відрізнялися за частотою виникнення несприятливих подій. У спостереженні О. Klause та співавторів олмесартан мав такий же вплив на ТКІМ, як і атенолол, проте об'єм атеросклеротичної бляшки знижувався більшою мірою саме при застосуванні блокатора ренін-ангіотензинової системи [24]. Водночас більшість досліджень із застосуванням статинів свідчать про їх можливість спричиняти регрес атеросклеротичного ураження. При цьому зміни краще виявляються за допомогою не ультразвукового дослідження, а магнітно-резонансної візуалізації [32].

За ступенем зменшення ІММЛШ групи статистично значуще не відрізнялися, але поліпшення діастолічної функції ЛШ (збільшення відношення Е/А та зменшення відношення Е/Е') у групі хворих на ІХС було більш значимим. Частково це могло бути пов'язано з більшим ступенем позитивних змін показників, що характеризують еластичність властивостей артерій саме у хворих на ІХС, адже відомо, що діастолічна функція ЛШ незалежно корелює із ШППХ і є однією із патогенетичних причин виявлення порушення діастолічної функції ЛШ, навіть ще до появи його гіпертрофії [13, 33]. Іншою причиною більш вираженої динаміки показників діастолічної функції ЛШ у групі пацієнтів з ІХС є те, що на початку дослідження саме ці показники були статистично значуще гіршими від таких у хворих без ІХС. А, як відомо, що більші початкові порушення, то значнішою може бути динаміка їх змін.

Результати нашого дослідження щодо змін показника Е/Е' відрізняються від результатів піддослідження дослідження ASCOT [8]. Показано, що на двох етапах спостереження на тлі терапії і амлодипіном та периндоприлом, і атенололом та тіазидом відбувалося майже однакове зменшення ІММЛШ. Показник Е/Е' статистично значуще не змінився в групі застосування антагоніста кальцію, та спостерігалось статистично зна-

чуще його збільшення у групі β -адреноблокатора. В нашому ж дослідженні показник E/E' статистично значуще зменшився на тлі комбінації периндоприлу й амлодипіну. Можливо, це було пов'язано з дизайном дослідження. Адже ми спостерігали хворих до та через рік лікування. У вказаному піддослідженні ASCOT обстеження проводили в середньому через 1,5 року прийому терапії (фаза 1) та через 2 роки після першого обстеження (фаза 2). Тому неможливо чітко прослідкувати, чи змінювався показник E/E' , можна тільки стверджувати, що через 3,5 року він залишився незмінним на тлі терапії амлодипіном та периндоприлом, а на тлі терапії атенололом та тіазидом діастолічна функція ЛШ погіршилася.

Таким чином, призначена терапія на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну ефективно та безпечно знижувала АТ незалежно від наявності ІХС, забезпечуючи всебічний його контроль (і офісного, і середньодобового, і центрального), що обумовлює доцільність введення фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну до схем лікування пацієнтів як з ІХС, так і без ІХС. Ефективне зниження АТ приводило в обох групах до статистично значущого зменшення ураження органів-мішеней, але ступінь змін показників ураження органів-мішеней був дещо різним залежно від наявності ІХС.

Обмеження дослідження

Дослідження мало певні обмеження. По-перше, воно було одноцентровим та охоплювало невелику кількість пацієнтів. Проте статистичні методи обробки результатів були валідними для цієї кількості пацієнтів. По-друге, дослідження не було сліпим щодо прийому препарату. Але участь усіх фахівців, які проводили інструментальні дослідження, обмежувалася тільки виконанням конкретного дослідження, і вони не були прямо зацікавлені в позитивних результатах і не займалися призначенням антигіпертензивної терапії. По-третє, не було групи порівняльної терапії. Можливо, що призначення іншої терапії також би приводило до регресу ураження органів-мішеней та забезпечувало б якісний контроль АТ. Але дослідження EPNES мало за мету не лише оцінити ефективність фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, а порівняти, як відбувається регрес ураження органів-мішеней у хворих на АГ з ІХС та без ІХС. Для цього пацієнти мали отримувати відносно схожу

антигіпертензивну терапію. Такою терапією стало застосування фіксованої комбінації периндоприлу й амлодипіну, яка показана хворим як з АГ, так і з ІХС [1]. По-четверте, протягом року пацієнти додатково лікувалися статинами, які, з одного боку, могли вплинути на показники, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, з другого боку, могли підсилювати дію антигіпертензивних препаратів, зокрема й щодо зниження АТ.

Висновки

1. Призначена терапія на основі оригінальної комбінації периндоприлу й амлодипіну незалежно від наявності або відсутності ішемічної хвороби серця ефективно (до цільових рівнів) та безпечно знижувала офісний, середньодобовий, денний, нічний та центральний артеріальний тиск. При цьому статистично значуще зменшувалися початково підвищені денна та нічна варіабельність артеріального тиску, величина ранкового підйому систолічного артеріального тиску та частка пацієнтів з добовим профілем артеріального тиску типу non-dipper, але ці показники залишалися статистично значуще більшими в пацієнтів з ішемічною хворобою серця на всіх етапах лікування.

2. У нашому дослідженні хворі з ішемічною хворобою серця та без неї не відрізнялися за початковою величиною індексу аугментації, стандартизованого до частоти скорочень серця 75 за 1 хв, і на тлі призначеної терапії спостерігалося статистично значуще зменшення цього показника в обох групах, проте у хворих з ішемічною хворобою серця це зменшення індексу аугментації було статистично значуще меншим, ніж у групі без ішемічної хвороби серця, що, можливо, було пов'язано з більш частим (96 %) застосуванням β -адреноблокаторів у цій групі.

3. Ефективне щодо зниження артеріального тиску лікування на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну приводило в обох групах до статистично значущого зменшення ураження органів-мішеней: в обох групах спостерігали статистично значуще поліпшення пружно-еластичних властивостей артерій аорти та діастолічної функції лівого шлуночка, зменшення рівня альбумінурії, гіпертрофії лівого шлуночка та розміру лівого передсердя.

4. Ступінь зниження швидкості поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу був

статистично значуще ($P < 0,005$) меншим у хворих без ішемічної хвороби серця, ніж у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, – $(2,5 \pm 0,2)$ проти $(4,4 \pm 0,5)$ м/с. Окрім того, незважаючи на однаковий ступінь зменшення індексу маси міокарда лівого шлуночка, поліпшення діастолічної функції лівого шлуночка (збільшення відношення E/A та зменшення E/E') було більш значимим у хворих з ішемічною хворобою серця – відповідно на 64,4 та 54,1 % проти 39,8 та 23,2 % ($P < 0,05$ для обох показників). Максимальна товщина комплексу інтима – медія статистично значуще зменшилася лише в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

5. Терапія на основі комбінації периндоприлу й амлодипіну не призводила до статистично значущих змін біохімічних показників та добре переносилася хворими: побічні явища зареєстровані у 2 (6,5 %) осіб без ішемічної хвороби серця та у 3 (10 %) пацієнтів з ішемічною хворобою серця (різниця між групами статистично не значуща). Групи статистично значуще не відрізнялися за динамікою скарг, і серед пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які мали стенокардію на початку дослідження, значно зменшилася кількість нападів стенокардії за тиждень – з $2,5 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,2$ ($P < 0,01$).

Спеціальна подяка та конфлікт інтересів

Проведення дослідження стало можливим завдяки освітньому гранту, наданому компанією «Серв'є» Україна (Франція). Автори статті не отримували грошової винагороди при проведенні цього дослідження. Г.Р. та Ю.С. отримували грошові винагороди від компанії «Серв'є» Україна (Франція) за проведення освітніх лекцій для лікарів.

Література

1. Компендіум. Лікарські засоби / Під ред. В.М. Коваленка, А.П. Вікторова. – Моріон: К., 2010. – С. 219.
2. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. – К., 2011. – 49 с.
3. Радченко Г., Муштенко Л.О., Торбас О.О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (первинні результати дослідження EPHEs) // Артер. гіпертензія. – 2015. – № 4. – С. 27–41.
4. Радченко Г., Муштенко Л.О., Торбас О.О. та ін. Оцінка впливу фіксованої комбінації периндоприл/амлодипін на ураження органів-мішеней у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та ішемічною хворобою серця (результати дослідження EPHEs) // Артеріальна гіпертензія. – 2016. – № 2. – С. 77–92.
5. Шевелева О.Е. Поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией в сочетании с ИБС, проживающих в среднем Приобье. – Автореф. дис. ...к. мед. н. – 21 с.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
7. Ariff B., Zambanini A., Vamadeva S. et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension // Stroke. – 2006. – Vol. 37. – P. 2381–2384.
8. Barron A., Hughes A., Sharp A. et al. Long-term antihypertensive treatment fails to improve e/e' despite regression of left ventricular mass an anglo-scandinavian cardiac outcomes trial substudy // Hypertension. – 2014. – Vol. 63. – P. 252–258.
9. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients: a longitudinal study // Hypertension. – 2002. – Vol. 39. – P. 10–15.
10. Boutouyrie P., Achouba A., Trunet P. et al. for the EXPLOR Trialist Group. Amlodipine-Valsartan Combination Decreases Central Systolic Blood Pressure More Effectively Than the Amlodipine-Atenolol Combination The EXPLOR Study // Hypertension. – 2010. – Vol. 55. – P. 1314–1322.
11. Cay S., Cagirci G., Demir A. et al. Ambulatory blood pressure variability is associated with restenosis at percutaneous coronary intervention in normotensive patients // Atherosclerosis. – 2011. – Vol. 219. – P. 951–957.
12. Cuffe R.L., Rothwell P.M. Medium-term variability in systolic blood pressure is an independent predictor of stroke // Cerebrovasc. Dis. – 2005. – Vol. 19 (Suppl. 2). – P. 51.
13. Daemen J. Diastolic dysfunction and arterial stiffness: the chicken or the egg? // Neth Heart J. – 2013. – Vol. 21 (5). – P. 219–221.
14. Dahlof B., Devereux R., Kjeldsen S. et al. for the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in losartan interventional for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 995–1003.
15. Flues K., Moraes-Silva I.C., Mostarda C. et al. Cardiac and Pulmonary arterial remodeling after sinoaortic denervation in normotensive rats // Autonomic. Neuroscience. – 2012. – Vol. 166. – P. 47–53.
16. Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc. Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
17. Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // J. Hypertens. – 1993. – Vol. 11. – P. 1133–1137.
18. Fukui M., Ushigome E., Tanaka E. et al. Home blood pressure Variability on one occasion is a novel factor associated with Arterial stiffness in patients with type 2 diabetes // Hypertension. Research. – 2013. – Vol. 36. – P. 219–225.
19. Garcia-Garcia A., Garcia-Ortiz L., Recio-Rodriguez L. et al. Relationship of 24-h blood pressure variability with vascular structure and function in hypertensive patients // Blood. Pressure Monitoring. – 2013. – Vol. 18. – P. 101–106.
20. Iwata S., Jin Z., Schwartz E. et al. Relationship between ambulatory blood pressure and aortic arch atherosclerosis // Atherosclerosis. – 2012. – Vol. 221. – P. 427–431.
21. Kamberi L.S., Bakalli A.B., Budima N.M. et al. Pleiotropic and lipid-lowering effects of statins in hypertension // Mater. Sociomed. – 2012. – Vol. 24 (2). – P. 84–86.
22. Kario K., Pickering T., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives: a prospective study // Circulation. – 2003. – Vol. 107 (10). – P. 1401–1416.
23. Kawai T., Ohishi M., Kamide K. et al. Differences between daytime and nighttime blood pressure variability regarding systemic atherosclerotic change and renal function // Hypertension Research. – 2013. – Vol. 36. – P. 232–239.
24. Klause O., Stumpe K., Agabiti-Rosei E. et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan

- atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.*– 2007.– Vol. 1, N 2.– P. 97–106.
25. La Rosa J.C., Grundy S.M., Waters D.D. et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 352 (14).– P. 1425–1435.
26. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150 (9).– P. 604–612.
27. Mancia G., Parati G., Hennig M. et al. Relation between blood pressure variability and carotid artery damage in hypertension: baseline data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 1981–1989.
28. Matsui Y., Eguchi K., O'Rourke M. et al. Differential effects between a calcium channel blocker and a diuretic when used in combination with angiotensin II receptor blocker on central aortic pressure in hypertensive patients // *Hypertension.*– 2009.– Vol. 54.– P. 716–723.
29. McMullan C.J., Bakris G.L., Phillips R.A., Forman J.P. Association of BP variability with mortality among African Americans with CKD // *Clin. J. Amer. Soc. Nephrol.*– 2013.– Vol. 8.– P. 731–738.
30. Miao C.Y., Su D.E. The importance of blood pressure variability in rat aortic and left ventricular hypertrophy produced by sinoaortic denervation // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1865–1872.
31. Miao C.Y., Xie H., Zhan L., Su D. Blood Pressure variability is more important than blood pressure level in determination of end-organ damage in rat // *J. Hypertens.*– 2006.– Vol. 24.– P. 1125–1135.
32. Migrino R., Bowers M., Harmann L. et al. Carotid plaque regression following 6-month statin therapy assessed by 3T cardiovascular magnetic resonance: comparison with ultrasound intima media thickness // *J. Cardiovasc. Magnetic Resonance.*– 2011.– Vol. 13.– P. 37.
33. Mottram P.M., Haluska B.A., Leano R. et al. Relation of arterial stiffness to diastolic dysfunction in hypertensive heart disease // *Heart.*– 2005.– Vol. 91 (12).– P. 1551–1556.
34. Munro E., Patel M., Chan P. et al. Inhibition of human vascular smooth muscle cell proliferation by lovastatin: the role of isoprenoid intermediates of cholesterol synthesis // *Eur. J. Clin. Invest.*– 1994.– Vol. 24.– P. 766–772.
35. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291 (9).– P. 1071–1080.
36. Olsen M., Wachtell K., Neland K. et al. Losartan but not atenolol reduce carotid artery hypertrophy in essential hypertension. A LIFE substudy // *Blood. Press.*– 2005.– Vol. 14.– P. 177–183.
37. Ozawa M., Tamura K., Okano Y. et al. Identification of an increased short-term blood pressure variability on ambulatory blood pressure monitoring as a coronary risk factor in diabetic Hypertensives // *Clin. Experimental. Hypertension.*– 2009.– Vol. 31.– P. 259–270.
38. Palatini P., Penzo M., Racioppa et al. A. Clinical relevance of night time blood pressure and of daytime blood pressure variability // *Arch. Intern. Medicine.*– 1992.– Vol. 152.– P. 1855–1860.
39. Parati G., Lantelme P. Blood pressure variability, target organ damage and cardiovascular event // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20.– P. 1725–1729.
40. Parati G., Pomidossi G., Albini F. et al. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension // *J. Hypertens.*– 1987.– Vol. 5.– P. 93–98.
41. Preston Mason R., Walter M.F., Day C.A., Jacob R.F. Intermolecular differences of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors contribute to distinct pharmacologic and pleiotropic action // *Am. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 96 (Suppl.).– P. 11F–23F.
42. Rothwell P. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 938–948.
43. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet. Neurol.*– 2010.– Vol. 9 (5).– P. 469–480.
44. Rothwell P., Howard S., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 895–905.
45. Sakakura K., Ishikawa J., Okuno M. et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly // *Amer. J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 20.– P. 720–727.
46. Sander D., Kukla C., Klingelhofer J. et al. Relationship between circadian blood pressure patterns and progression of early carotid atherosclerosis: a 3-year follow-up study // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 1536–1541.
47. Schillaci G., Bilò G., Pucci G. et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: in dings from 2 large databases // *Hypertension.*– 2012.– Vol. 60.– P. 369–377.
48. Schutte A., Schutte R., Huisman H. et al. Blood pressure variability is significantly associated with ECG left ventricular mass in normotensive Africans: the SABPA Study // *Hypertension Research.*– 2011.– Vol. 34.– P. 1127–1134.
49. Sega R., Corrao G., Bombelli M. et al. Blood pressure variability and organ damage in a general population: results from the PAMEL Study // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 39.– P. 710–714.
50. Sever P., Dahlöf B., Poulter N. et al. Potential synergy between lipid-lowering and blood-pressure-lowering in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2982–2988.
51. Sipahi I., Tuzcu E.M., Schoenhagen P. et al. Effects of normal, pre-hypertensive, and hypertensive blood pressure levels on progression of coronary atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48 (4).– P. 833–838.
52. Stein J., Korcarz C., Hurst R. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // *J. Am. Society Echoc.*– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111.
53. Su D.F., Miao C.Y. Blood pressure variability and organ damage // *Clin. Exper. Pharmacol. Physiol.*– 2001.– Vol. 28.– P. 709–715.
54. Webb A., Fischer U., Mehta Z., Rothwell P. Effects of antihypertensive-drug class on interindividual variation in blood pressure and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.*– 2010.– Vol. 375.– P. 906–915.
55. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics.– N. Jersey: Humana Press.– 2001.– P. 308.
56. Williams B., Lacy P. for the CAFE and the ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) Investigators Impact of Heart Rate on Central Aortic Pressures and Hemodynamics Analysis From the CAFE (Conduit Artery Function Evaluation) Study: CAFE-Heart Rate // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 705–713.
57. Zanchetti A., Gene Bond M., Hennig M. et al. Calcium Antagonist Lacidipine Slows Down Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Principal Results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a Randomized, Double-Blind, Long-Term Trial // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 2422–2427.
58. Zhang Y., Agnoletti D., Safar M.E., Blacher J. Effect of Antihypertensive Agents on Blood Pressure Variability The NatriXil SR Versus Candesartan and Amlodipine in the Reduction of Systolic Blood Pressure in Hypertensive Patients (X-CELLENT) Study // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 58.– P. 155–160.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на поражение органов-мишеней у больных артериальной гипертензией с ишемической болезнью сердца и без нее (результаты исследования EPHES)

А.Д. Радченко¹, Л.А. Муштенко¹, Е.А. Торбас¹, С.Н. Кушнир¹, Е.А. Яринкина¹, С.В. Поташев², Ю.Н. Сиренко¹

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

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

Цель исследования – сравнить эффективность фиксированной комбинации (ФК) периндоприла и амлодипина для снижения уровня артериального давления (АД) и динамики степени выраженности поражения органов-мишеней у больных артериальной гипертензией (АГ) с ишемической болезнью сердца (ИБС) и без нее.

Материал и методы. В исследование EPHES включили 60 больных АГ старше 30 лет: первая группа – 30 пациентов без ИБС, вторая – 30 пациентов с ИБС. Срок наблюдения – 12 мес. Всем больным в день рандомизации назначали ФК периндоприла и амлодипина в начальной дозе 5/5 мг один раз в сутки. При необходимости (АД > 140/90 мм рт. ст.) дозы компонентов ФК увеличивали постепенно каждые 2 нед до 10/10 мг, а после 6 нед лечения добавляли индапамид в дозе 1,5 мг.

Результаты. Терапия на основе ФК периндоприла и амлодипина независимо от наличия или отсутствия ИБС эффективно (до целевых уровней) и безопасно снижала офисное, среднесуточное, дневное, ночное и центральное АД. Статистически значимо уменьшались изначально повышенные дневная и ночная вариабельность АД, величина утреннего подъема систолического (САД) АД и доля пациентов с суточным профилем АД non-dipper, однако эти показатели оставались статистически значимо большими у пациентов с ИБС на всех этапах лечения. Больные с ИБС и без ИБС не отличались по начальной величине индекса аугментации, стандартизированного по частоте сокращений сердца 75 в 1 мин, и на фоне назначенной терапии наблюдали статистически значимое уменьшение данного показателя в обеих группах, однако у пациентов с ИБС – статистически значимо меньшее, чем у больных без ИБС, что, вероятно, было связано с более частым применением β-адреноблокаторов. Эффективное по снижению АД лечение приводило в обеих группах к статистически значимому уменьшению поражения органов-мишеней – улучшению упруго-эластических свойств аорты и диастолической функции левого желудочка (ЛЖ), уменьшению уровня альбуминурии, гипертрофии ЛЖ и размера левого предсердия. Степень снижения скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа была статистически значимо ($P < 0,005$) меньше у пациентов без ИБС, чем у лиц с ИБС. Кроме того, несмотря на одинаковую степень уменьшения индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение диастолической функции ЛЖ (увеличение E/A и уменьшения E/E') в группе больных с ИБС было более значимым – соответственно на 64,4 и 54,1 % по сравнению с 39,8 и 23,2 % ($P < 0,05$ для обоих показателей). Максимальная толщина комплекса интима – медиа статистически значимо уменьшилась только у пациентов с ИБС. Терапия не приводила к статистически значимым изменениям биохимических показателей и хорошо переносилась больными: побочные явления зарегистрированы у 2 (6,5 %) лиц без ИБС и у 3 (10 %) – с ИБС.

Выводы. Лечение АГ на основе ФК периндоприла и амлодипина было эффективным для снижения АД и регресса поражения органов-мишеней независимо от наличия ИБС. Изменения показателей, характеризующих поражение органов-мишеней, несколько отличались у пациентов с ИБС и без ИБС, что необходимо учитывать при выборе тактики лечения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, органы-мишени, фиксированная комбинация.

Influence of fixed dose combination perindopril/amlodipin on target organ damage in patients with and without ischemic heart disease (results of the EPHES study)

G.D. Radchenko¹, L.O. Mushtenko¹, O.O. Torbas¹, S.M. Kushnir¹, O.A. Yarynkina¹, S.V. Potashev², Yu.M. Sirenko¹

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

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

The aim – to compare efficacy of the fixed-dose combination (FDC) perindopril/amlodipine regarding decrease of blood pressure (BP) and dynamics of target organ damage patterns in patients with arterial hypertension (AH) with and without ischemic heart disease (IHD).

Materials and methods. The data received from 60 patients (aged > 30 years) with AH were analyzed: 1st group included 30 patients without IHD, 2nd group – 30 patients with IHD. At randomization day all patients were administered FDC perindopril/amlodipine in daily baseline dose 5/5 mg with up-titration to 10/10 mg every two weeks. If target BP was not achieved (> 140/90 mm Hg) after 6 weeks, indapamide 1.5 mg was added. The study protocol included body mass index measurements, office and ambulatory BP measurements, pulse wave velocity (PWV) and central SBP evaluation, augmentation index adjusted to heart rate 75 (Aix75) evaluation, biochemical analysis, ECG, EchoCG with Doppler, ankle-brachial index, intima-media thickness. The follow-up period was 12 months.

Results. Therapy based on FDC perindopril/amlodipine was effective in BP lowering (office, ambulatory, aorta) in both groups. Day- and night-time BP variability, morning surge of SBP and non-dipper rate have been decreased in both groups. In patients with IHD these parameters remained significantly higher than in patients without IHD at all stages of observation. During treatment we noted significant decrease of Aix75 in both groups, but Aix75 lowering was less in 2nd group compared to the 1st group, that was explained by more frequent using of beta-blockers in patients with IHD. Being effective in BP decrease, FDC provided significant diminishing of target organ damage – improving of PWVe and diastolic left ventricular function, decreasing of albuminuria, left ventricular hypertrophy and left atrium size. Adverse events were registered in 2 (6.5 %) patients of the 1st group and in 3 (10 %) of the 2nd group. There were no differences in patient complaints, but in group of IHD we noted significant decrease of angina episodes rate – from 2.5 ± 0.4 till 1.2 ± 0.2 ($P < 0.01$) per week.

Conclusions. Treatment based on FDC perindopril/amlodipine was effective in BP decrease and in regression of target organ damage in both groups with and without IHD. Dynamics of target organ damage had some differences in groups, which should be taken into consideration during management of patients with and without IHD.

Key words: arterial hypertension, coronary heart disease, target organs, fixed combination.

УДК 616.12-008.46-036.12+616.12-008.331.1

Імунологічні аспекти перебігу артеріальної гіпертензії, поєднаної з хронічним обструктивним захворюванням легень

Н.Г. Бичкова¹, С.А. Бичкова², Г.А. Таран¹¹ Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ² Українська військово-медична академія, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легень, імунітет, цитокіни, молекули адгезії, активовані лімфоцити

Артеріальна гіпертензія (АГ) – це основний чинник ризику розвитку серцево-судинних захворювань, таких як ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність, а також цереброваскулярних захворювань (ішемічний або геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака) і хронічної хвороби нирок. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу й захворюваності на них серед дорослих саме АГ посідає перше місце, становлячи відповідно 46,2 і 42,1 %, для працездатного населення – відповідно 53,8 та 46,5 %, причому за останніми даними в Україні зареєстровано понад 12 млн таких хворих [1, 9, 10], а це 23 % усього населення країни. У зв'язку з цим усі питання, які стосуються уточнення характеристик АГ, розроблення нових принципів та підходів до розуміння її патогенезу, залишаються предметом дослідження. На сьогодні в літературі активно обговорюється питання розвитку субклінічного запалення як одного із патогенетичних ланцюгів АГ. Можливою причиною прогресування патологічного ремоделювання серця і судин може бути запальна реакція, опосередкована прозапальними цитокінами, які здатні моделювати функції серцево-судинної системи, обумовлюючи вияви хронічної серцевої недостатності [3, 14, 15, 22].

Унаслідок погіршення екологічної ситуації, зростання тютюнопаління серед населення України хронічне обструктивне захворювання

легень (ХОЗЛ) набуло також загрозливого поширення та посіло одне з провідних місць у структурі смертності [6]. Серед причин, які призводять до прогресування цього захворювання, важлива роль належить імунодефіцитному стану, який обумовлений розвитком системної запальної реакції [13]. Запалення виявляється активацією імунокомпетентних клітин периферичної крові та прозапальних факторів у сироватці крові, серед яких найбільш значущі – фактор некрозу пухлин α (ФНП- α), інтерлейкіни – 1β (ІЛ- 1β), 6 (ІЛ-6) та 8 (ІЛ-8), а також трансформівний фактор росту β (ТФР- β) [16]. При поєднаному перебігу ХОЗЛ та АГ, ймовірно, відбувається більш виражена активація синтезу прозапальних цитокінів. Проте в сучасній літературі немає даних щодо характеристики рівня цитокінів у сироватці крові хворих із поєднанням АГ та ХОЗЛ.

Мета роботи – визначити клініко-функціональні особливості та стан імунної системи у хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з хронічним обструктивним запаленням легень.

Матеріал і методи

Обстежено 87 пацієнтів з АГ 2-го ступеня, гіпертонічною хворобою II стадії, середній вік яких становив ($53,7 \pm 3,4$) року. Пацієнти з ізольованою АГ становили 1-шу групу ($n=42$); хворі на АГ, поєднану із ХОЗЛ (клінічна група В) – 2-гу групу ($n=45$). Діагноз ХОЗЛ, перебіг, ступінь

Бичкова Світлана Анатоліївна, к. мед. н., доцент,
доцент кафедри військової терапії
E-mail: svetlana_bichkova@yahoo.com

Таблиця 1

Рівень артеріального тиску та дані функціонального дослідження у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього ХОЗЛ

Показник	Контрольна група (n=36)	1-ша група (n=42)	2-га група (n=45)
Тривалість АГ, років	–	10,2±1,2	10,5±1,3
САТ, мм рт. ст.	125,6±4,7	167,7±2,1*	163,5±2,7*
ДАТ, мм рт. ст.	75,2±3,7	102,7±2,3*	98,1±2,1*
ЧСС за 1 хв	73,7±3,9	72,6±2,7	74,3±2,8
ІММ ЛШ, г/м ²	81,1±2,3	131,6±3,6*	127,4±3,7*
ІМТ, кг/м ²	22,3±2,8	27,2±1,7*	32,7±1,9*°
Куріння, %	6 (16,7 %)	8 (19,05 %)	32 (71,1 %)°
ХСН (I–II ФК NYHA)	–	7 (16,7 %)	12 (26,7 %)
ОФВ ₁ /ФЖЄЛ, % від належної величини	98,4±6,1	96,6±5,9	68,7±2,2*°
ОФВ ₁ , % від належної величини	97,2±4,6	91,4±3,5	65,8±4,2*°

Примітка. Кількісні змінні наведено у вигляді $M \pm m$, категорійні – як кількість випадків та частка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи ($P < 0,05$). ХСН – хронічна серцева недостатність; ФК – функціональний клас; ОФВ₁ – об'єм форсованого видиху за 1 с; ФЖЄЛ – форсована життєва ємність легень.

бронхіальної обструкції встановлювали згідно з наказом МОЗ України № 555 [6]. Діагноз АГ, стадію гіпертонічної хвороби встановлювали відповідно до наказів МОЗ України № 436 від 03.07.2006 р. та № 384 від 24.05.2012 р. [7, 8]. Ступінь підвищення АТ, рівень ризику розвитку серцево-судинних ускладнень встановлювали згідно з рекомендаціями Асоціації кардіологів України 2008 р. та 2010 р. [1]. Контрольну групу становили 36 здорових осіб, порівнянних з хворими за віком та співвідношенням статей. Усі хворі взяті в дослідження у фазу ремісії, після стаціонарного лікування з приводу загострення ХОЗЛ. Ехокардіографічне обстеження виконували за стандартними методиками в М- та В-режимах та визначали загальноприйняті показники гемодинаміки та скоротливої здатності міокарда лівого шлуночка (ЛШ), а також індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ для підтвердження стадії АГ. Дослідження ліпідного профілю передбачало визначення вмісту загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ) та низької (ХС ЛПНЩ) щільності, коефіцієнта атерогенності (КА). Для визначення показників використовували набори рідких реагентів «Холестерин Liquid С», «HDL-холестерин осаджувальний розчин», «Тригліцериди Liquid С» («Пліва-Лахема», Чехія). Кількісну оцінку проводили фотометричним методом на колориметрі «КФК-3» (Росія) за інструкцією виробника. КА розраховували за формулою W. Friedewald:

$$КА = (\text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Рівні про- та протизапальних цитокінів, інтерферону- γ (ІФН- γ), ТФР- β , вмісту розчинних молекул адгезії sICAM-1 sVCAM-1 визначали за допомогою сертифікованих в Україні наборів для імуноферментного аналізу за методикою виробників – ProCon (Росія) та Diaclon (Франція). Вміст субпопуляцій лімфоцитів із фенотипом CD54⁺, CD11b⁺ та CD62L⁺ визначали непрямим імунофлуоресцентним методом за допомогою моноклональних антитіл. Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета прикладних програм Microsoft XP Excel, а також за допомогою стандартної версії SPSS 17.0. Статистично значущою вважали різницю показників при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У табл. 1 наведено основні показники офісного систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, частоти скорочень серця (ЧСС), ІММ ЛШ, індексу маси тіла (ІМТ) та дані анамнезу хворих на ізольовану АГ і АГ, поєднану з ХОЗЛ.

Тривалість АГ статистично значуще не відрізнялася між групами хворих ($P > 0,1$; див. табл. 1). Також статистично значуще не відрізнялися між групами такі показники, як рівні офісного САТ і ДАТ, ЧСС, ІММ ЛШ ($P > 0,1$). Водночас у групі хворих на АГ, поєднану із ХОЗЛ, зафіксовано статистично значуще вищі показники ІМТ з переважанням ожиріння I ступеня, а також більшу частку осіб із супутньою ХСН (I–II ФК NYHA) та

Таблиця 2

Рівень ліпідів у крові у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=36)	1-ша група (n=42)	2-га група (n=45)
ЗХС, ммоль/л	4,90±0,41	6,85±0,11*	6,97±0,19*
ТГ, ммоль/л	1,18±0,12	1,89±0,12*	2,61±0,11*°
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,81±0,35	4,26±0,12*	4,89±0,14*°
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,49±0,21	1,02±0,04*	0,98±0,08*
КА	2,34±0,24	5,62±0,11*	6,07±0,12*°

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи ($P < 0,05$).

курців, ніж у групі пацієнтів із ізольованою АГ. Також при дослідженні показників функції зовнішнього дихання в пацієнтів із поєднаною патологією встановлено зниження показників ОФВ₁ та ОФВ₁/ФЖЄЛ, які саме і свідчили про наявність ХОЗЛ. Аналіз даних анамнезу, клінічного перебігу ХОЗЛ та ступінь бронхообструкції за GOLD, яка мала незворотний характер, дозволили віднести цих хворих до клінічної групи В згідно з наказом МОЗ України № 555 [6].

У ліпідному профілі сироватки крові у хворих обох груп виявлено підвищення вмісту ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також ТГ при зниженому вмісті ХС ЛПВЩ (табл. 2). Проте в пацієнтів 2-ї групи рівень ТГ перевищував аналогічний показник у хворих 1-ї групи на 38,1 % ($P < 0,05$), рівень ХС ЛПНЩ – відповідно на 14,8 % ($P < 0,05$), КА – на 8,1 % ($P < 0,05$). Водночас, вміст ХС ЛПВЩ був зниженим незалежно від наявності поєднаної патології. Індивідуальна оцінка показників ліпідного профілю виявила у 76,19 % пацієнтів 1-ї групи гіперліпідемію типу Іа, тоді як у хворих 2-ї групи гіперліпідемію типу Іа реєстрували у 68,89 % випадків, а типу Іб – у 31,11 %.

Серцево-судинні захворювання посідають перше місце в структурі смертності населення України (62,5 %), причому в більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження кровеносних судин, що зумовлює в 66,6 % випадків розвиток ішемічної хвороби серця, а в 21,5 % – цереброваскулярних захворювань [1]. За даними ДУ «ННЦ "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», в українській популяції підвищення рівня ЗХС у працездатному віці визначається в середньому в 50 % випадків [9, 10]. Своєчасне раннє виявлення порушень ліпідного та вуглеводного обміну та інших чинників ризику, таких як надлишкова маса тіла або ожиріння та куріння у хворих на АГ, є першочерговим завданням лікарів загальної практики, терапевтів, оскільки при

адекватному лікуванню дозволяє зменшити ризик розвитку серцево-судинних ускладнень.

Дані літератури свідчать про тісний зв'язок порушень ліпідного обміну та змін в імунній системі [5, 11, 17, 21]. З огляду на це проведено дослідження концентрації в сироватці крові про- і протизапальних цитокінів, а також розчинних молекул адгезії та вмісту активованих субпопуляцій лімфоцитів у хворих на АГ, поєднану з ХОЗЛ (табл. 3). Аналіз даних показав, що в сироватці крові хворих із поєднаною патологією спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів.

Рівень прозапальних цитокінів у пацієнтів обох груп був підвищеним і залежав від наявності супутньої патології (див. табл. 3). Так, у хворих 2-ї групи рівень ФНП- α в сироватці крові був вищим, ніж у пацієнтів 1-ї групи, на 15,33 % ($P < 0,05$), ІЛ-1 β – на 14,61 % ($P < 0,05$), а ІФН- γ – був нижчим у 2,49 рази ($P < 0,05$). Крім того, в обох групах незалежно від наявності супутньої патології спостерігали підвищений порівняно з даними контрольної групи вміст ІЛ-6: в 1-й групі – у 6,73 рази, в 2-й групі – в 7,07 рази; ІЛ-8 – відповідно у 2,87 та 2,92 рази. Вміст протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 в обох групах хворих на АГ був нижчим від показників осіб контрольної групи, однак у пацієнтів з АГ, поєднаною із ХОЗЛ, рівень ІЛ-4 був нижчим від такого в пацієнтів без ХОЗЛ на 40,88 % ($P < 0,05$), а ІЛ-10 – на 34,08 % ($P < 0,05$). Крім того, в обох групах спостерігали високий рівень ТФР- β у сироватці крові, у хворих 1-ї групи він перевищував рівень здорових осіб в 1,58 рази ($P < 0,05$), а 2-ї групи – в 3,14 рази ($P < 0,05$).

Отже, хворі на АГ, поєднану з ХОЗЛ, мають підвищений рівень прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-8, який обумовлений як запальними змінами в бронхіальному дереві, так і розвитком системного запального процесу і пошкодженням ендотелію судин унаслідок атеросклеротичного запалення. Крім того, саме критичне підвищення рівня ІЛ-6 є

Таблиця 3

Імунологічні показники у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від наявності супутнього ХОЗЛ ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=36)	1-ша група (n=42)	2-га група (n=45)
ФНП- α , пг/мл	42,3 \pm 4,9	132,4 \pm 6,1*	152,7 \pm 5,7* ^o
ІЛ-1 β , пг/мл	39,42 \pm 4,50	121,8 \pm 5,2*	139,6 \pm 5,8* ^o
ІЛ-6, пг/мл	10,31 \pm 2,30	69,4 \pm 2,4*	72,9 \pm 2,9*
ІЛ-8, пг/мл	12,7 \pm 1,5	36,5 \pm 2,1*	37,10 \pm 1,75*
ІФН- γ , пг/мл	96,4 \pm 8,6	84,6 \pm 3,9	33,90 \pm 2,13* ^o
ІЛ-4, пг/мл	25,42 \pm 3,30	18,10 \pm 0,96*	10,70 \pm 0,83* ^o
ІЛ-10, пг/мл	41,75 \pm 2,80	31,4 \pm 2,1*	20,70 \pm 1,46* ^o
ТФР- β , пг/мл	39,4 \pm 4,1	62,3 \pm 7,4*	123,80 \pm 8,12* ^o
sVCAM, пг/мл	18,6 \pm 1,9	56,1 \pm 2,9*	58,3 \pm 0,9*
sICAM-1, нг/мл	275,50 \pm 17,29	399,4 \pm 12,7*	426,3 \pm 12,4*
Лімфоцити CD54 ⁺ , %	11,07 \pm 1,65	19,80 \pm 1,13*	18,20 \pm 0,99*
Лімфоцити CD11b ⁺ , %	21,5 \pm 1,4	35,7 \pm 2,1*	36,2 \pm 2,6*
Лімфоцити CD62L ⁺ , %	28,3 \pm 1,7	42,6 \pm 1,3*	40,9 \pm 1,6*

Примітка. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в осіб контрольної групи ($P < 0,05$). ^o – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи ($P < 0,05$).

маркером розвитку дестабілізації атеросклеротичної бляшки та фатальних серцево-судинних подій [4, 12, 18, 19]. Підвищення рівня ТФР- β відображає ключову роль цього цитокіну у формуванні патологічних змін у бронхіальному дереві. Саме ТФР- β як фіброгенний цитокін стимулює морфологічні зміни стінки бронха, розвиток його ремоделювання, ця морфологічна перебудова бронха призводить до появи частково зворотної або незворотної бронхіальної обструкції, що лежить в основі патогенезу ХОЗЛ [13].

Адгезивні молекули відіграють ключову роль у процесах імунної відповіді та, безумовно, регулюють механізми розвитку атеросклеротичного запалення, оскільки експресуються на клітинах імунної системи, зв'язуються зі своїми контррецепторами та приєднуються одна до одної, що призводить до локального їх накопичення, розвитку стазу та тромбозу в судинах. До ранніх маркерів, які свідчать про активність запального процесу, особливо на ранніх етапах захворювання, відносять ICAM-1, VCAM-1, E-селектин. ICAM-1 належить до сімейства імуноглобулінів, а посилення її експресії спричиняється такими цитокінами, як ІЛ-2 та ФНП- α . VCAM-1 – молекула адгезії судинних клітин, належить до сімейства імуноглобулінів, експресується на поверхні активованого ендотелію [3, 4, 12]. Нами виявлено високу концентрацію в сироватці крові розчинної судинної молекули адгезії sVCAM, рівень якої не залежав від наявності супутньої патології і втричі перевищував значення здорових осіб ($P < 0,05$), концентрація sICAM-1 у хворих на АГ

була вищою за показник контрольної групи на 44,97 % ($P < 0,05$), а в пацієнтів із поєднаною патологією – на 54,74 % ($P < 0,05$). Отже, більший за інтенсивністю запальний процес із вищими рівнями прозапальних цитокінів призводить до сильнішої активації імунокомпетентних клітин та синтезу ними адгезивних молекул. Висока концентрація в сироватці крові розчинної молекули адгезії sICAM-1, крім того, поєднувалася з підвищеним рівнем експресії рецептора ICAM-1 на лімфоцитах периферичної крові, а вміст CD54⁺-лімфоцитів статистично значуще перевищував показник здорових осіб в обох групах хворих: в 1-й групі – на 78,86 %, в 2-й групі – на 64,4 %. Окрім того, виявлено підвищений вміст CD62L⁺-лімфоцитів у хворих обох груп (відповідно на 50,53 та 44,52 %), оскільки саме CD62L (L-селектин) забезпечує прикріплення лімфоцитів до ендотеліальної стінки.

Отже, у хворих на АГ виявлено порушення процесів адгезії та кооперації імунокомпетентних клітин, внаслідок чого посилюються їх активація, ефекторні функції та міграція до осередку запалення в судинній стінці. Експресія адгезивних молекул на ендотелії та лімфоцитах – це початковий етап їх рекрутування у вогнище запалення, що супроводжується виникненням широкого спектра імунологічних реакцій, які мають у своїй основі захисний характер, але внаслідок збільшеної тривалості або інтенсивності чинять дистрофічні або некротичні зміни. Саме такий процес притаманний для локального запалення у стінці судини, яке лежить в основі атеросклерозу [2, 20, 22].

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень, порівняно з хворими на ізольовану артеріальну гіпертензію виявлено збільшення індексу маси тіла та частоти розвитку хронічної серцевої недостатності I–II функціонального класу за NYHA.

2. У хворих на артеріальну гіпертензію, поєднану з хронічним обструктивним захворюванням легень, порушення ліпідного обміну мають глибший характер та виявляються статистично значуще вищими рівнями тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності на тлі зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності порівняно з показниками здорових осіб.

3. У пацієнтів із артеріальною гіпертензією, поєднаною з хронічним обструктивним захворюванням легень, зафіксовано високу концентрацію в сироватці крові прозапальних цитокінів (фактора некрозу пухлини α , інтерлейкінів – 1 β , 6, 8) та трансформівного фактора росту β , а також знижений рівень протизапальних інтерлейкінів – 4, 10 та інтерферону- γ .

4. Висока концентрація в сироватці крові розчинних молекул адгезії притаманна всім хворим на артеріальну гіпертензію, не залежить від наявності супутньої патології та поєднується з високою експресією рецепторів адгезивних молекул на активованих лімфоцитах периферичної крові.

Література

1. Багрий А.Э., Дядык О.И., Жаринов О.И. и др. Артериальная гипертензия и сердечно-сосудистый риск / Под ред. Ю.Н. Сиренко, О.И. Жаринова. – К.: Четверта хвиля, 2009. – 160 с.
2. Гольдерова А.С., Николаева И.Н., Романова А.Н. Фенотипическая характеристика лимфоцитов периферической крови при коронарном и мультифокальном атеросклерозе // Бюллетень СО РАМН. – 2011. – Т. 31, № 3. – С. 27–32.
3. Залесский В.Н., Гавриленко Т.И. Аутоиммунные и иммуновоспалительные процессы при атеросклерозе, его нутриентопротекция и терапия. – К.: Віпол, 2008. – 592 с.
4. Ковалева О.Н., Ащеулова Т.В. Фактор некроза опухолей α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии // Иммунологія та алергологія. – 2002. – № 4. – С. 64–66.
5. Курс лекций по клинической кардиологии / Под ред.

В.И. Целуйко. – Х.: «Гриф», 2004. – 576 с.

6. Наказ № 555 МОЗ України від 27.06.2013 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень. http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html

7. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія». – К., 2012. – 107 с.

8. Пересмотр Европейских рекомендаций по ведению артериальной гипертензии: документ рабочей группы Европейского общества гипертензии. – Донецк: Заславский, 2010. – 80 с.

9. Серцево-судинні захворювання. Рекомендації із діагностики лікування та профілактики / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая. – К.: Моріон, 2011. – 408 с.

10. Стрес і хвороби системи кровообігу (посібник) / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К.: «СПД ФО «Коломіцин В.Ю.», 2015. – 354 с.

11. Сулова Т.Е., Груздева О.В., Кремено С.В. Динамика провоспалительных цитокинов, оксида азота, и параметров эндотелиальной функции у больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией на фоне длительной терапии симвастатином // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 407–408.

12. Тимашева Я.Р. Нисибуллин Т.Р., Мустафина О.Е. Полиморфизм генов интерлейкинов у больных эссенциальной гипертензией // Медицинская иммунология. – 2006. – Т. 8, № 2–3. – С. 408–409.

13. Agusti A.G. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease // Proc. Am. Thorac. Soc. – 2005. – № 2 (4). – P. 367–370.

14. Bo S., Gambino R., Gentile L. et al. High-normal blood pressure is associated with a cluster of cardiovascular and metabolic risk factors: a population-based study // J. Hypertens. – 2009. – Vol. 27. – P. 102–108.

15. Franklin S.S., Lopez V.A., Wong N.D. et al. Single versus combined blood pressure components and risk for cardiovascular disease. The Framingham Heart Study // Circulation. – 2009. – Vol. 19. – P. 243–250.

16. Harrison D.G., Guzik T.J., Lob H.E. et al. Inflammation, Immunity, and Hypertension // Hypertension. – 2011. – Vol. 57. – P. 132–140.

17. Hommels M.J., van der Ven A.J., Kroon A.A. et al. C-reactive protein, atherosclerosis and kidney function in hypertensive patients // J. Human Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 521–526.

18. Leone N., Ducimetière P., Gariépy J. et al. Distension of the carotid artery and risk of coronary events // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2008. – Vol. 28. – P. 1392–1398.

19. Manabe S., Okura T., Watanabe S., Higaki J. Association between carotid haemodynamics and inflammation in patients with essential hypertension // J. Human Hypertens. – 2005. – Vol. 19. – P. 787–791.

20. Masiha S., Sundström J., Lind L. Inflammatory markers are associated with left ventricular hypertrophy and diastolic dysfunction in a population-based sample of elderly men and women // J. Human Hypertens. – 2013. – Vol. 27. – P. 13–17.

21. Tada T., Nawata J., Wang H. et al. Enhanced pulsatile pressure accelerates vascular smooth muscle migration: implications for atherogenesis of hypertension // Cardiovasc. Res. – 2008. – Vol. 80. – P. 346–353.

22. Unger T. Hypertension – an inflammatory disease // Renin-Angiotensin System in Cardiovasc. Med. – 2006. – Vol. 2, № 3. – P. 1.

Надійшла 17.08.2016 р.

Иммунологические аспекты течения артериальной гипертензии, сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких

Н.Г. Бычкова¹, С.А. Бычкова², А.А. Таран¹

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

² *Українська військово-медична академія, Київ*

Цель работы – определить клинико-функциональные особенности и состояние иммунной системы у больных артериальной гипертензией (АГ), сочетанной с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

Матеріал і методи. Обстежено 87 хворих АГ II стадії, середній вік яких склав (53,7±3,4) років, з них у 42 пацієнтів відзначено ізольовану АГ, а у 45 хворих – АГ, поєднану з ХОБЛ (клінічна група В). Контрольну групу склали 36 здорових осіб, порівнюваних з хворими АГ за віком і статтю. Всім пацієнтам проведено ехокардіографічне обстеження, дослідження ліпідного профілю, визначення рівня про- і протизапальних цитокінів, інтерферону- γ , трансформуючого фактора росту β , концентрації розчинних молекул адгезії sICAM-1, sVCAM-1, вмісту субпопуляцій лімфоцитів з фенотипом CD54⁺, CD11b⁺ і CD62L⁺.

Результати. У пацієнтів з АГ тривалість захворювання, рівень офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску, частоти скорочень серця, індексу маси міокарда лівого шлуночка статистично значимо не відрізнялися між групами хворих. У хворих АГ, поєднаної з ХОБЛ, порівняно з пацієнтами з ізольованою АГ індекс маси тіла був статистично значимо вище (з переважаючим ожирінням I ступеня), а також була вище частота виявлення хронічної серцевої недостатності і статусу куріння, рівні тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів низької щільності і коефіцієнт атерогенності. В той же час, рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності був зниженим незалежно від наявності поєднаної патології. Концентрація прозапальних цитокінів в сироватці крові (фактора некрозу опухли α і інтерлейкіна-1 β) у пацієнтів обох груп була підвищеною і залежала від наявності супутньої патології. У хворих обох груп незалежно від наявності супутньої патології спостерігали підвищене по порівнянню з даними контрольної групи вмісту інтерлейкіна-6: у осіб з ізольованою АГ – в 6,73 рази, у осіб з АГ і ХОЗЛ – в 7,07 рази, інтерлейкіна-8 – відповідно в 2,87 і 2,92 рази.

Висновки. Встановлено клініко-функціональні особливості перебігу АГ, поєднаної з ХОБЛ, виявлено більш глибокі порушення ліпідного обміну і статистично значиме підвищення концентрації прозапальних цитокінів у хворих з поєднаною патологією. Показано, що висока концентрація в сироватці крові розчинних молекул адгезії поєднується з підвищеним рівнем експресії рецепторів адгезивних молекул і притаманна всім хворим АГ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна обструктивна хвороба легких, імунітет, цитокіни, молекули адгезії, активовані лімфоцити.

Immunological aspects of arterial hypertension combined with chronic obstructive pulmonary disease

N.G. Bychkova¹, S.A. Bychkova², G.A. Taran¹

¹ O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv

² Ukrainian Military Medical Academy, Kyiv

The aim – to determine the clinical, functional features and the immune system status in patients with arterial hypertension (AH), combined with chronic obstructive pulmonary disease (COPD).

Material and methods. We examined 87 patients with AH of II stage, average age 53.7±3.4 years, among them 42 patients (I group), with isolated AH, and 45 patients – AH stage II, combined with COPD (group II). The control group consisted of 36 healthy individuals randomized by age and sex, without signs of AH and COPD. All patients underwent echocardiographic examination, lipid profile, determination of the level of pro- and anti-inflammatory cytokines, interferon- γ (IFN- γ), transforming growth factor- β (TGF- β), concentrations of soluble adhesion molecules sICAM-1 and sVCAM-1, content of subpopulations of lymphocytes with phenotypes CD54⁺, CD11b⁺, and CD62L⁺.

Results. In patients with hypertension stage II, disease duration, levels of office SBP and DBP, heart rate, LV MM had no significant differences between groups of patients ($P>0.1$). In patients with arterial hypertension combined with COPD, we noted significantly higher values of the body mass index, more prevalence of obesity, concomitant chronic heart failure, and higher (71.1 %) percentage of smokers. In patients with hypertension stage II, associated with COPD, significantly higher levels of TG, LDL and KA were observed. At the same time, HDL levels were lower regardless of the concomitant pathology. Serum concentration of proinflammatory cytokines (TNF- α and IL-1 β) in both groups of patients was increased and was dependent on the presence of comorbidity. The increased content of IL-6 and IL-8 was noted, regardless of the presence of comorbidity.

Conclusions. In patients with arterial hypertension associated with COPD, we revealed more disturbances of lipid metabolism and increased concentration of proinflammatory cytokines in presence of the combined pathology. Increased serum concentration of soluble adhesion molecules combined with higher level of expression of adhesion molecule receptors were revealed in different categories of patients with hypertension.

Key words: arterial hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, immunity, cytokines, adhesion molecules, activated lymphocytes.

УДК 616.12-008.313-02

Предиктори виникнення серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

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

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, вушко лівого передсердя, інсульт, антикоагулянтна терапія, прихильність*

Черезстравохідна ехокардіографія (ЧСЕКГ) – важливий метод для запобігання виникненню тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів з фібриляцією (ФП) та тріпотінням (ТП) передсердь після кардіоверсії. Хоча прогностична значущість тромбу у вушку лівого передсердя (ВЛП) та середньої швидкості вигнання із вушка лівого передсердя (СШВВЛП) широко висвітлена в літературі, клінічну важливість феномена спонтанного контрастування (ФСК) вивчено недостатньо [6]. Важливим аспектом терапії ФП є запобігання емболічним подіям. Ефективність антикоагулянтних засобів широко доведено, проте недостатньо вивчено питання, наскільки в клінічній практиці антикоагулянтна терапія (АКТ) знижує ризик емболічних подій, а також наскільки прихильність до медикаментозної терапії сприяє зниженню ризику. Відкритим залишається і питання, що краще для пацієнта в довгостроковій перспективі – контроль частоти скорочень серця (ЧСС) чи контроль ритму серця [6].

Мета роботи – визначити предиктори серцево-судинних подій у пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження, а також оцінити вплив медикаментозної терапії і прихильності до неї на зниження частоти виникнення серцево-судинних ускладнень.

Матеріал та методи

У проспективному обсерваційному дослідженні із середньою тривалістю спостереження

($38,7 \pm 24,0$) міс взяв участь 271 пацієнт з ФП та ТП неклапанного походження. Середній вік хворих становив ($60,5 \pm 9,9$) року, жінок було 76 (28,0 %). Уперше діагностовано аритмію у 87 (32,1 %) пацієнтів. Персистентну форму виявлено у 199 (73,4 %) осіб, тривало персистентну – у 15 (5,5 %), постійну – у 24 (8,9 %), а пароксизмальну – у 33 (12,2 %). Тривалість аритмії становила у середньому 4,0 року, тривалість епізоду в пацієнтів з персистентною формою – 3,2 міс, тривалість постійної форми – 4,9 року. Лише 20 (7,4 %) хворих не мали симптомів аритмії і лише 60 (22,1 %) мали І функціональний клас (ФК) за NYHA. Артеріальну гіпертензію виявлено у 224 (82,7 %) пацієнтів, цукровий діабет (ЦД) – у 36 (13,3 %), інфаркт міокарда в анамнезі – у 26 (9,6 %), інсульт в анамнезі – у 27 (10,0 %). Ішемічну хворобу серця зафіксовано у 67 (24,7 %) хворих, міокардіофіброз – у 27 (10,0 %), метаболічну кардіоміопатію – у 16 (5,9 %), гіпертрофічну кардіоміопатію – у 12 (4,4 %), ідіопатичну ФП – у 8 (3,0 %) пацієнтів.

Первинною кінцевою точкою був інсульт / транзиторна ішемічна атака (ТІА), а комбінованою кінцевою точкою (ККТ) – інсульт/ТІА, периферійні тромбоемболії або смерть з будь-якої причини.

Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba applio XG та Phillips HD11XE. ЧСЕКГ виконано 249 пацієнтам з використанням мультипланових черезстравохідних датчиків з частотою 5 МГц або 2–7 МГц за загальноприйнятою мето-

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

дикою з одночасним моніторингом електрокардіограми. Під час ЧСЕКГ проводили двомірне сканування ВЛП з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і повздовжній. Оцінювали СШВВЛП, ступінь ФСК і тромби у ВЛП.

Показники трансторакальної ехокардіографії отримано з апікальної та парастернальної позицій за допомогою режиму 2D згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії [9]: об'єм лівого передсердя (ЛП) і правого передсердя (ПП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного (ІКДО) та кінцевосистолічного (ІКСО) об'єму лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, фракцію викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда (ІММ) ЛШ за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індeksi об'ємів розраховано шляхом ділення зазначених об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінки наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції (визначали ранню швидкість наповнення ЛШ – хвилю Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (Е_m) на латеральному й медіальному сегментах кільця мітрального клапана. За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю на тих самих сегментах мітрального клапана з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ [13].

Кліренс креатиніну розраховували за формулою Кокрофта – Голта.

Детальну характеристику пацієнтів представлено в табл. 1, 2.

Усі пацієнти були опитані під час повторного візиту або під час телефонного інтерв'ю і відповідали на такі запитання стосовно прихильності до терапії:

1. Як часто протягом останнього місяця ви приймали медикаменти, призначені лікарем: 1) весь час; 2) 90 % часу; 3) 75 % часу; 4) приблизно половину часу; 5) менше половини часу.

2. Як часто протягом останнього року ви приймали медикаменти, призначені лікарем: 1) весь час; 2) 90 % часу; 3) 75 % часу; 4) приблизно половину часу; 5) менше половини часу.

Пацієнтам, які приймали варфарин, ставили такі запитання:

1. Коли ви востаннє робили аналіз крові з визначенням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)?

Таблиця 1

Базові демографічні та клінічні характеристики досліджуваних хворих (n=271)

Показник	Величина показника
Вік, роки	60,5±9,9
Вік < 65 років	178 (65,7 %)
Вік < 75 років	76 (28,0 %)
Вік ≥ 75 років	17 (6,3 %)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2±1,45
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 3	102 (37,6 %)
Артеріальна гіпертензія	218 (82,3 %)
Чоловіки	195 (72,0 %)
Жінки	76 (28,0 %)
Цукровий діабет	35 (13,2 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	24 (9,1 %)
Інсульт в анамнезі	26 (9,8 %)
Фібриляція передсердь	219 (80,8 %)
Фібриляція – тріпотіння передсердь	14 (5,2 %)
Тріпотіння передсердь	38 (14,0 %)
Уперше діагностована аритмія	87 (32,1 %)
Форма аритмії	
Пароксизмальна	33 (12,2 %)
Персистентна	199 (73,4 %)
Тривала персистентна	15 (5,5 %)
Постійна	24 (8,9 %)
Клас за EHRAm	
I (немає симптомів)	20 (7,4 %)
IIa (незначні симптоми)	81 (29,9 %)
IIb (симптоми турбують)	56 (20,7 %)
III (симптоми порушують повсякденну активність)	91 (33,6 %)
IV (повсякденна активність неможлива)	23 (8,5 %)
ФК за NYHA	1,9±0,6
I	60 (22,1 %)
II	158 (58,3 %)
III	51 (18,9 %)
IV	2 (0,7 %)
Тривалість аритмії, років	4,0±4,9
Тривалість епізоду аритмії, міс	3,2±4,4
Тривалість постійної форми аритмії, років	4,9±4,6
Площа поверхні тіла, кг/м ²	30,6±5,5
Кліренс креатиніну, мл/хв	88,9±29,6

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±SD.

2. Назвіть результати двох останніх досліджень МНВ.

3. Як часто ви контролюєте МНВ: 1) регулярно 1 раз на тиждень; 2) регулярно 1 раз на місяць; 3) не регулярно; 4) не контролюю.

Таблиця 2

Базові ехокардіографічні показники та дані щодо лікування обстежених хворих (n=271)

Показник	Величина показника
ФСК	
0	30 (12,1 %)
1+	84 (33,9 %)
2+	59 (23,8 %)
3+	45 (18,1 %)
4+	30 (12,1 %)
Тромб у ВЛП	24 (10 %)
СШВВЛП, см/с	34,9±15,9
СШВВЛП < 25 см/с	69 (27,7 %)
Атероми в аорті ≥ 5 мм	66 (26,5 %)
ІКДО, мл/м ²	56,9±19,2
ФВ ЛШ, %	52,7±11,2
ФВ ЛШ < 40 %	43 (15,9 %)
Індекс ЛП, мл/м ²	40,7±11,0
Індекс ЛП ≥ 48 мл/м ²	54 (19,9 %)
Індекс ПП, мл/м ²	35,2±12
ІММ ЛШ, г/м ²	107,2±26,9
ТМШП, см	1,4±0,3
ТМШП ≥ 1,7 см	25 (13,4 %)
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,15
Sm, см/с	7,1±1,8
Sm < 6,5 см/с	63 (37,06 %)
St < 9,5 см/с	32 (17,8 %)
Тромб у ЛШ	11 (4,1 %)
Порушення сегментарної скоротливості ЛШ	73 (26,9 %)
ІАПФ/БРА	145 (54,5 %)
Діуретики	77 (29,1 %)
Статини	59 (21,85 %)
Тільки контроль ритму	49 (18,2 %)
Тільки контроль ЧСС	99 (36,8 %)
Контроль ритму та ЧСС	30 (11,2 %)
Без антиаритмічної терапії	91 (33,8 %)
Антикоагулянти	106 (39,1 %)
НОАК	27 (10 %)
Варфарин	79 (29,1 %)
Антиагреганти	95 (35,1 %)
Без антикоагулянтів та антиагрегантів	70 (25,8 %)

Примітка. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді $M \pm SD$. Sm – середня систолічна швидкість на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана; St – систолічна хвиля на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину; НОАК – нові оральні антикоагулянти.

Пацієнтів детально розпитували щодо застосування АКТ, антиаритмічних препаратів

(ААП) та немедикаментозних методів контролю ритму серця, терапії для контролю ЧСС та будь-якої іншої терапії. До уваги брали лише ті засоби, які пацієнти застосовували тривало.

Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та стандартного відхилення (SD). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона для дискретних змінних. Для цензурованих спостережень періодів життя застосовували функцію життя, функцію виживання досліджували за допомогою методу множинних оцінок Каплана – Мейера. Для порівняння вибірок використовували F-критерій Кокса. Для побудови мультиваріантної моделі застосовували модель пропорційних інтенсивностей Кокса [4]. Для оцінки дисперсії відношення ризику розраховано відносний ризик (ВР) та 95 % довірчий інтервал (наведено в тексті поряд з ВР у дужках) [14]. Для всіх видів аналізу значення ймовірності $\leq 0,05$ приймали за статистично значуще. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica 10 для Windows (StatSoft Inc., США) та IBM SPSS Statistics 20.

Результати та їх обговорення

ККТ протягом спостереження виникла у 46 (16,96 %) пацієнтів, ішемічний інсульт – у 27 (9,96 %), геморагічний інсульт (нефатальний) – у 1 (0,37 %). Серцево-судинна смерть виникла у 16 (5,93 %) хворих: раптова смерть – у 9 (3,34 %) осіб, смерть від ішемічного інсульту – у 6 (2,22 %), від хронічної серцевої недостатності – у 1 (0,37 %), від тромбоемболії легеневої артерії або іншої емболії – у 4 (1,48 %); смерть від загальних причин констатовано у 5 (1,85 %) хворих.

Результати ЧСЕКГ виявилися важливими предикторами виникнення інсульту в пацієнтів із ФП.

Серед хворих із СШВВЛП < 25 см/с протягом спостереження ішемічний інсульт виник у 11 (15,94 %) осіб, у групі порівняння (із СШВЛП ≥ 25 см/с) він виник у 12 (6,7 %) пацієнтів (критерій Кокса 2,5; ВР 2,36 (1,26–4,4); $P=0,016$). Цей показник також підвищував ризик ККТ – у 16 (23,2 %) проти 25 (14,4 %) осіб (критерій Кокса 1,8; ВР 1,65 (1,0–2,8); $P=0,04$).

У хворих з ФСК 3–4+ інсульт виник у 16 (21,3 %) проти 7 (4,09 %) осіб з ФСК 2+ (критерій Кокса 5,9; ВР 5,2 (3,04–8,9); $P<0,0001$) (рис. 1).

ККТ також виникала статистично значуще частіше в пацієнтів з ФСК 3–4+ – у 24 (32 %) проти 17 (9,94 %) осіб (критерій Кокса 3,8; ВР 3,2 (2,1–5,1); $P < 0,0001$).

Серед хворих з комплексними атероматами в аорті ≥ 5 мм інсульт виник у 9 (13,4 %) проти 14 (7,8 %) осіб з атероматами < 5 мм (критерій Кокса 2,2; ВР 1,9 (1,03–2,75); $P = 0,027$). Водночас атеромати в аорті ≥ 5 мм з більшим ступенем статистичної значущості були пов'язані з ККТ – виникнення ККТ відповідно у 20 (30,3 %) і 22 (12,15 %) осіб (критерій Кокса 2,8; ВР 2,5 (1,5–4,3); $P = 0,0006$).

Тромб у ВЛП не асоціювався із інсультом, адже в групі з тромбом він виник у 3 (12 %) осіб, а в пацієнтів без тромбу – у 20 (9,1 %) осіб (критерій Кокса 1,32; $P = 0,39$). І навпаки, великі мобільні тромби в порожнині ЛШ асоціювалися з підвищеним ризиком інсульту, який виник у 4 (36,4 %) хворих у цій групі на відміну від 23 (8,95 %) пацієнтів без тромбу (критерій Кокса 5,0; ВР 4,07 (1,4–11,7); $P = 0,01$). Звичайно, що ті ж самі тромби були статистично значуще пов'язані з ККТ, яка виникла відповідно у 6 (54,6 %) і 40 (15,5 %) осіб (критерій Кокса 4,0; ВР 3,5 (1,3–9,7); $P < 0,0001$).

Серед показників трансторакальної ехокардіографії, що асоціювалися з виникненням як інсульту, так і ККТ, були такі. По-перше, гіпертрофія ЛШ, адже в пацієнтів з ТМШП у діастолу $\geq 1,7$ см інсульти виникали у 6 (24 %) проти

10 (6,17 %) осіб з ТМШП $< 1,7$ см (критерій Кокса 3,2; ВР 3,9 (1,7–9,1); $P = 0,001$), а ККТ – відповідно у 7 (28 %) проти 19 (11,7 %) хворих (критерій Кокса 2,7; ВР 2,4 (1,1–5,3); $P = 0,006$). По-друге, це розширення ЛП. Серед пацієнтів з індексом об'єму ЛП ≥ 48 мл/м² ішемічний інсульт виник у 9 (16,7 %) проти 18 (8,4 %) пацієнтів з меншим індексом об'єму ЛП (критерій Кокса 2,5; ВР 2,0 (1,0–4,0); $P = 0,012$), а ККТ – відповідно у 14 (25,9 %) проти 32 (14,9 %) осіб (критерій Кокса 2,26; ВР 1,74 (1,0–3,1); $P = 0,023$). Показник систолічної хвилі на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана (St) $< 9,5$ см/с асоціювався з підвищенням ризику інсульту – у 5 (15,6 %) проти 9 (6,1 %) осіб з $St \geq 9,5$ см/с (критерій Кокса 2,2; ВР 2,6 (1,0–6,35); $P = 0,03$), а також зі зростанням частоти ККТ – відповідно у 7 (21,9 %) проти 16 (10,8 %) осіб (критерій Кокса 2,0; ВР 2,3 (1,4–3,2); $P = 0,04$). ФВ ЛШ < 40 % не асоціювалася ні з виникненням ішемічного інсульту – у 5 (11,9 %) проти 22 (9,7 %) осіб з ФВ ЛШ ≥ 40 % ($P = 0,12$), ні з ККТ – відповідно у 9 (21,4 %) проти 37 (16,3 %) осіб ($P = 0,2$). Водночас інший показник оцінки систолічної функції ЛШ, а саме середня систолічна швидкість на латеральному і медіальному сегментах кільця мітрального клапана (Sm), яку оцінювали за допомогою тканинної доплерографії, $< 6,5$ см/с статистично значуще асоціювався з ККТ – у 12 (19,05 %) проти 7 (6,54 %) осіб із $Sm \geq 6,5$ см/с (критерій Кокса 3,1; ВР 2,9 (1,6–5,4); $P = 0,007$).

Із клінічних показників найбільш важливими були такі. Кількість балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc ≥ 3 асоціювалася як з ішемічним інсультом – у 15 (14,7 %) проти 12 (7,2 %) осіб з кількістю балів < 3 (критерій Кокса 2,2; ВР 2,0 (1,2–3,5); $P = 0,02$), так і з ККТ – відповідно у 27 (26,5 %) проти 19 (11,4 %) осіб (критерій Кокса 2,5; ВР 2,3 (1,5–3,6); $P < 0,0001$). На відміну від ФВ ЛШ, III–IV ФК за NYHA, статистично значуще асоціювався як з ішемічним інсультом – у 9 (17 %) проти 18 (8,3 %) осіб з I–II ФК (критерій Кокса 2,23; ВР 2,0 (1,02–4,05); $P = 0,026$), так і з ККТ – відповідно у 16 (30,2 %) проти 30 (13,9 %) осіб (критерій Кокса 2,4; ВР 2,2 (1,24–3,8); $P = 0,005$). III–IV клас симптомів за EHRAm асоціювався з високим ризиком ішемічного інсульту – у 19 (16,7 %) проти 8 (5,2 %) осіб з I–II класом (критерій Кокса 3,7; ВР 3,2 (2–5,3); $P = 0,0002$), проте не асоціювався з ризиком ККТ – відповідно у 22 (19,3 %) проти 24 (15,5 %) осіб ($P = 0,2$). У пацієнтів з пароксизмальною формою аритмії

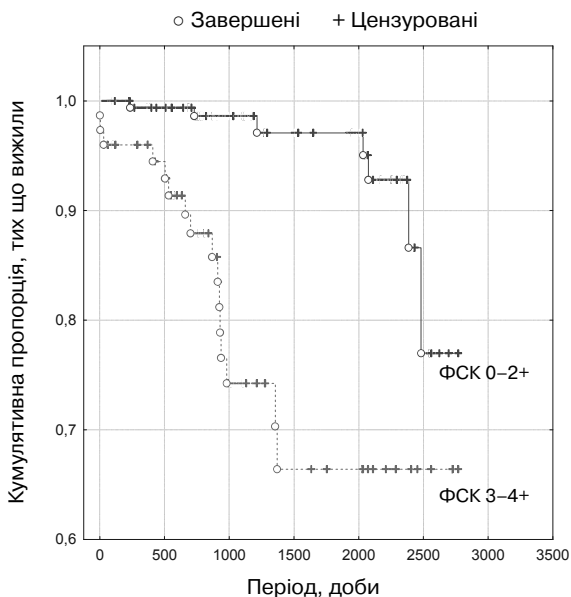


Рис. 1. Виникнення інсульту в пацієнтів з помірним – вираженим ФСК протягом періоду спостереження.

Таблиця 3

Мультиваріантні моделі предикторів виникнення інсульту в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь

Показник	Модель 1		Модель 2	
	β	P	β	P
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	–	–	0,45	0,036
Чоловіча стать	–0,36	0,7	–	–
Цукровий діабет	0,45	0,6	–	–
Інсульт в анамнезі	0,73	0,4	–	–
Інфаркт міокарда в анамнезі	0,19	0,9	–	–
Постійна форма ФП	0,92	0,049	–	–
III–IV клас за EHRAm	0,77	0,027	–	–
Вік	–0,02	0,79	–	–
Тромб у ЛШ	0,83	0,48	–	–
Атероми в аорті ≥ 5 мм	–0,22	0,83	–	–
ФСК 3–4+	3,20	0,009	2,7	0,01
ТМШП $\geq 1,7$ см	–2,46	0,003	1,7	0,002
ФВ ЛШ < 40 %	–0,65	0,46	–	–

інсульту виникли у 2 (6,06 %), з персистентною – у 16 (8,04 %), а в пацієнтів з тривалою персистентною та постійною формами інсульт протягом спостереження виник у 9 (23,08 %) хворих (критерій Кокса 3,4; ВР 2,9 (1,4–5,9); $P=0,0008$) (рис. 2). ККТ також виникала статистично значуще частіше у хворих з тривалою персистентною та постійною формами ФП і ТП – у 16 (41,0 %) проти 30 (13,0 %) осіб (критерій Кокса 4,8; ВР 3,14 (1,7–5,7); $P<0,0001$).

До того ж, чоловіча стать асоціювалася з виникненням ККТ на рівні тенденції – у 37

(19,17 %) чоловіків проти 9 (11,84 %) жінок (критерій Кокса 1,67; ВР 1,6 (1,1–2,35); $P=0,06$).

За результатами цього дослідження, з виникненням інсульту не асоціювалися такі показники: наявність інсульту в анамнезі – у 4 (14,8 %) проти 23 (9,5 %) осіб ($P=0,13$); інфаркт міокарда в анамнезі – у 2 (7,7 %) проти 25 (10,3 %) осіб ($P=0,55$); наявність ЦД – у 4 (11,1 %) проти 23 (9,9 %) ($P=0,5$); жіноча стать – у 8 (10,5 %) проти 19 (9,84 %) осіб ($P=0,65$); уперше діагностована ФП – у 9 (10,6 %) проти 18 (9,8 %) осіб ($P=0,4$). Наявність інфаркту міокарда в анамнезі асоціювалася з ККТ – у 9 (34,6 %) проти 37 (15,2 %) осіб (критерій Кокса 2,5; ВР 2,3 (1,1–4,8); $P=0,015$). Водночас з ККТ не асоціювалися наявність інсульту в анамнезі – у 7 (25,9 %) проти 39 (16,2 %) осіб ($P=0,13$); ЦД – у 8 (22,2 %) проти 38 (16,3 %) осіб ($P=0,2$), а також ККТ однаково часто траплялася в пацієнтів з уперше діагностованою ФП – у 14 (16,5 %) проти 32 (17,4 %) осіб ($P=0,43$).

Для оцінки незалежних предикторів побудовано мультиваріантні моделі, в яких ФСК 3–4+, кількість балів за CHA₂DS₂-VASc та постійна форма аритмії виявилися незалежними предикторами як інсульту, так і ККТ (табл. 3, 4).

У роботі оцінили вплив тривалого прийому медикаментозних засобів на зниження кінцевих точок у досліджуваних пацієнтів.

Протягом спостереження симптомний ішемічний інсульт виник у 9 (13,0 %) хворих, які не приймали антитромботичні препарати, у 12 (12,8 %) пацієнтів, що приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), у 5 (6,3 %) пацієнтів, які при-

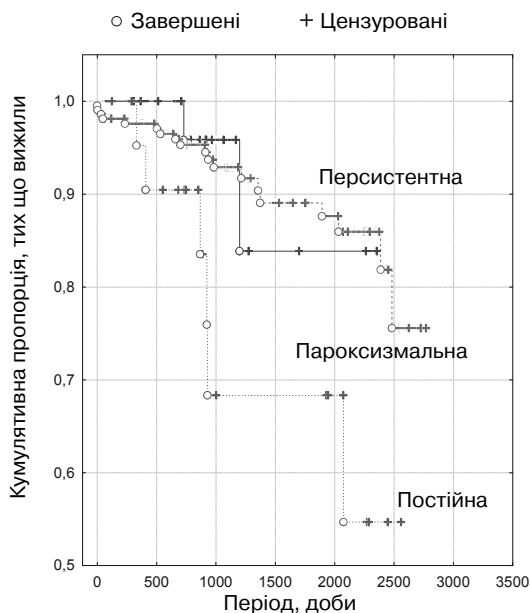


Рис. 2. Виникнення інсульту в пацієнтів з постійною формою ФП порівняно з пацієнтами з пароксизмальною і персистентною формами ФП.

Таблиця 4

Мультиваріантні моделі предикторів виникнення комбінованої кінцевої точки в пацієнтів з фібриляцією та тріпотінням передсердь

Показник	Модель 1		Модель 2	
	β	P	β	P
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	–	–	0,4	0,034
Чоловіча стать	–1,8	0,04	–	–
Інсульт в анамнезі	–1,7	0,15	–	–
Інфаркт міокарда в анамнезі	1,1	0,08	–	–
Постійна форма ФП	–0,2	0,002	–	–
III–IV клас за EHRAm	0,6	0,48	–	–
ФК за NYHA	–0,1	0,3	–	–
Вік	–1,8	0,04	–	–
Тромб у ЛШ	–	–	–	–
Атероми в аорті ≥ 5 мм	1,9	0,03	–	–
ФСК 3–4+	1,9	0,007	1,5	0,02
Sm < 6,5 см/с	1,5	0,05	0,45	0,4
ТМШП $\geq 1,7$ см	–0,5	0,45	1,0	0,07
ФВ ЛШ < 40 %	–0,3	0,68	–	–

ймали варфарин, і у 1 (3,7 %) пацієнта серед тих, хто приймав НОАК. Проте слід зазначити, що в цього пацієнта інсульт виник при застосуванні НОАК у меншій дозі, ніж рекомендовано в клінічних дослідженнях, при нормальній функції нирок і високому ризику інсульту як за шкалою CHA₂DS₂-VASc, так і за даними ЧСЕКГ. Однак цей пацієнт мав дуже високий ризик геморагічних ускладнень, а питання дозування АКТ у хворих цієї групи є актуальним у всьому світі. Слід також уточнити, що частина хворих, які приймали варфарин і в яких виник інсульт протягом спостереження, не контролювали МНВ роками, приймаючи варфарин у дозі 2,5–3 мг, інші ж за рекомендаціями лікарів зменшували дозу при досягненні цільового значення МНВ. Унаслідок цього, серед 79 пацієнтів, які тривало приймали варфарин, лише у 27 (34,2 %) МНВ трималося в межах терапевтичного діапазону 2–3, і в жодного хворого цієї групи не виник інсульт.

Таким чином, застосування варфарину в пацієнтів з кількістю балів за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 мало значні переваги порівняно із застосуванням АСК: інсульт виник у 3 (4,7 %) осіб, що приймали варфарин, проти 12 (19,05 %) осіб, які застосовували АСК (BP 0,25 (0,08–0,78); P=0,003). При об'єднанні групи варфарину з групою НОАК у хворих з кількістю балів за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 зареєстровано статистично значуще зниження частоти виникнення інсульту – 4 (4,6 %) проти 19 (19,8 %) випадків у групі застосування АСК або без антитромботичної терапії (BP 0,23 (0,1–0,63); P=0,002; рис. 3).

З іншого боку, як і очікувалося, не виявлено зниження частоти розвитку інсультів у пацієнтів, які лікувалися АСК, – у 12 (19,05 %) проти 7 (20,6 %) у хворих, які не приймали антитромботичної терапії (P=0,4). Крім того, застосування АКТ приводило до зниження частоти виникнення ККТ. Так, група прийому варфарину мала значні переваги щодо зниження частоти ККТ порівняно з групою застосування АСК – ККТ виникла відповідно у 8 (12,5 %) проти 20 (31,25 %) осіб (BP 0,39 (0,19–0,82); P=0,0001). Група прийому АСК при

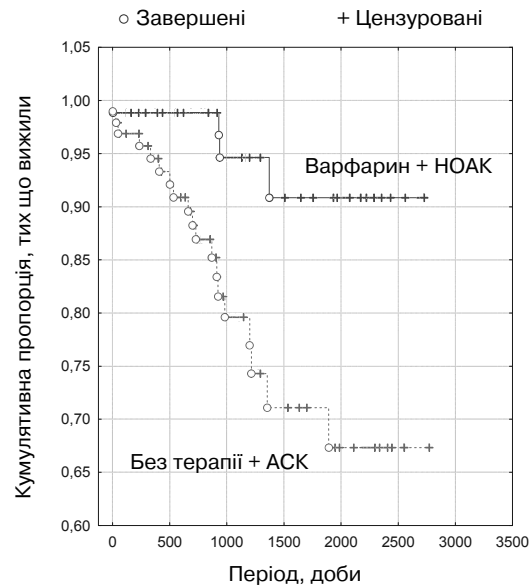


Рис. 3. Виникнення ішемічного інсульту в пацієнтів з кількістю балів за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , які приймали оральні антикоагулянти, порівняно з пацієнтами, які приймали ацетилсаліцилову кислоту або не отримували антитромботичної терапії.

порівнянні з групою без антитромботичної терапії не мала переваг щодо зниження ККТ, відзначено однакову частоту ККТ у групах – відповідно у 20 (31,75 %) проти 10 (29,4 %) осіб ($P=0,44$). Об'єднання груп застосування варфарину і НОАК мало переконливі переваги щодо зниження ККТ порівняно з групою АСК або без антитромботичної терапії – у 9 (10,34 %) проти 30 (31,25 %) осіб ($BP\ 0,33\ (0,17-0,66)$; $P=0,0001$).

Серед опитаних хворих аміодарон тривало застосовували 42 (15,9 %). Порівняно з тими, хто не приймав ААП або приймав інші ААП, у пацієнтів групи аміодарону спостерігали статистично значуще меншу частоту виникнення ККТ – у 1 (2,4 %) проти 43 (19,1 %) осіб (критерій Кокса 2,5; абсолютне зниження ризику 16,7 %; $BP\ 0,12\ (0,02-0,9)$; $P=0,012$).

При порівнянні застосування засобів для контролю ЧСС із засобами для контролю ритму серця виявлено статистично значуще зниження частоти виникнення ККТ у групі хворих, які приймали засоби контролю ритму і контролю ЧСС, – 4 (5,1 %) проти 20 (20,4 %) осіб у групі тільки контролю ЧСС (критерій Кокса 2,4; $BP\ 0,25\ (0,09-0,68)$; $P=0,018$). Основною комбінацією у групі контролю ритму та контролю ЧСС була комбінація аміодарону з β -адреноблокатором – у 25 (32 %) осіб. З іншого боку, ми не виявили статистично значущого зниження ризику виникнення ККТ у групі контролю ЧСС порівняно з пацієнтами без терапії ААП – відповідно у 20 (20,4 %) та 19 (20,9 %) осіб ($P=0,6$). При порівнянні групи контролю ритму (активні спроби збереження синусового ритму за допомогою ААП та абляції ($n=11$)) з групою застосування тільки засобів для контролю ЧСС виявили ККТ відповідно у 5 (6,17 %) і 21 (21,2 %) хворого ($BP\ 0,29\ (0,11-0,72)$; $P=0,001$; *рис. 4*).

Також встановлено тенденцію щодо зниження інсульту в групі пацієнтів, які приймали статини. Так, 59 (21,8 %) обстежених повідомляли про регулярне застосування статинів. У групі застосування статинів ішемічний інсульт виник у 3 (5,2 %) хворих, а без терапії статинами – у 24 (11,4 %) осіб (критерій Кокса 2,3; абсолютне зниження ризику 6,2 %; $BP\ 0,49\ (0,15-1,6)$; $P=0,05$). Проте в групі застосування статинів не виявлено зниження ризику ККТ: 7 (12,1 %) проти 38 (18,1 %) осіб ($BP\ 0,67\ (0,3-1,4)$; $P=0,1$). Слід зазначити, що лише 27 (10 %) опитаних приймали статини (аторвастатин, симвастатин або розувастатин) у дозі ≥ 20 мг.

При дослідженні впливу прихильності до лікування 127 (49,4 %) пацієнтів повідомили, що протягом року вони приймали препарати, призначені лікарем, весь час, 48 (18,7 %) – 90 % часу, 23 (8,9 %) – 75 % часу, 15 (5,9 %) – близько половини часу, а 44 (17,1 %) – менш ніж половину часу. Ми визначили, що серед 197 (77 %) пацієнтів, що приймали призначені лікарем препарати ≥ 75 % часу, 5 (2,54 %) померло через серцево-судинні причини протягом періоду спостереження; з іншого боку, серед 59 (23,05 %) хворих, які приймали ліки ≤ 50 % часу, серцево-судинна смерть виникла у 5 (8,5 %) осіб ($P=0,032$). Абсолютне зниження ризику для групи хворих, що приймали препарати ≥ 75 % часу, становило 5,96 % ($BP\ 0,3\ (0,12-0,74)$; *рис. 5*). З іншого боку, ми не виявили різниці між ступенем прихильності та виникненням ішемічного інсульту, оскільки у групі хворих, що приймали препарати ≥ 75 % часу, це ускладнення виникло у 19 (9,6 %), а в пацієнтів, що приймали препарати ≤ 50 % часу, – у 6 (10,2 %) осіб ($P=0,9$). На нашу думку, причиною цього була висока прихильність до АСК у першій групі хворих. За даними опитування, лише 73 (26,9 %) пацієнти були прихильні до рекомендацій щодо АКТ, тобто тривало приймали антикоагулянти, а у випадку прийому варфарину регулярно контролювали МНВ, яке при двох останніх вимірюваннях було в межах терапевтичного діапазону. В цій групі спостерігали зниження ризику як інсульту (критерій Кокса

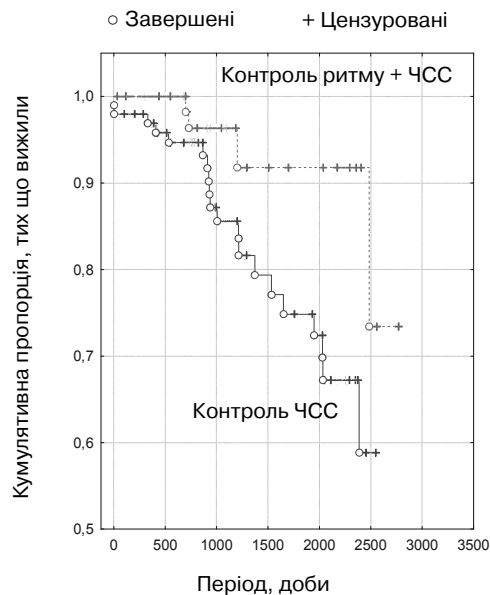


Рис. 4. Виникнення комбінованої кінцевої точки в групі контролю ритму серця порівняно з групою контролю ЧСС.

інструментальним методом, що пов'язано не тільки з її простотою, а і з можливістю прогнозувати зокрема й фатальні серцево-судинні події, що продемонстровано в цьому дослідженні. З іншого боку, хоча й не кожному, але багатьом пацієнтам з ФП перед відновленням синусового ритму проводять ЧЕКГ, і виявлення зниженої скоротливості ВЛП й інших ознак тромбоутворення є важливим кроком для виокремлення групи хворих, яким, без сумніву, потрібна подальша тривала АКТ, навіть при низькому ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. Відсутність статистично значущого взаємозв'язку між тромбом та інсультом обумовлена високою прихильністю до АКТ у пацієнтів з виявленими тромбами.

Хоча у шкалі CHA₂DS₂-VASc не передбачено виділення форми аритмії, але в нашому дослідженні продемонстровано, що пацієнти з пароксизмальною і персистентною формами мали статистично значуще менший ризик як інсульту, так і ККТ. Це певним чином збігається з даними метааналізу виникнення інсульту або системних емболій у базах пацієнтів ACTIVE-A та AVERROES за участю 6563 осіб, які лікувалися АСК. За результатами цього аналізу, щорічна частота виникнення інсульту в пацієнтів з пароксизмальною, персистентною та постійною формами становила 2,1; 3,0 та 4,2 % відповідно, з коригованим ВР 1,83 (P<0,001) – для постійної проти пароксизмальної форми і 1,44 (P=0,02) – для персистентної проти пароксизмальної форми. Причому в мультиваріантній моделі форма аритмії була другим після наявності інсульту або ТІА в анамнезі найсильнішим предиктором інсульту [19].

Наше дослідження ще раз підкреслює безумовну перевагу АКТ над терапією АСК або відсутністю АКТ, про що наголошується у європейських рекомендаціях щодо ведення пацієнтів з ФП 2016 р. [7]. Подібні результати висвітлено в метааналізі 29 рандомізованих досліджень, в яких у групі застосування варфарину відзначено зниження ризику інсульту на 64 % (49–74 %), а при порівнянні з антиагрегантною терапією – на 39 % (22–52 %) [5]. Ще в одному нещодавньому метааналізі застосування АКТ у хворих з неклапанною ФП статистично значуще знижувало ризик виникнення інсульту (ВР 0,557 (0,411–0,753); P<0,001) і периферичних емболій (ВР 0,581 (0,359–0,941); P=0,03) [22].

З іншого боку, інсульт та системні емболії не на першому місці серед причин смерті пацієнтів

з ФП. Наприклад, за даними RE-LY у структурі серцево-судинної смерті інсульти посіли 4-те місце і становили 7 %, поступаючись раптовій смерті (22,25 %), прогресуванню хронічної серцевої недостатності (15,1 %) та іншим невстановленим причинам (13,93 %) [12]. Крім того, в нашому дослідженні 53 (19,6 %) пацієнти мали III–IV ФК серцевої недостатності за NYHA. Отже, цілком логічним є зниження частоти виникнення ККТ у групі контролю ритму. І хоча в нашому дослідженні застосування ААП, передусім аміодарону, переконливо знижувало частоту виникнення ККТ, проте результати світових досліджень суперечливі. Так, в дослідженні за участю 122 465 хворих з уперше діагностованою ФП, серед яких 11 655 (9,5 %) осіб приймали аміодарон, некоригована кумулятивна частота смерті була вищою в групі аміодарону: 87 проти 73 на 1000 людино-років (P<0,001). Проте в мультиваріантному аналізі не виявлено статистично значущої різниці частоти виникнення смерті (ВР 1,01 (0,97–1,05); P=0,51), з огляду на це автори зробили висновок, що аміодарон не пов'язаний з ризиком виникнення смерті [18]. В іншому ретроспективному дослідженні застосування аміодарону у 403 (19,59 %) пацієнтів з ФП без структурних захворювань серця асоціювалося із загальною (ВР 2,4; P=0,012) і несерцевою (ВР 3,55; P=0,008) смертністю, проте не асоціювалося із серцевою смертністю [15]. У дослідженні ROCKET антиаритмічні засоби застосовував 1681 (11,8 %) хворий, із них аміодарон – 1144 (8 %), інші ААП – 537 (3,8 %). Пацієнти групи прийому аміодарону частіше мали персистентну ФП (64 проти 40 %) та серцеву недостатність (71 проти 41 %) порівняно з пацієнтами, які приймали інші ААП. Порівняно з групою без ААП ні аміодарон, ні інші ААП не асоціювалися з підвищеною смертністю. Автори дослідження зробили висновок, що лікування ААП не асоціювалося з підвищенням захворюваності та смертності в пацієнтів, які приймали АКТ, а ефект аміодарону на кінцеві точки в пацієнтів, що приймають ривароксабан, потребує подальших досліджень [16]. Таким чином, хоча концептуально утримання синусового ритму має знижувати частоту ускладнень, пов'язаних з ФП, проте в проведених дослідженнях терапія контролю ритму була помірно ефективною та відступала на другий план у зв'язку з побічними ефектами препаратів. На цей час очікуються результати принаймні одного дослідження, присвяченого вирішенню

питання, чи може контроль ритму вплинути на зниження частоти серцево-судинних ускладнень, пов'язаних із ФП [7].

Основні дослідження прихильності до терапії в пацієнтів з ФП спрямовані на вивчення АКТ. У представленому дослідженні 76,95 % хворих повідомляли про те, що протягом року вони приймали ліки, призначені лікарем, ≥ 75 % часу, що статистично значуще знизило рівень серцево-судинної смертності, проте не вплинуло на зниження ризику виникнення інсульту. Отже, отримані результати ще раз підкреслюють важливість прихильності саме до АКТ у пацієнтів з ФП–ТП. За даними одного із досліджень, присвячених прихильності до рекомендацій щодо АКТ у хворих з ФП, проведеного в популяції реєстру EORP-AF, 1602 (60,6 %) пацієнти дотримувалися рекомендацій АКТ, 458 (17,3 %) осіб отримували недостатню АКТ та 574 (21,7 %) – отримували її у надмірних дозах. За результатами дослідження, прихильність до рекомендацій щодо антитромботичної терапії асоціювалася з кращим результатом лікування. З іншого боку, загальна смертність та будь-які тромбоемболії збільшувалися на > 60 % при недостатньому лікуванні (BP 1,679 (1,202–2,347)) або при застосуванні надмірних доз препаратів (BP 1,622 (1,173–2,23)) [10].

Дисліпідемія відіграє важливу роль у патогенезі інсульту певної етіології. Хоча взаємозв'язок між дисліпідемією та атеротромботичними подіями, включаючи ішемічний інсульт і ТІА, є загальноновизнаним, проте асоціація між дисліпідемією та іншими типами інсульту залишається невизначеною [1]. Таким чином, переконливі дані стосовно того, чи може терапія статинами мати додаткові переваги для запобігання або поліпшення прогнозу кардіоемболічного інсульту в пацієнтів з ФП залишається відкритим через відсутність доказової бази. І ймовірно, що зниження ризику інсульту в нашому дослідженні пов'язане з впливом статинів на інсульт атеротромботичної етіології та більш високою прихильністю до АКТ серед цих хворих. Але можна звернути увагу на невеликі дослідження, результати яких свідчать про користь терапії статинами в пацієнтів з кардіоемболічним інсультом. Наприклад, у дослідженні за участю 98 хворих з ФП у пацієнтів, які застосовували статини, при ангіографічному дослідженні виявлено значно кращий колатеральний кровотік, ніж у тих, хто не приймав статини ($P=0,049$). На підставі отрима-

них результатів автори зробили висновок, що хоча в більшість досліджень застосування статинів не залучали хворих з кардіоемболічним інсультом, їх використання в пацієнтів з ФП може мати переваги щодо виникнення інсульту, пов'язаного з ФП [9]. В іншому ретроспективному обсерваційному дослідженні проаналізовано дані 535 хворих з першим кардіоемболічним інсультом протягом 22,2 міс. Загальна смертність становила 10 % наприкінці третього року спостереження. У хворих, які приймали статини, відзначено зниження смертності порівняно з пацієнтами без терапії статинами (BP 0,158 (0,037–0,68)), проте ця терапія не впливала на виникнення повторних інсультів [2].

Таким чином, помірний та виражений ФСК був пов'язаний з високим ризиком виникнення серцево-судинних подій незалежно від кількості балів за CHA₂DS₂-VASc. У хворих з кількістю балів за CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 застосування АКТ та прихильність до рекомендацій щодо АКТ приводили до статистично значущого зниження частоти виникнення як ішемічного інсульту, так і ККТ. Контроль ритму серця сприяв зниженню частоти виникнення ККТ у пацієнтів з ФП та ТП.

Література

1. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al., Authors/Task Force Members; Additional Contributor. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) +Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 27.– P. ehw272
2. Choi J., Seo W.K., Kang S.K. et al. Statins Improve Survival in Patients With Cardioembolic Stroke // Stroke.– 2014.– Vol. 45.– P. 1849–1852.
3. Clark C.B., Telles Garcia N.A., Hackett Renner C., Ryan S.M. Correlation of left atrial appendage ejection velocities with the CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc Scores // Echocardiography.– 2016.– Vol. 33 (8).– P. 1195–1201.
4. Cleophas T.J., Zwinderman A.J., Cleophas T.F., Cleophas E.P. Statistics applied to clinical trials.– 4th ed.– Springer Science, Business Media B.V., 2009.
5. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med.– 2007.– Vol. 146 (12).– P. 857–867.
6. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC Endorsed by the European Stroke Organisation (ESO) // Europace.– 2016.– P. pii: euw295.
7. Kirchhof P., Breithardt G., Camm A.J. et al. Improving outcomes in patients with atrial fibrillation: rationale and design of

- the Early treatment of Atrial fibrillation for Stroke prevention Trial // *Am. Heart J.* – 2013. – Vol. 166 (3). – P. 442–448.
8. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2015. – Vol. 28 (1). – P. 1–39.
9. Lee M.J., Bang O.Y., Kim S.J. et al. Role of Statin in Atrial Fibrillation-Related Stroke: An Angiographic Study for Collateral Flow // *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*. – 2014. – Vol. 37 (2). – P. 77–84. doi:10.1159/000356114.
10. Lip G.Y., Laroche C., Popescu M.I. et al. Improved outcomes with European Society of Cardiology guideline-adherent anti-thrombotic treatment in high-risk patients with atrial fibrillation: a report from the EORP-AF General Pilot Registry // *Europace*. – 2015. – Vol. 17 (12). – P. 1777–1786.
11. Lowe B.S., Kusunose K., Motoki H. et al. Prognostic significance of left atrial appendage «sludge» in patients with atrial fibrillation: a new transesophageal echocardiographic thromboembolic risk factor // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2014. – Vol. 27 (11). – P. 1176–1183.
12. Marijon E., Le Heuzey J.Y., Connolly S. et al. RE-LY Investigators. Causes of death and influencing factors in patients with atrial fibrillation: a competing-risk analysis from the randomized evaluation of long-term anticoagulant therapy study // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128 (20). – P. 2192–2201.
13. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.
14. Pagano M., Gauvreau K. Principles of biostatistics. – 2nd ed. – Belmont, CA: Brooks/Cole, 2000.
15. Qin D., Leef G., Alam M.B. et al. Mortality risk of long-term amiodarone therapy for atrial fibrillation patients without structural heart disease // *Cardiol. J.* – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 622–629.
16. Steinberg B.A., Hellkamp A.S., Lokhnygina Y. et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Use and outcomes of antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation receiving oral anticoagulation: results from the ROCKET AF trial // *Heart Rhythm*. – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 925–932.
17. Takashima S., Nakagawa K., Hirai T. et al. Transesophageal Echocardiographic Findings Are Independent and Relevant Predictors of Ischemic Stroke in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *J. Clin. Neurology*. – 2012. – Vol. 8 (3). – P. 170–176.
18. Ullal A.J., Than C.T., Fan J. et al. Amiodarone and risk of death in contemporary patients with atrial fibrillation: Findings from The Retrospective Evaluation and Assessment of Therapies in AF study // *Am. Heart J.* – 2015. – Vol. 170 (5). – P. 1033–1041.
19. Vanassche T., Lauw M.N., Eikelboom J.W. et al. Risk of ischaemic stroke according to pattern of atrial fibrillation: analysis of 6563 aspirin-treated patients in ACTIVE-A and AVERROES // *Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36 (5). – P. 281–287.
20. Willens H.J., Gómez-Marín O., Nelson K. et al. Correlation of CHADS₂ and CHA₂DS₂-VASc scores with transesophageal echocardiography risk factors for thromboembolism in a multiethnic United States population with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2013. – Vol. 26 (2). – P. 175–184.
21. Zabalgoitia M., Halperin J.L., Pearce L.A. et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 31 (7). – P. 1622–1626.
22. Zhang J.T., Chen K.P., Zhang S. Efficacy and safety of oral anticoagulants versus aspirin for patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Medicine (Baltimore)*. – 2015. – Vol. 94 (4). – P. e409.
23. Zhao Y., Ji L., Liu J. et al. Intensity of Left Atrial Spontaneous Echo Contrast as a Correlate for Stroke Risk Stratification in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation // *Sci Rep.* – 2016. – Vol. 6. – P. 27650. doi: 10.1038/srep27650

Надійшла 16.10.2016 р.

Предикторы возникновения сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сычѐв, А.А. Бородай, Э.С. Бородай

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

Цель работы – определить предикторы сердечно-сосудистых событий у пациентов с фибрилляцией (ФП) и трепетанием (ТП) предсердий неклапанного происхождения, а также оценить влияние медикаментозной терапии и приверженности к ней на снижение частоты возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Материал и методы. В проспективном обсервационном исследовании со средней продолжительностью наблюдения (38,7±2,4) мес принял участие 271 пациент. Первичной конечной точкой считали инсульт / транзиторная ишемическая атака (ТИА), а комбинированной конечной точкой (ККТ) – инсульт / ТИА, периферические тромбозы или смерть от любой причины.

Результаты. ККТ в течение наблюдения возникла у 46 (16,96 %) больных, инсульт – у 27 (9,96 %). В рамках мультивариантной модели феномен спонтанного контрастирования (ФСК) 3–4+ и количество баллов по CHA₂DS₂-VASc были независимыми предикторами возникновения как ишемического инсульта, так и ККТ (P<0,05). Независимыми предикторами инсульта были также постоянная форма ФП (P=0,049), III–IV класс по EHRAm, (P=0,027) и толщина межжелудочковой перегородки ≥ 1,7 см (P=0,003). У пациентов с CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 применение варфарина или новых пероральных антикоагулянтов по сравнению с использованием ацетилсалициловой кислоты статистически значимо снижало риск возникновения инсульта (относительный риск (ОР) 0,23 (95 % ДИ 0,1–0,63); P=0,002), а также ККТ (ОР 0,33 (95 % ДИ 0,17–0,66); P=0,0001). Приверженность к рекомендациям по антикоагулянтной терапии (АКТ) статистически значимо снижала риск как инсульта, так и ККТ (P<0,05). Отмечено снижение частоты возникновения ККТ в группе контроля ритма сердца по сравнению с группой только контроля частоты сокращений сердца: соответственно 5 (6,17 %) и 21 (21,2 %) случаев (ОР 0,29 (95 % ДИ 0,11–0,72); P=0,001).

Выводы. Умеренный и выраженный ФСК связан с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий независимо от количества баллов по CHA₂DS₂-VASc. У пациентов с количеством баллов по CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 АКТ и приверженность к рекомендациям по АКТ приводили к статистически значимому снижению частоты возникновения как ишемического инсульта, так и ККТ. Контроль ритма сердца ассоциировался со снижением частоты возникновения ККТ.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, ушко левого предсердия, инсульт, антикоагулянтная терапия, приверженность.

Predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychoy, A.O. Borodai, E.S. Borodai

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

The aim – to evaluate predictors of cardiovascular outcomes in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter, to evaluate influence of medical therapy and adherence to therapy on their reduction.

Material and methods. In prospective observational study with mean follow up of 38.7 ± 2.4 months we recruited 271 patients with atrial fibrillation and flutter. The primary endpoint was occurrence of ischemic stroke / TIA and the combined end point (CEP) was stroke / TIA, peripheral embolism or death of any cause.

Results. Among 271 patient 46 (16.96 %) reached CEP and among them 27 (9.96 %) experienced ischemic stroke/TIA. In multivariate model spontaneous echo contrast 3–4+ and CHA₂DS₂-VASc were independent predictors of ischemic stroke and CEP ($P < 0.05$ for both). Permanent AF, class EHRAm III–IV and diameter of interventricular septum ≥ 1.7 sm were also independently associated with stroke. In patients with CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 , anticoagulants usage was associated with significant reduction of stroke compared to aspirin or no drugs (hazard ratio (HR) 0,23 (95 % CI 0.1–0.63), $P=0.002$). On the other hand we haven't found any reduction of stroke in aspirin patients compared to no drugs. Moreover, anticoagulation was associated with reduction of CEP compared to aspirin or no drugs (HR 0.33 (95 % CI 0.17–0.66), $P=0.0001$). Adherence to recommendations for anticoagulation therapy was associated with reduction of stroke. There was reduction of CEP in the rhythm control group, comparing to rate control group (5 (6.17 %), vs 21 (21.2 %) appropriately, HR 0.29 (95 % CI 0.11–0.72), $P=0,001$).

Conclusions. In patient with CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 anticoagulation therapy and adherence to its recommendations was associated with significant reduction of ischemic stroke and CEP. Rhythm control was associated with reduction of CEP.

Key words: atrial fibrillation, left atrial appendage, stroke, anticoagulation therapy, adherence.

УДК 616.12-007.61+616.124.2]-073.48

Оцінювання функції лівих відділів серця методом спекл-трекінг ехокардіографії в пацієнтів з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня

О.Г. Несукай, Й.Й. Гіреш

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *гіпертонічна хвороба, гіпертрофія лівого шлуночка, ліве передсердя, деформація, швидкість деформації*

Поширеність гіпертонічної хвороби (ГХ) серед хвороб системи кровообігу в дорослих (віком 18 років і старших) в Україні становить 32,2 % (10,5 млн хворих) [6]. Важливим ускладненням та негативним предиктором прогнозу при ГХ є гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) [7]. За даними Фремінгемського дослідження, поширеність ГЛШ за ехокардіографічними критеріями в загальній популяції становить 16 %, серед чоловіків віком менше 30 років – 8 %, понад 70 років – до 33 %, у жінок – відповідно 5 і 49 %.

Ехокардіографія – основний метод виявлення ГЛШ, при цьому еволюція сучасних технологій візуалізації обумовила появу нових методів, таких як спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ), яка дозволяє візуалізувати деформацію і швидкість деформації міокарда, виявляти порушення систолічної та діастолічної функції серця [2, 3, 11]. Найбільш раннім маркером доклінічних порушень скоротливої функції та релаксації лівого шлуночка (ЛШ) вважають зміни поздовжньої деформації міокарда, які з трьох напрямків порушення руху міокарда виявляються першими і корелюють зі ступенем вираження ГЛШ [10, 14]. ГЛШ асоціюється з дилатацією лівого передсердя (ЛП), порушенням його резервуарної функції та зменшенням швидкості ранньої діастолічної деформації [3]. Однак існує недостатньо досліджень, присвячених комплексній оцінці методом СТЕ ремоделювання ЛШ та функції ЛП у хворих на ГХ з різним ступенем ГЛШ.

Мета роботи – дослідити особливості структурно-функціонального стану лівих відділів сер-

ця у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертрофією лівого шлуночка різного ступеня шляхом визначення змін поздовжньої, циркулярної й радіальної деформації міокарда лівого шлуночка та оцінювання скоротливої, резервуарної і кондуктної функції лівого передсердя.

Матеріал і методи

Обстежено 80 хворих (59 % жінок) на ГХ II стадії віком у середньому ($57,20 \pm 1,03$) року, що перебували на лікуванні та обстеженні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» у 2015–2016 рр. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії [6, 8].

Пацієнти проходили клінічно-лабораторне обстеження, підписували інформовану згоду. Усім хворим на ультразвуковому сканері Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Японія) виконано ехокардіографію у М- та В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, і проведено СТЕ. Визначали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцево-сistolічний (КСО) об'єми ЛШ, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Середню сумарну швидкість руху (ССШР) кільця мітрального клапана (МК) на бічній і перегородковій стінках ЛШ визначали з використанням режиму тканинної доплерографії, розраховували індекс об'єму ЛП.

Таблиця 1

Показники структурно-функціонального стану ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеня гіпертрофії ЛШ

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
ФВ ЛШ, %	62,3±0,7	62,3±0,8	63,1±0,8	60,5±0,9
ССШР кільця МК, см/с	9,81±0,31	9,15±0,20	8,99±0,33*	7,72±0,28** ^{ΔΔ} ^{°°}
E/A	1,15±0,05	0,77±0,03**	0,74±0,04**	0,84±0,10**
Em, см/с	13,2±0,6	9,71±0,51**	7,95±0,36** ^{ΔΔ}	7,09±0,57** ^{ΔΔ}
E/Em	5,85±0,27	6,22±0,30	7,47±0,48** ^Δ	8,43±0,80** ^Δ
Індекс об'єму ЛП, мл/м ²	26,1±0,9	29,7±1,6	33,4±0,8**	40,7±2,1** ^{ΔΔ} ^{°°}

Примітка. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 1-ї групи статистично значуща: * P<0,05; ** P<0,01. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 2-ї групи статистично значуща: ^Δ P<0,05; ^{ΔΔ} P<0,01. Різниця щодо величини показника в пацієнтів 3-ї групи статистично значуща: [°] P<0,05; ^{°°} P<0,01. Те саме в табл. 2, 3.

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

Для аналізу показників деформації та швидкості деформації використовували пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking за методиками, описаними нами раніше [4]. Визначали поздовжню глобальну систолічну деформацію (ПГСД) та її швидкість (ШПГСД), циркулярну глобальну систолічну деформацію (ЦГСД) та її швидкість (ШЦГСД), а також радіальну глобальну систолічну деформацію (РГСД) і її швидкість (ШРГСД) [12, 13]. Для оцінки діастолічної функції ЛШ визначали ранню діастолічну швидкість деформації ЛШ (РДШДЛШ), пізню діастолічну швидкість деформації ЛШ (ПДШДЛШ) [9, 15]. Розраховували відношення E/Em та E/РДШДЛШ для оцінки тиску наповнення ЛШ.

Аналіз деформації та швидкості деформації ЛП базувався на розрахунку ранньої діастолічної швидкості деформації ЛП (РШДЛП), пізньої діастолічної швидкості деформації ЛП (ПШДЛП) і систолічної деформації ЛП (СДЛП), загалом аналізували 12 сегментів ЛП: 6 сегментів з 2-камерної та 6 – з 4-камерної позицій при скануванні серця з апікального доступу [16–18]. За величиною показника РШДЛП оцінювали кондуктну функцію ЛП, ПШДЛП – скорочувальну (контрактильну) функцію ЛП, СДЛП – резервуарну функцію ЛП.

Масу міокарда (ММ) ЛШ розраховували за допомогою лінійних розмірів з використанням

формули Американського товариства з ехокардіографії з подальшим розрахунком індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) [12]. Критерієм наявності ГЛШ вважали ІММЛШ > 95 г/м² у жінок та > 115 г/м² у чоловіків [8].

Залежно від ступеня ГЛШ сформовано чотири групи: в 1-шу увійшло 20 хворих (70 % жінок) без ГЛШ віком у середньому (53,4±1,8) року; в 2-гу – 25 хворих (60 % жінок) з легкою ГЛШ (ІММЛШ 96–108 г/м² у жінок та 116–131 г/м² у чоловіків) віком у середньому (58,7±1,4) року; в 3-тю – 20 хворих (70 % жінок) з помірною ГЛШ (ІММЛШ 109–121 г/м² у жінок та 132–148 г/м² у чоловіків) віком у середньому (58,0±2,2) року, в 4-ту – 15 хворих (66 % чоловіків) з вираженою ГЛШ (ІММЛШ ≥ 122 г/м² у жінок та ≥ 149 г/м² у чоловіків) віком у середньому (60,6±2,2) року. В контрольну групу залучено 28 осіб (86 % чоловіків) віком у середньому (55,0±1,2) року без серцево-судинної патології.

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

Результати та їх обговорення

Порівняльний аналіз показників структурно-функціонального стану ЛШ показав, що хворі у групах статистично значуще не відрізнялися за величиною ФВ ЛШ (табл. 1). При цьому СССШР кільця МК була статистично значуще меншою в 3-й та 4-й групах порівняно з такою в 1-й групі в середньому на 8 та 21 % відповідно, також у 4-й групі статистично значуще меншою порів-

Таблиця 2

Показники деформації та швидкості деформації ЛШ у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеня гіпертрофії ЛШ

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
ПГСД, %	16,5±0,3	15,1±0,2**	15,1±0,3**	12,5±0,3**ΔΔ°°
ШПГСД, с ⁻¹	0,75±0,02	0,74±0,03	0,68±0,02*	0,61±0,02**ΔΔ°°
ЦГСД, %	18,3±0,6	16,8±0,7	16,1±0,8*	13,2±0,5**ΔΔ°°
ЩЦГСД, с ⁻¹	0,91±0,05	0,85±0,05	0,79±0,04*	0,69±0,03**ΔΔ°°
РГСД, %	44,8±2,1	42,0±2,1	40,1±2,0	37,5±4,5
ШРГСД, с ⁻¹	2,32±0,15	2,19±0,13	2,14±0,13	2,11±0,20
РДШДЛШ, с ⁻¹	1,09±0,05	0,80±0,05**	0,72±0,04**	0,60±0,02**ΔΔ°°
ПДШДЛШ, с ⁻¹	0,64±0,06	0,73±0,05	0,75±0,04	0,65±0,08
Е/РДШДЛШ	72,8±3,2	85,4±5,2*	89,7±6,9*	107,8±6,7**ΔΔ°°

няно з такою в 3-й групі в середньому на 14 %, що вказує на порушення систолічної функції ЛШ у пацієнтів з помірною та вираженою ГЛШ при незмінених величинах ФВ ЛШ.

При аналізі деформаційних процесів у міокарді ЛШ виявлено зміни поздовжньої та циркулярної складових деформації у хворих з різним ступенем ГЛШ за відсутності статистично значущих змін показників РГСД та ШРГСД (табл. 2). Так, середня величина ПГСД у 2-й групі була статистично значущою (на 8,3 %) меншою порівняно з такою в 1-й групі. Наявність вираженої ГЛШ асоціювалася з ще більш вираженим порушенням поздовжньої складової деформації міокарда, про що свідчать статистично значущо менші величини ПГСД у 4-й групі порівняно з такими в 3-й, 2-й та 1-й групах у середньому відповідно на 17, 17, та 24 %. Величини цих показників були зіставними в 1-й та контрольній групах.

Напрямок змін ШПГСД був схожим з таким для ПГСД. Не виявлено статистично значущої різниці показників між 1-ю та 2-ю групами. При цьому в 3-й групі ця величина була меншою в середньому на 9,3 % порівняно з такою в 1-й групі, а найбільш виражене зменшення величини ШПГСД реєстрували в 4-й групі – в середньому на 10, 17 та 18 % відповідно у 3-й, 2-й та 1-й групах.

Поряд з пригніченням поздовжньої складової деформації міокарда спостерігали статистично значущо зменшення величин ЦГСД та ЩЦГСД у 3-й групі порівняно з такими в 1-й групі в середньому відповідно на 12 та 13,2 %. Найбільш виражене зниження ЦГСД та ЩЦГСД спостерігали в 4-й групі порівняно з такими в інших групах. Так, величина ЦГСД у 4-й групі була статистично значущо меншою порівняно з такими в 3-й, 2-й та 1-й групах у середньому на 18, 21 та 28 %, а величина ЩЦГСД – відповідно

на 13, 19 та 24 %. Порушення циркулярної складової деформації у хворих з помірною та вираженою ГЛШ може свідчити про більш глибоке порушення скоротливої функції ЛШ порівняно з легкою ГЛШ.

Таким чином, при оцінці скоротливої функції ЛШ за допомогою СТЕ нами виявлено статистично значуще зниження ПГСД уже в групі легкої ГЛШ, яке поглиблювалося зі збільшенням ступеня ГЛШ. Також відзначено порушення циркулярної деформації у хворих з помірною та вираженою ГЛШ. Використання СТЕ для визначення деформації міокарда дозволяє виявити зміни геометрії скорочення на більш ранніх етапах ремоделювання ЛШ порівняно з загальноприйнятим визначенням ССШР кільця МК, що виявляє зміни на пізніших етапах структурно-функціональної перебудови ЛШ.

При оцінці трансмітрального кровотоку виявлено статистично значуще зменшення величини Е/А в 2-й, 3-й та 4-й групах порівняно з такою в 1-й групі в середньому відповідно на 33, 36 та 27 % (див. табл. 1). Зменшення різниці між 1-ю та 4-ю групами може бути обумовлене глибшим порушенням діастолічної функції ЛШ за рахунок підвищення тиску в ЛП та зміною співвідношення ранньої та пізньої швидкості діастолічного наповнення. Між різними ступенями ГЛШ у групах статистично значущої різниці не виявлено. При аналізі величини показника Е_m зареєстровано статистично значущо зменшення в 2-й, 3-й, 4-й групах порівняно з такою в 1-й групі в середньому відповідно на 26, 40 та 46 %. При цьому відсутність статистично значущої різниці між 3-ю та 4-ю групами може бути обумовлена визначенням показника Е_m у режимі тканинної доплерографії, яка має ряд обмежень, серед яких – велика залежність від кута між променем

Таблиця 3

Показники деформації та швидкості деформації лівого передсердя у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від ступеня гіпертрофії ЛШ

Показник	Величина показника ($M \pm m$) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
СДЛП, %	42,9±2,9	32,5±1,2**	29,5±1,6**	25,9±1,2** $\Delta\Delta^{\circ}$
РШДЛП, с ⁻¹	2,47±0,27	1,48±0,11**	1,30±0,11**	1,04±0,10** $\Delta\Delta^{\circ}$
ПШДЛП, с ⁻¹	2,07±0,24	1,77±0,10	1,67±0,11	1,38±0,19*

та напрямком руху МК, і це певною мірою обмежує їх використання.

Оцінка діастолічної функції методом STE не залежить від кута між променем та напрямком руху МК, і цим позитивно відрізняється від тканинної доплерографії. При аналізі показників РДШДЛШ виявлено статистично значуще зменшення величин деформації у 2-й, 3-й та 4-й групах порівняно з такою в 1-й групі в середньому відповідно на 26, 34 та 45 % (див. табл. 2). Також спостерігали статистично значуще зменшення величини показника швидкості деформації у 4-й групі порівняно з такою в 3-й групі в середньому на 16 %. Отримані результати свідчать, що STE – більш чутливий метод для виявлення та оцінки тяжкості діастолічної дисфункції порівняно із загальноприйнятими методами досліджень.

При оцінці тиску наповнення ЛШ виявлено більшу середню величину показника E/Em у 4-й групі порівняно з такими в 3-й, 2-й та 1-й групах відповідно в середньому на 11, 26 та 31 %, при цьому статистично значущу різницю зареєстровано при порівнянні 4-ї групи з 2-ю та 1-ю. При оцінці тиску наповнення ЛШ за визначенням показника E/РДШДЛШ статистично значуще зменшення його величини виявляли вже в 2-й групі порівняно з таким в 1-й групі в середньому на 16 %. Також спостерігали статистично значуще зменшення величини E/РДШДЛШ у 4-й групі порівняно з таким у 3-й групі в середньому на 17 %.

Таким чином, STE – чутливий метод виявлення та оцінки тиску наповнення ЛШ, за допомогою якого нами встановлено підвищений тиск наповнення ЛШ уже при легкій ГЛШ на відміну від тканинної доплерографії, за допомогою якої зміни виявляли на більш пізніх етапах. Також зареєстровано статистично значущу різницю між помірною та вираженою ГЛШ.

При аналізі структурно-функціонального стану ЛП у хворих 3-ї та 4-ї груп величина індексу об'єму ЛП виявилася статистично значуще більшою порівняно з такою в пацієнтів 1-ї групи, що

свідчить про несприятливий вплив ГЛШ на структурні зміни ЛП (див. табл. 1).

При оцінці резервуарної функції ЛП за допомогою STE виявлено її зниження вже у хворих з легкою гіпертрофією ЛШ, яке поглиблювалося зі збільшенням ГЛШ. Так, зафіксовано статистично значуще зменшення величини СДЛП у 2-й групі порівняно з такою в 1-й групі в середньому на 24 %, а в 4-й групі – порівняно з такою в 3-й групі в середньому на 12 % (табл. 3).

При аналізі кондуктної функції ЛП виявлено статистично значуще зменшення величини РШДЛП у 2-й, 3-й та 4-й групах порівняно з такою в 1-й групі в середньому відповідно на 40, 47 та 57 %. Також спостерігали статистично значуще зменшення величини РШДЛП у 4-й групі порівняно з такою в 3-й групі в середньому на 20 %. При оцінці скоротливої функції ЛП статистично значуще відрізнялися між собою тільки 1-ша та 4-та групи на 33 %.

Таким чином, при дослідженні характеристик ЛП за допомогою STE виявлено зниження резервуарної та кондуктної функції в пацієнтів уже з легкою ГЛШ, яка поглиблювалася зі збільшенням ГЛШ. Ці зміни ймовірно обумовлені підвищеним тиском наповнення ЛШ та наступною дилатацією ЛП, оскільки це дозволяє за механізмом Франка – Старлінга підтримувати достатній ударний об'єм ЛШ. А зниження скоротливої функції ЛП у 4-й групі порівняно з 1-ю групою ймовірно обумовлене виснаженням резервних можливостей ЛП.

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу при збереженій фракції викиду лівого шлуночка вже в групі з легкою гіпертрофією лівого шлуночка виявлялося порушення скоротливості функції у повздовжньому напрямку, яке поглиблювалося зі збільшенням ступеня гіпертрофії лівого шлуночка і було найбільшим у групі з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка.

2. Зменшення циркулярної складової деформації – глобальної циркулярної деформації та її швидкості – виявлено в групах з помірно та вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, що свідчить про глибше порушення скоротливої функції лівого шлуночка порівняно з пацієнтами з легкою гіпертрофією лівого шлуночка.

3. Спекл-трекінг ехокардіографія є методом раннього виявлення та оцінки тяжкості діастолічної дисфункції: статистично значуще підвищення тиску наповнення лівого шлуночка діагностовано вже при легкій гіпертрофії лівого шлуночка, при цьому за допомогою тканинної доплерографії зміни виявлялися при помірній та вираженій гіпертрофії лівого шлуночка. Зареєстровано статистично значуще зменшення показників ранньої діастолічної швидкості деформації лівого шлуночка в групах з легкою, помірно та вираженою гіпертрофією лівого шлуночка, швидкість деформації була найменшою в групі з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка.

4. У хворих з легкою гіпертрофією лівого шлуночка спостерігали порушення резервуарної та кондуктної функцій лівого передсердя, яке поглиблювалося в осіб з помірно та вираженою гіпертрофією лівого шлуночка. При цьому порушення скоротливої функції лівого передсердя відзначено тільки в пацієнтів з вираженою гіпертрофією лівого шлуночка.

Література

1. Бююль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб: ДиаСофт, 2002. – 608 с.
2. Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Новые возможности в оценке структурно-функционального состояния миокарда при гипертонической болезни // Здоров'я України. – 2013. – № 1. – С. 24–25.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Особливості структурно-функціонального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 5. – С. 44–49.
4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Спекл-трекінг ехокардіографія: нормативні значення і роль методу у вивченні систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С. 103–109.
5. Рекомендації з ехокардіографічної оцінки діастолічної функції лівого шлуночка. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії // Аритмологія. – 2013. – № 5. – С. 7–40.
6. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленко, М.І. Лутая, Ю.М. Сиренка, О.С. Сичова. – К.: Мопіон, 2016. – С. 59–63.
7. Aidietis A., Laucevicius A., Marinskas G. Hypertension and cardiac arrhythmias // Curr. Pharm. Des. – 2007. – Vol. 13. – P. 2545–2555.
8. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.
9. Flachskampf F.A., Biering-Sørensen T. et al. Cardiac Imaging to Evaluate Left Ventricular Diastolic Function // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1071–1093.
10. Goebel B., Gjesdal O., Kottke D. Regional and global myocardial function in patients with hypertensive heart disease: a two-dimensional ultrasound speckle tracking study // Circulation. – 2008. – Vol. 118. – P. 991–992.
11. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // Eur. J. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 7. – P. 79–108.
12. Lumens J., Prinzen F.W., Delhaas T. Longitudinal Strain «Think Globally, Track Locally» // J. Am. Coll. Cardiol. – 2015. – Vol. 8. – P. 1360–1363.
13. Marwick T.H., Leano R.L. et al. Myocardial Strain Measurement With 2-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 2. – P. 80–84.
14. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2008. – Vol. 21. – P. 1138–1144.
15. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
16. Park C.S., An G.H., Kim Y.W. et al. Evaluation of the Relationship between circadian blood pressure variation and left atrial function using strain imaging // J. Cardiovasc. Ultrasound. – 2011. – Vol. 19 (4). – P. 183–191.
17. To A.C.Y., Flamm S.D. Clinical utility of multimodality LA imaging // J. Am. Coll. Cardiol. – 2011. – Vol. 4. – P. 788–798.
18. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M. et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging. – 2012. – Vol. 13. – P. 973–984.

Надійшла 04.10.2016 р.

Оценка функции левых отделов сердца методом спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с гипертрофией левого желудочка разной степени

Е.Г. Несукай, И.И. Гиреш

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

Цель работы – исследовать особенности структурно-функционального состояния левых отделов сердца у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) различной степени при помощи определения изменений продольной, циркулярной и радиальной деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и оценки сократительной, резервуарной и кондуктивной функции левого предсердия (ЛП).

Материал и методы. Обследовано 80 пациентов (59 % женщин) с ГБ II стадии в возрасте в среднем (57,2±1,03) года. В зависимости от степени ГЛЖ были сформированы четыре группы: в 1-ю вошли 20 больных без ГЛЖ; во 2-ю – 25 больных с легкой ГЛЖ; в 3-ю – 20 больных с умеренной ГЛЖ, в 4-ю – 15 больных с выраженной ГЛЖ. Проводили эхокардиографию в М- и В-режимах, в режиме импульсно-волновой и тканевой доплерографии и спекл-трекинг эхокардиографию. Анализировали продольную (ПГСД) и циркулярную (ЦГСД) глобальную систолическую деформацию, их скорость – СПГСД, СЦГСД, раннюю (РДСДЛЖ) и позднюю диастолическую скорость деформации ЛЖ, раннюю и позднюю диастолическую скорость деформации ЛП, систолическую деформацию ЛП.

Результаты и обсуждение. Выявлены изменения продольной и циркулярной составляющих деформации у больных с ГЛЖ разной степени: уже в группе с легкой ГЛЖ выявлено статистически значимое снижение ПГСД и РДСДЛЖ, которое усугублялось с увеличением степени ГЛЖ. При умеренной ГЛЖ рядом с нарушением продольного сокращения отмечено статистически значимое уменьшение показателей ЦГСД и СЦГСД. В группе с выраженной ГЛЖ зарегистрированы наименьшие величины ПГСД, ЦГСД и СЦГСД по сравнению с таковыми в других группах. Отмечено нарушение резервуарной и кондуктивной функции ЛП уже в 1-й группе больных, что углублялось с увеличением ГЛЖ. В группе с выраженной ГЛЖ диагностировано нарушение сократительной функции ЛП.

Выводы. Применение спекл-трекинг эхокардиографии у пациентов с ГБ и ГЛЖ при сохраненной фракции выброса ЛЖ позволяет уже в группе с легкой ГЛЖ обнаруживать нарушение сократительной функции в продольном направлении, диастолическую дисфункцию (уменьшение РДСДЛЖ) и повышение давления наполнения ЛЖ. Эти нарушения углублялись по мере увеличения степени ГЛЖ и были наиболее выраженными в группе с выраженной ГЛЖ. В группе с легкой ГЛЖ наблюдали нарушение резервуарной и кондуктивной функции ЛП, которое углублялось в группах с умеренной и выраженной ГЛЖ. При этом нарушение сократительной функции ЛП отмечено только в группе с выраженной ГЛЖ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия левого желудочка, левое предсердие, деформация, скорость деформации.

Evaluation of left heart function in patients with different types of left ventricular hypertrophy by speckle-tracking echocardiography

E.G. Nesukay, Y.Y. Hires

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

The aim – to assess the structural and functional state of the left heart in patients with essential hypertension (EH) with different types of left ventricular hypertrophy (LVH).

Material and methods. The study involved 80 patients with essential hypertension (women – 59 %), average age 57.2±1.03 years. According to the type of LVH patients were divided into four groups. The 1st group consisted of 20 patients without LVH, the 2nd – 25 pts with mild LVH, the 3rd – 20 pts with moderate LVH, and the 4th – 15 pts with severe LVH. In all patients we performed echocardiography (Echo) and speckle-tracking Echo with analysis of longitudinal global systolic strain (LGSS), circumferential global systolic strain (CGSS) and their rates (LGSSR and CGSSR respectively), early and late diastolic strain rate (SR) of LV, early and late diastolic SR of left atrium (LA), LA systolic deformation.

Results and conclusion. In patients with different degrees of LVH we observed the following changes: in the second group with mild LVH a decrease of LGSS and early diastolic LV SR was found and these changes were more expressed in groups with moderate and severe LVH. Moderate LVH was characterized also by the significant decrease of LGSSR and CGSSR. In patients with severe LVH we recorded the lowest values of LGSS, CGSS and CGSSR, compared to those in other groups. Changes of reservoir and conduit LA function were found in hypertensive patients even without LVH, these changes became more pronounced with more severe LVH. In patients with severe LVH we observed also impairment of LA contractile function.

Conclusions. Application of speckle-tracking echocardiography in hypertension pts with LVH and preserved EF allows to reveal changes of longitudinal function, diastolic dysfunction, increase of LV filling pressure already at stage of mild LVH. These changes were most significant in group of severe LVH. Changes of reservoir and conduit LA function increased along with more severe LVH. Contractile LA dysfunction was marked only in group with severe LVH.

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

УДК 616.12-005.4-07

Скрининг ишемии миокарда методом оценки фазы реполяризации

Д.Д. Дячук¹, А.Н. Кравченко¹, Л.С. Файнзильберг², С.С. Станиславская¹,
З.А. Корчинская², К.Б. Ориховская², В.С. Пасько¹, К.А. Михалев¹

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

² Международный научно-учебный центр информационных технологий и систем НАН Украины
и МОН Украины, Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика, скрининг, электрокардиография, ишемия миокарда, информационные технологии

Болезни сердечно-сосудистой системы по-прежнему лидируют в структуре заболеваемости, оставаясь главной причиной смертности и инвалидности работоспособного населения в развитых странах. По данным European Heart Journal (2016), в 53 странах Европы ежегодно от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умирают более 4 млн человек, что превышает смертность от всех злокачественных новообразований вместе взятых [16]. Только за один год в США экономические потери от инвалидности и преждевременной смерти больных с ССЗ составляют более 160 млрд долларов [11].

В Украине в структуре смертности ССЗ составляют 65–68 %, и этот показатель – один из наиболее высоких в мире [3]. Приблизительно в половине случаев госпитализация по поводу инфаркта миокарда является первым контактом больного с кардиологом. Около четверти умерших от ССЗ составляют лица в возрасте до 65 лет [10, 15].

Одной из общепризнанных проблем повышения эффективности профилактики ишемической болезни сердца (ИБС) является поиск путей ранней диагностики ишемических изменений в миокарде. Оптимизация существующих и разработка новых скрининговых методов для оценки состояния сердца является важной научной и практической задачей [1].

Традиционные неинвазивные клинко-функциональные методы, используемые для диагностики ишемии миокарда, базируются на клинических признаках и методе стандартного анализа электрокардиограммы (смещении сегмента ST) в покое и при функциональных пробах. Раннее выявление ишемии миокарда с помощью электрокардиографии (ЭКГ) покоя в 12 отведениях или длительного мониторингирования электрокардиограммы у лиц в возрасте старше 40 лет без симптомов ИБС, с нетипичными болями в грудной клетке или со стабильной стенокардией низкого функционального класса снижает риск возникновения больших сердечно-сосудистых событий.

Однако чувствительность рутинной ЭКГ невысока, а стоимость при условии проведения массового обследования достаточно большая. Целесообразность проведения ЭКГ-скрининга ИБС с точки зрения соотношения стоимость/эффективность интенсивно обсуждается [12].

Получены данные об информативности для диагностики ишемии и нарушений электрических свойств миокарда при ИБС метода ЭКГ высокого разрешения, позволяющего регистрировать параметры электрической активности миокарда, недоступные для обычной ЭКГ [14]. С прогнозом при ИБС, в определенной степени, ассоциируются параметры эхокардиографии,

отражающие систолическую и диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ).

Развитие компьютерных технологий и современных методов цифровой обработки данных привело к появлению новых диагностических компьютерных ЭКГ-систем. Среди них метод дисперсионного картирования электрокардиограммы с помощью прибора «Кардиовизор» (Россия). Метод базируется на оценке существующих в норме и патологии низкоамплитудных (10–30 мкВ) колебаний (дисперсий) сигнала от цикла к циклу, которые можно выявить на всем протяжении предсердно-желудочкового комплекса и затем использовать для оценки электрофизиологического состояния миокарда [6].

Среди новых подходов – исследование альтернации зубца Т, использование которого обусловлено значимой ролью данного феномена в оценке реполяризационных нарушений и применении его в качестве прогностического маркера при изучении аритмий [5]. Феномен альтернации зубца Т характеризуется чередованием изменений его морфологии, амплитуды или полярности от цикла к циклу. Исследования показали, что в основе данных изменений лежат различные электрофизиологические изменения миокарда: удлинение потенциала действия, снижение уровня плато и замедление реполяризации фазы 3 потенциала действия.

Гетерогенность реполяризации может отражаться не только в увеличении показателей дисперсии временных областей, но и дисперсии амплитудных реполяризационных показателей, в частности волны Т. Зубец Т отражает реполяризацию желудочков, реполяризация эпикарда совпадает с пиком зубца Т. Вторая часть зубца Т соответствует относительному рефрактерному периоду (или уязвимому периоду). Зубец Т свидетельствует об окончании фазы желудочковой реполяризации.

У здоровых лиц зубец Т является асимметричным с медленным подъемом и быстрым спуском. При ССЗ зубец Т имеет тенденцию к симметричности. Эта симметричность объясняется повышением дисперсии региональной реполяризации сердечной мышцы. Оценка асимметрии зубца Т является важным диагностическим критерием ишемии миокарда [9].

Несмотря на то, что клиническая ценность анализа симметрии волны Т была продемонстрирована еще в работе Э. Халфена [9], в кото-

рой показано, что при ишемии миокарда происходит симметризация зубца Т, до сих пор отсутствовали цифровые электрокардиографы, в которых бы использовался такой показатель.

Одна из перспективных технологий – фазаграфия. Главная особенность данного метода – возможность обработки ЭКГ-сигнала $z(t)$ на фазовой плоскости с координатами $z(t)$, $\dot{z}(t)$, где $\dot{z}(t)$ – скорость изменения сигнала, несущего информацию об электрической активности сердца [7, 13]. Это принципиальное отличие фазаграфии от других известных подходов, основанных на отображении сигнала в так называемом псевдофазовом пространстве с координатами $z(t)$, $z(t-\tau)$, где τ – задержка во времени. Именно такое отличие позволило расширить систему диагностических ЭКГ-признаков, основанных на оценке скоростных характеристик процесса, в том числе оценивать параметр β_T , характеризующий симметрию зубца Т, который отражает период ранней реполяризации.

Цель работы – оценить функциональные возможности технологии фазаграфии для выявления ишемии миокарда при диспансеризации населения.

Материал и методы

Обследовано 590 амбулаторных пациентов, которые находятся на медицинском обеспечении в ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД и подлежат ежегодной диспансеризации. Из них 410 женщин и 180 мужчин. В возрасте до 30 лет было 85 лиц, 31–60 лет – 423, 82 – больше 61 года.

Исследование проводили во время планового комплексного медицинского обследования сотрудников, все они находились на рабочих местах в день осмотра. Перечень обследования включал забор анализа крови (общий анализ, глюкоза и биохимическое исследование крови), общий анализ мочи, осмотр участкового терапевта и врачей-специалистов, ЭКГ-исследование, фазаграфию, при необходимости проводили дополнительные исследования (эхокардиографию, доплеровское исследование сосудов и др.).

После получения результатов обследования подводили итоги диспансеризации, устанавливали группу здоровья каждого пациента, а при

наличии патологии выставляли заключительный диагноз и определяли мероприятия по дальнейшему наблюдению и оздоровлению. Все данные вносили в амбулаторные карты пациентов, которые в последующем анализировали и оценивали.

Всем пациентам перед началом обследования выполняли фазаграфию на серийном аппарате «Фазаграф» (Украина). Исследование проводили в состоянии покоя с помощью специального сенсора с пальцевыми электродами, регистрируя электрокардиограмму в первом стандартном отведении с последующей обработкой сигнала.

Программно-технический комплекс «Фазаграф» разработан в Международном научно-учебном центре информационных технологий и систем НАН Украины и МОН Украины и выпускается серийно [4, 7]. Комплекс «Фазаграф» впервые предоставил возможность надежно определять значения β_T по электрокардиограммам, что подтверждено ранее проведенными клиническими исследованиями и модельными экспериментами [2, 8].

Метод фазаграфии позволяет одновременно оценивать амплитудные и скоростные параметры элементов электрокардиограммы. В качестве интегрального показателя наличия ишемических изменений оценивали (в условных единицах) показатель β_T , характеризующий симметрию участка реполяризации (волны Т).

Учитывая результаты ранее проведенных исследований, как клинических, так и экспериментальных, показатель β_T меньше 0,7 принима-

ли как вариант нормы, а значение β_T свыше 1,05 рассматривали как патологический результат. Определяли также среднее квадратичное отклонение симметрии зубца Т, смещение сегмента ST, продолжительность зубца Т, продолжительность и глубину зубца Q, продолжительность комплекса QRS, соотношение площади Т/R, частоту сокращений сердца (ЧСС), а также стандартные статистические и спектральные показатели variability ритма сердца [8].

В последующем проведен сравнительный анализ данных, полученных при комплексном медицинском обследовании, оценивали заключения стандартного ЭКГ-исследования в 12 отведениях и сравнивали с результатами, полученными методом фазаграфии, прежде всего относительно наличия ишемических изменений в миокарде. Результаты обрабатывали с помощью программы Excel и пакета статистического анализа SPSS Statistics 21.

Результаты

У обследованных лиц ($n=590$) среднее значение показателя β_T соответствовало $0,858 \pm 0,167$ и находилось в диапазоне значений от 0,429 до 1,76. Распределение показателя β_T отображено на рис. 1. При этом 63 пациента имели показатель $\beta_T > 1,05$, а у 18 лиц отмечен плоский зубец Т, что позволило отнести 81 (14 %) пациента в группу с вероятным наличием ишемических изменений в миокарде.

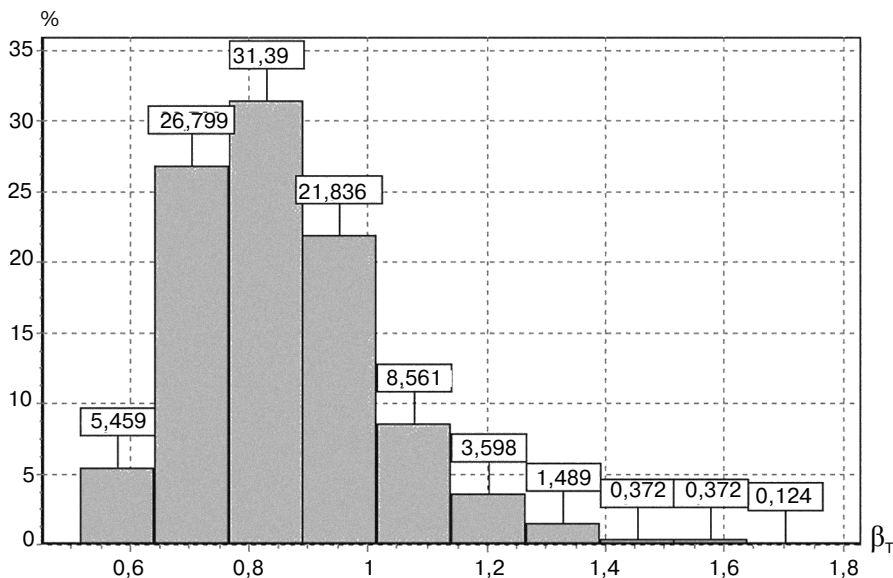


Рис. 1. Гистограмма распределения значений симметрии зубца Т (показателя β_T).

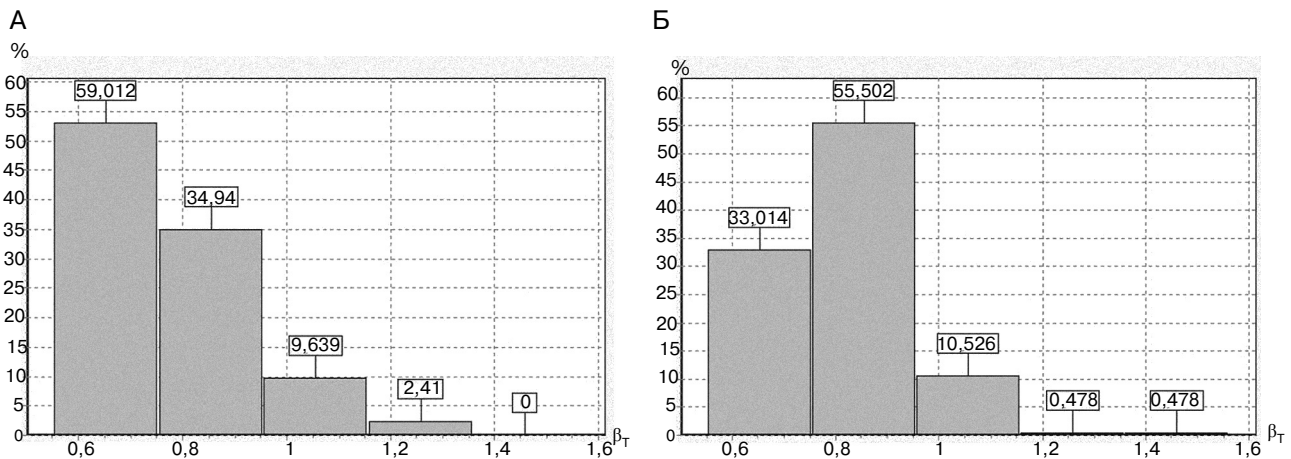


Рис. 2. Гендерные различия показателя β_T в возрастной группе меньше 40 лет: А – мужчины (n=84), Б – женщины (n=209).

Обнаружены статистически значимые ($P < 0,01$) различия показателя β_T у мужчин и женщин в возрастной группе меньше 40 лет (рис. 2). В частности, в данной возрастной группе значения $\beta_T < 0,75$ отмечены у (53,0±5,5) % мужчин и у (33,0±3,3) % женщин, значения показателя β_T в диапазоне 0,75–0,95 регистрировали соответственно у (34,9±5,2) и (55,5±3,4) %.

Также выявлена статистически значимая корреляционная связь ($r \approx 0,325$; $n=576$; $P < 0,01$) показателя β_T с возрастом пациента, которая описывается линейным уравнением регрессии:

$$\beta_T = 0,004092 \cdot \text{Возраст} + 0,6804.$$

Таким образом, в возрасте 20 лет среднее значение показателя β_T равно 0,78, а к 60 годам увеличивается до 0,93, что согласуется с известными данными об увеличении заболеваемости ИБС у лиц старших возрастных групп.

Установлена также тесная корреляционная связь ($r \approx 0,8$; $n=576$; $P < 0,01$) показателей β_T и смещения сегмента ST – δ_{ST} (рис. 3), которая описывается линейным уравнением регрессии:

$$\beta_T = -4,454 \delta_{ST} + 0,7724.$$

Таким образом, значения показателя симметрии зубца Т (β_T) увеличиваются по мере нарастания депрессии сегмента ST и приближения показателя δ_{ST} к пороговому значению 0,1 мВ.

Установлено, что значения показателя β_T статистически значимо не зависят от ЧСС, а значит, этот показатель не нуждается в нормировании по ЧСС.

В наших предыдущих исследованиях при выполнении экспериментов на животных в условиях искусственной ишемии [7] установлено, что показатель β_T почти в 5 раз чувствительнее к

нарастанию ишемии миокарда, чем показатель δ_{ST} : увеличение показателя β_T более чем на 25 % наблюдалось уже в первые 20 с после начала искусственной ишемии, тогда как изменения традиционного показателя δ_{ST} не превышали 4 %.

Кроме того, полученные ранее результаты исследований свидетельствуют о возможности использования метода фазаграфии, в частности анализа симметрии зубца Т, в качестве маркера ишемических изменений в миокарде [4].

Проведенный нами скрининг 590 пациентов с помощью метода фазаграфии позволил в зависимости от значения показателя β_T разделить их на три группы: первая группа (n=103) – «здоровые» с показателем β_T до 0,7; вторая группа (n=424) – «пограничные состояния или группа

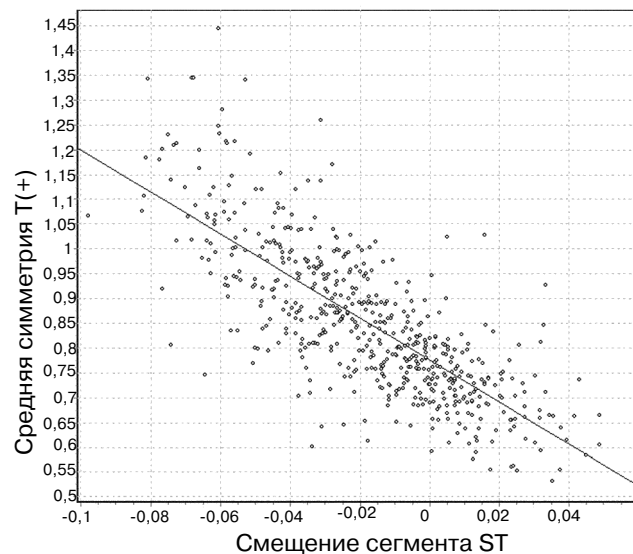


Рис. 3. Корреляционная связь показателей β_T и δ_{ST}

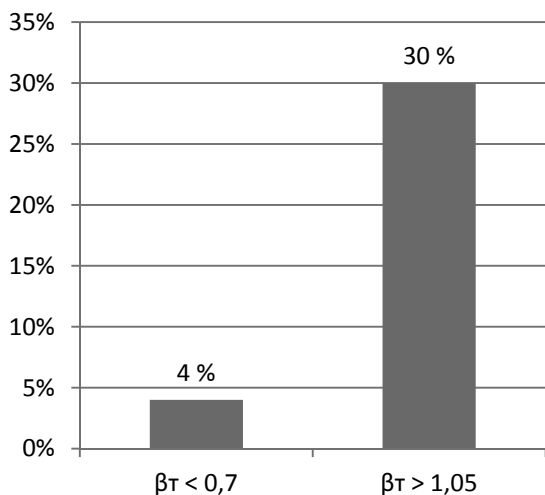


Рис. 4. Частота виявлення ІБС в залежності від значення показателя β_T ($P < 0,001$).

предболезни», у яких показатель β_T знаходився в діапазоні 0,7–1,05; третя група (n=63) – «патологія» з показателем β_T вище 1,05.

На початковому етапі дослідження провели вивчення медичних карт амбулаторного пацієнта в двох полярних групах – «здорові» і «патологія». Сравнительний аналіз даних медичних карт виявив статистично значимі відмінності між групами пацієнтів з показателем $\beta_T < 0,7$ і $\beta_T > 1,05$.

Так, діагноз ІБС зустрічався в медичних картах статистично значимо частіше у пацієнтів з показателем $\beta_T > 1,05$ ($P < 0,001$; рис. 4). По итогам углубленного осмотра пациентов, у которых отмечалось значение β_T больше 1, установлено, что практически все они относились к третьей группе здоровья и находились на динамическом наблюдении у кардиолога, как правило, по поводу артериальной гипертензии и/или ИБС.

Статистично значимими були відмінності між групами по рівню систолического артеріального тиску ($P < 0,02$), по рівню діастолічного артеріального тиску статистично значимих відмінностей не виявлено.

Проведений аналіз висновків ЕКГ спокою в 12 відведеннях, виконаних в час углибленого медичного огляду в відділенні функціональної діагностики, також виявив статистично значимі відмінності між групами. В групі з показателем $\beta_T > 1,05$ в висновках лікарів функціональної діагностики значно частіше зафіксовані зміни зубця Т, які розподілені як дифузні і виражені дифузні зміни в міокарді по порівнянню з групою показателем $\beta_T < 0,7$ ($P < 0,006$), де переважали висновки про наявність помірних змін в міокарді (рис. 5).

На стандартній електрокардіограмі, крім більш виражених змін кінцевої частини желудочкового комплексу, у пацієнтів з патологічним значенням показателя β_T значно частіше відзначені і інші ЕКГ-відхилення від норми. Серед них різні порушення серцевого ритму (синусова тахікардія, екстрасистолія), порушення внутрішньожелудочкової провідності, ЕКГ-ознаки навантаження ЛЖ, наявність гіпертрофії ЛЖ і інші зміни, свідчать про метаболічні порушення в міокарді.

Таким чином, результати клінічного обстеження пацієнтів і дані, отримані при використанні стандартної електрокардіограми, добре узгоджуються з результатами, отриманими методом фазаграфії і свідчать про можливість використання показателя β_T , що характеризує симетрію зубця Т, як діагностичного маркера

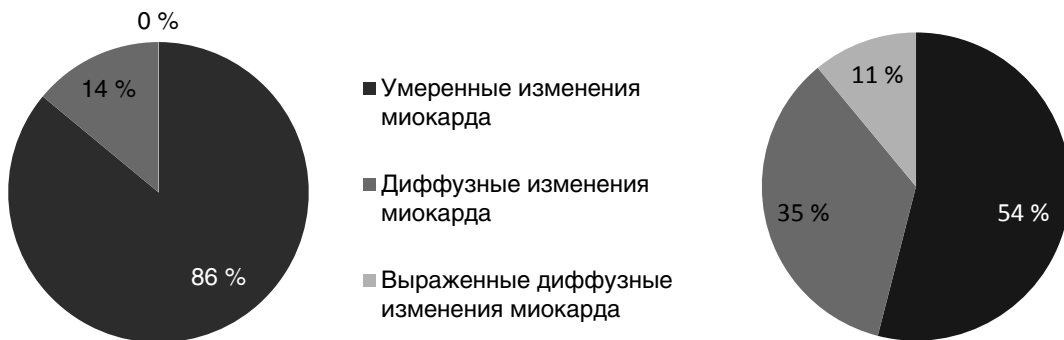


Рис. 5. Структура ЕКГ-висновків щодо змін зубця Т в групах пацієнтів в залежності від значення показателя симетрії зубця Т: А - $\beta_T < 0,7$; Б - $\beta_T > 1,05$ ($P < 0,006$).

нарушения реполяризации и наличия ишемии миокарда.

В пользу этого свидетельствуют и данные о том, что в группе пациентов, у которых наблюдались патологические изменения показателя симметрии зубца Т ($\beta_T > 1,05$), значения таких общепризнанных факторов риска ИБС, как возраст, уровень систолического артериального давления и общего холестерина, были статистически значимо выше, чем в группе со значениями $\beta_T < 0,7$ (рис. 6).

Обсуждение

Сегодня не вызывает сомнений, что основной путь по снижению показателей заболеваемости и смертности от ССЗ лежит в области профилактической медицины. Еще в 2004 г. Американская комиссия по задачам профилактических служб высказалась против ЭКГ-скрининга у лиц с низким риском ССЗ. Также было обозначено отсутствие достаточного количества данных для рекомендации скрининга даже у лиц с более высоким уровнем риска. Это обусловлено оценкой соотношения стоимость/эффективность.

С другой стороны, в консенсусе ряда рабочих групп Европейского общества кардиологов с участием кардиологов и представителей других врачебных специальностей из различных европейских стран отмечено, что скрининговая оценка сердечно-сосудистой системы с включением ЭКГ в 12 отведениях целесообразна, учитывая успешный опыт выявления гипертро-

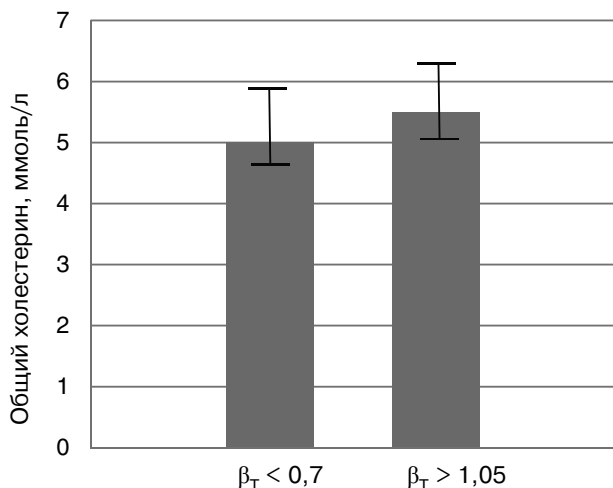


Рис. 6. Уровень общего холестерина в группах пациентов в зависимости от значения показателя симметрии зубца Т ($P=0,042$).

фической кардиомиопатии и профилактики фатальных случаев. Кроме того, такое обследование позволяет выявить другие потенциально фатальные ССЗ, которые преимущественно проявляются изменениями на электрокардиограмме.

Ключевой вопрос заключается в отсутствии клинических исследований, посвященных изучению вопроса о том, способствует ли ЭКГ-скрининг предотвращению острых форм ИБС и других осложнений, а также увеличению продолжительность жизни. Проведение исследований, которые смогут показать, что определенные изменения на электрокардиограмме прогнозируют повышенный риск ССЗ, является крайне необходимым.

Новые подходы, удобные, доступные и надежные средства, позволяющие выявлять начальные признаки отклонений в работе сердца, обеспечивающие постоянный контроль за состоянием пациента, не только в медицинских учреждениях, но и в домашних условиях, могут быть тем инструментом, который качественно улучшит информированность врача и пациента, и будет способствовать своевременному лечению и сохранению жизни.

Представленные в данной работе данные свидетельствуют, что использование фазографии, нового подхода в оценке наличия ишемических изменений в миокарде при проведении массовых обследований населения, дает обнадеживающие результаты. Простота и удобство проведения исследования, незначительные затраты времени (не более 3 мин), автоматизированная обработка результатов и возможность выполнения обследования средним медицинским персоналом (а при обучении и самим пациентом) открывают перспективы широкого использования данного метода в клинической практике.

Значимость симметрии волны Т в диагностике ишемии миокарда, которая была продемонстрирована Э. Халфеным и соавторами еще в 1980-е годы, продолжает уточняться и сегодня [4]. Признано, что она отражает степень неоднородности реполяризации желудочков, а различие в форме волны Т между здоровыми и больными ИБС с электрофизиологической точки зрения может быть объяснено увеличением электрической негомогенности реполяризации у больных ИБС, что предполагает наличие ишемии.

Ранее проведенные нами исследования и полученные теперь данные подтверждают возможность использования в клинической практике показателя β_T , характеризующего симметрию участка реполяризации (волны T), в качестве одного из маркеров ишемических изменений.

Результаты настоящего исследования показали, что определение симметричности волны T методом фазаграфии является эффективным диагностическим критерием наличия ишемии при проведении массовых обследований населения. У большинства больных с ИБС симметричность волны T оказалась выше, чем у лиц без клинических признаков ишемических изменений в миокарде.

Важно отметить, что метод фазаграфии вполне применим и при анализе одноканальной ЭКГ, а комплекс «Фазаграф» впервые предоставляет такую возможность и позволяет надежно определять значения β_T по электрокардиограммам. Применение простого и относительно дешевого метода, который выполнял бы функции своего рода «сортировщика», является экономически оправданным.

Наш опыт показал, что предлагаемая информационная технология хорошо воспринята врачами, средним медицинским персоналом и самими пациентами, довольно быстро освоена на практике, а полученные результаты коррелируют с данными, полученными при обследовании традиционными методами.

В статье приведены первые результаты использования метода фазаграфии при проведении диспансеризации населения в клинической практике, а также убедительные данные о его высокой диагностической значимости. Эта работа продолжается, накапливается все больше информации о том, насколько такой подход может быть использован в качестве самостоятельного и сможет ли он заменить стандартную ЭКГ покоя. Кроме того, изучают эффективность фазаграфии по выявлению ишемии миокарда при проведении нагрузочных проб в качестве метода контроля эффективности действия различных лекарственных препаратов и др. Продолжение таких исследований позволит в дальнейшем получить дополнительную информацию и уточнить возможности использования метода фазаграфии в медицинской практике.

Выводы

1. Определение симметричности волны T в фазовом пространстве является эффективным диагностическим критерием наличия ишемии.

2. Метод фазаграфии при помощи комплекса «Фазаграф» позволяет надежно определять симметричность волны T (показатель β_T) по электрокардиограммам.

3. У подавляющего большинства больных ишемической болезнью сердца показатель симметричности волны T статистически значимо превышал таковой у лиц без клинических признаков ишемических изменений в миокарде.

4. Метод фазаграфии позволяет расширить возможности одноканальной электрокардиографии и может быть рекомендован для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы при скрининговых обследованиях населения.

Литература

1. Гоженко А., Кульбіда М., Кочет О. Профілактична стратегія медичної науки – шлях до підвищення ефективності охорони здоров'я // Вісник НАН України. – 2011. – № 12. – С. 64–69.
2. Гриценко В.И., Файнзильберг Л.С. Информационная технология Фазаграф для интегральной оценки состояния сердечно-сосудистой системы по фазовому портрету электрокардиограммы // Врач и информационные технологии. – 2013. – № 3. – С. 52–63.
3. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 279 с.
4. Коваленко В.Н., Чайковский И.А., Файнзильберг Л.С. и др. Диагностическая ценность электрокардиографии в фазовом пространстве для скрининга ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 6. – С. 13–19.
5. Окишеева Е.А. Оценка информативности новых неинвазивных методов стратификации риска внезапной сердечной смерти (турбулентность сердечного ритма и альтернатива зубца T) у больных, перенесших инфаркт миокарда: Автореф. дис. ...к. мед. н. – М., 2011.
6. Рябыкина Г.В. и др. ЭКГ-анализатор КардиоВизор-06с: новые возможности выявления ишемии миокарда при скрининговых обследованиях и перспективы использования в функциональной диагностике // Журн. фіз. досл. – 2003. – № 2.
7. Файнзильберг Л.С. Компьютерная диагностика по фазовому портрету электрокардиограммы. – К.: Освіта України, 2013. – 191 с.
8. Файнзильберг Л.С. Фазаграф – эффективная информационная технология обработки ЭКГ в задаче скрининга ишемической болезни сердца // Клиническая информатика и телемедицина. – 2010. – Т. 6. – Вып. 7. – С. 22–30.
9. Халфен Э.Ш., Сулковская Л.С. Клиническое значение исследования скоростных показателей зубца T ЭКГ // Кардиология. – 1986. – № 6. – С. 60–62.
10. Basso C., Corrado D., Thiene G. Prevention of sudden cardiac death in the young and in athletes: dream or reality? // Cardiovascular Pathology. – 2010. – N 19 (4). – P. 207–217.
11. Cassar A., Holmes D.R., Rihal C.S., Gersh B.J. Chronic coro-

nary artery disease: diagnosis and management // Mayo Clin. Proc.– 2009.– N 84 (2).– P. 1130–1146.

12. Connolly D.C., Elveback L.R., Oxman H.A. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota: Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris // Mayo. Clin. Proc.– 1984.– N 59.– P. 247–250.

13. Fainzilberg L.S. ECG Averaging based on Hausdorff Metric // Intern. J. Biomagnetism.– 2003.– N 5 (1).– P. 236–237.

14. Perc M. Nonlinear time series analysis of the human electro-

cardiogram // Eur. J. Physics.– 2005.– N 26.– P. 757–768.

15. Thaulow E., Erikssen J., Sandvik L. et al. Initial clinical presentation of cardiac disease in asymptomatic men with silent myocardial ischemia and angiographically documented coronary artery disease (the Oslo Ischemia Study) // Amer. J. Cardioljgy.– 1993.– N 72.– P. 629–633.

16. Townsend N. et al. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 // Eur. Heart J.– 2016.– doi:10.1093/eurheartj/ehw334.

Надійшла 8.09.2016 р.

Скринінг ішемії міокарда методом оцінки фази реполяризації

Д.Д. Дячук¹, А.М. Кравченко¹, Л.С. Файнзільберг², С.С. Станіславська¹, З.А. Корчинська², К.Б. Оріховська², В.С. Пасько¹, К.О. Міхалєв¹

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

² Міжнародний науково-навчальний центр інформаційних технологій та систем НАН і МОН України, Київ

Мета роботи – оцінити функціональні можливості методу фазаграфії для виявлення ішемії міокарда при диспансеризації населення.

Матеріал і методи. Обстежено 590 осіб, яким проводили щорічний плановий медичний огляд (410 жінок і 180 чоловіків). Віком менше до 30 років було 85 осіб, 31–60 років – 423, понад 61 року – 82. Усім пацієнтам перед початком обстеження виконували фазаграфію. Дослідження проводили в стані спокою за допомогою спеціального сенсора, який реєструє електрокардіограму першого стандартного відведення з подальшою обробкою сигналу.

Результати. Встановлено, що діагностичний тест, побудований на вимірюванні параметра симетрії зубця Т одноканальної ЕКГ, з високою вірогідністю дозволяє виявляти пацієнтів з ішемічною хворобою серця. У більшості пацієнтів з ішемічною хворобою серця показник симетрії хвилі Т показник β_T був статистично значуще вищим, ніж в осіб, які не мали клінічних ознак ішемічних змін у міокарді.

Висновки. Визначення симетричності хвилі Т у фазовому просторі – це об'єктивний діагностичний критерій наявності ішемії міокарда. Метод фазаграфії з огляду на легкість застосування, низьку вартість, незначний час, потрібний для обстеження, та високу інформативність може бути рекомендований для оцінки функціонального стану серцево-судинної системи при скринінгових обстеженнях населення.

Ключові слова: профілактика, скринінг, електрокардіографія, ішемія міокарда, інформаційні технології.

Screening of myocardial ischemia myocardium by the assessment of repolarization phase

D.D. Dyachuk¹, A.M. Kravchenko¹, L.S. Fainzilberg², S.S. Stanislavska¹, Z.A. Korchinska², K.B. Orikhovska², V.S. Pasko¹, K.O. Mikhaliev¹

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

² International Research and Training Center for Information Technologies and Systems of NAS of Ukraine and MES of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate the screening value for phasegraphy device for ischemia diagnosis.

Material and methods. We screened 590 people in scope of planned yearly screening. Phasegraphy was performed in all subjects. This study was performed using special sensor determining the symmetry of the T-wave (β_T parameter) at single-channel ECG.

Results. We demonstrated that diagnostic test based on measurement of the symmetry of the single-channel ECG T-wave in the phase space, was an effective diagnostic tool for identification of subjects with suspected coronary artery disease. In vast majority of patients with coronary heart disease the value of T-wave symmetry β_T significantly exceeded the β_T value in patients without clinical evidence of ischemic changes of the myocardium.

Conclusion. Due to the simplicity of methodology, its low cost, the small amount of time (3–5 minutes) for examination and high diagnostic value, phasegraphy might be recommended for use in primary health care institutions to assess the level of functional state of the cardiovascular system at population screening.

Key words: prevention, screening, ECG, myocardial ischemia, information technologies.

УДК 616.12-036.22-055.1(-201)"45=35"

Профиль сердечно-сосудистого риска у мужчин, проживающих в городе: 35-летняя динамика

Е.А. Кваша, И.П. Смирнова, И.М. Горбась, О.В. Срибная

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: факторы риска, мужчины, динамика

Как свидетельствует международный опыт, популяционные исследования являются основой для определения приоритетов в борьбе с таким массовым явлением, как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Концепция факторов риска (ФР) стала научной основой профилактики ССЗ в развитых странах. Авторы первых профилактических программ – Стенфордской программы трех городов (США) и программы «Северная Карелия» (Финляндия) – ставили перед собой цель ответить на вопросы: могут ли ФР быть снижены на популяционном уровне и если «да», то приведет ли это к снижению смертности от ССЗ? Результаты многочисленных проспективных и мониторинговых эпидемиологических исследований дали положительный ответ на оба вопроса [5–7, 11, 12]. В 2016 г. вышла серия публикаций, посвященных 40-летию проекта «Северная Карелия» и достигнутым результатам [6, 8, 9, 11]. Они действительно впечатляющие: снижение за 40 лет смертности на 82 % у мужчин и на 84 % у женщин трудоспособного возраста, увеличение продолжительности жизни на 13 лет, вследствие целенаправленных усилий по изменению характера питания населения, уменьшению потребления соли и отказу от курения. Это абсолютно уникальный пример для всех стран, где сердечно-сосудистые и другие хронические неинфекционные заболевания наносят значимый ущерб здоровью и экономике. Среди большого количества задач, которые необходимо решать при организации

профилактических программ, ключевыми являются изучение профиля риска населения на основе создания научной базы данных, позволяющей оценивать исходную ситуацию и следить за ее динамикой.

Цель исследования – оценить длительную (35-летнюю) динамику эпидемиологических условий формирования сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин, проживающих в городе.

Материал и методы

Исследование проведено в рамках мониторинга эпидемиологической ситуации относительно профиля риска ССЗ среди мужского городского населения в возрасте 18–64 лет. Была сформирована репрезентативная выборка из неорганизованной популяции жителей г. Киева – 1125 лиц, и на протяжении 2014–2015 гг. обследовано 855 лиц (отклик составил 76,0 %).

Методика проведенного обследования и критерии оценки его результатов описаны в предыдущих публикациях [2]. Все эпидемиологические и биохимические методы были тщательно стандартизованы. Пациенты, принявшие участие в обследовании, подписали добровольное информированное согласие. Полученные результаты сопоставлялись с данными аналогичных по дизайну исследований, выполненных нами в 1980 г. (1258 лиц), 2000 г. (1025 лиц), 2005 г. (998 лиц) и 2010 г. (1009 лиц). Во всех исследованиях использованы унифицированные критерии оценки ФР.

Кваша Елена Олександрівна, д. мед. н., пров. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел. +380(44) 249-70-36. E-mail: depi@ukr.net

Избыточную массу тела (ИМТ) оценивали с помощью индекса Кетле (ИК), определяемого как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. В соответствии с критериями ВОЗ все исследуемые были разделены на группы: с недостаточной массой тела (ИК 18,5 кг/м² и меньше), нормальной массой тела (ИК 18,5–24,9 кг/м²), избыточной массой тела (ИК 25,0–29,9 кг/м²) и ожирением (ИК 30,0 кг/м² и больше).

Курящими считали мужчин, ежедневно выкуривавших хотя бы одну сигарету/папиросу. По интенсивности курения всех курящих разделили на три группы: первая – до 10 сигарет в день; вторая – 10–19 сигарет в день; третья – больше 20 сигарет в день.

В группу с недостаточной физической активностью (НФА) включали лиц, сидящих на работе пять часов или более, активный досуг которых зимой и летом, включая ходьбу на работу и обратно, составлял менее десяти часов в неделю.

По уровню общего холестерина (ОХС) все обследованные были разделены на три группы. Уровень ОХС меньше 5,0 ммоль/л считали нормальным, 5,0–6,19 ммоль/л – погранично повышенным, а 6,2 ммоль/л и больше – высоким. В группу лиц с гиперхолестеринемией (ГХС) включали обследованных мужчин с уровнем ОХС 5,0 ммоль/л и больше. В качестве критериев гипертриглицеридемии (ГТГ) и гипоальфахолестеринемии рассматривали соответственно уровни триглицеридов (ТГ) 1,7 ммоль/л и больше и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – меньше 1,0 ммоль/л.

Группу лиц с артериальной гипертензией (АГ) составили обследованные с уровнем систолического артериального давления (АД) 140 мм рт. ст. и выше и/или диастолического АД 90 мм рт. ст. и выше, а также пациенты с нормальным АД, получавшие на протяжении двух недель перед обследованием антигипертензивное лечение.

Для стандартизации показателей использовали возрастную структуру мужского городского населения Украины в диапазоне 18–64 лет.

Статистическую обработку результатов обследования и сравнение данных в динамике проводили с применением описательной статистики. Использовали пакет программ Statistica 5.5. Статистическую значимость различий при нормальном распределении определяли по критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

Данные обследования 2015 г. показывают, что каждый третий мужчина имеет повышенное АД, столько же регулярно курят, четверо из 10 ведут малоподвижный образ жизни. Половина обследованных имеют ИМТ, а шесть из десяти – уровень ОХС 5 ммоль/л и больше (рис. 1). Представленные данные свидетельствуют о большой распространенности основных ФР. По данным 35-летнего мониторинга эпидемиологической ситуации, отмечено отсутствие существенных изменений в распространенности АГ, а также уменьшение частоты выявления ИМТ и курения и статистически значимое воз-

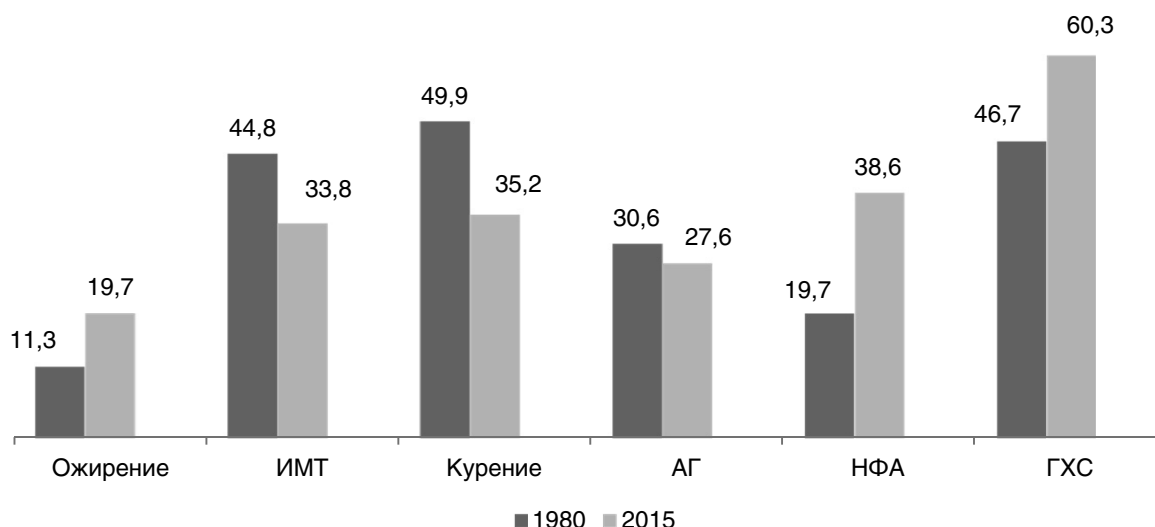


Рис. 1. Динамика распространенности факторов риска среди мужчин (стандартизованный показатель, %).

растание распространенности для всех остальных ФР.

По данным обследования 1980 г., ИМТ регистрировали у 44,8 %. Наименьшее значение этого показателя отмечено в 2000 г. – 27,8 % ($P<0,01$). В 2005 г. количество обследованных с ИК в пределах 25,0–30,0 кг/м² увеличивается до 35,7 % и в дальнейшем существенно не меняется. Распространенность ожирения на протяжении 25 лет мониторинга остается стабильной. Затем отмечается постепенное увеличение частоты этого ФР до 15,0 % в 2010 г. и до 19,7 % – в 2015 г. Эти разнонаправленные изменения, характерные для всех обследованных старше 30 лет, и привели к статистически значимому ($P<0,05$) увеличению среднепопуляционных значений ИК с 26,0 до 26,5 кг/м². Уровень образования не влияет на характер изменения вышеназванных показателей, хотя среди мужчин со средним и средним специальным образованием уменьшение распространенности ИМТ более выражено, чем у лиц с высшим образованием (рис. 2).

Физическая инертность населения является одной из главных детерминант распространенности таких ФР, как АГ, ожирение, дислипидемия, а повышение двигательной активности рассматривается ВОЗ как эффективная профилактика большинства неинфекционных заболеваний и фактор улучшения здоровья населения. К сожалению, данные 35-летнего мониторинга

свидетельствуют о постоянном увеличении числа лиц с гиподинамией, что отражается в неуклонном повышении частоты этого ФР среди мужчин в возрасте 18–64 лет. Так, распространенность НФА в 1980 г. составляла 19,7 %, в 2000 – 24,2 %, 2005 г. – 35,2 %, 2010 г. – 37,6 % и 2015 г. – 38,6 %. Статистически значимый прирост частоты НФА характерен для всех возрастных десятилетий (в рамках исследования), однако наиболее выраженные изменения регистрируют у мужчин в возрасте до 40 лет. Так, доля лиц с гиподинамией увеличилась вдвое в группе 18–29 лет и втрое – в группе 30–39 лет (рис. 3). Как и в случае с ИМТ, направленность процесса не зависит от уровня образования, а степень выраженности изменений выше у мужчин со средним и средним специальным образованием.

В 2006 г. Украина официально ратифицировала Рамочную конвенцию по борьбе с потреблением табака. С тех пор в стране планомерно осуществляется государственная политика, направленная на сокращение спроса на табачные изделия и защиту населения от табачного дыма. Об эффективности предпринимаемых мер свидетельствуют данные отчета Госкомстата Украины [3]. Распространенность табакокурения среди населения в возрасте 12 лет и старше за 7 лет (2008–2015) сократилась с 25,6 до 18,4 %. По данным Центра общественного представительства «Жизнь», количество курящих

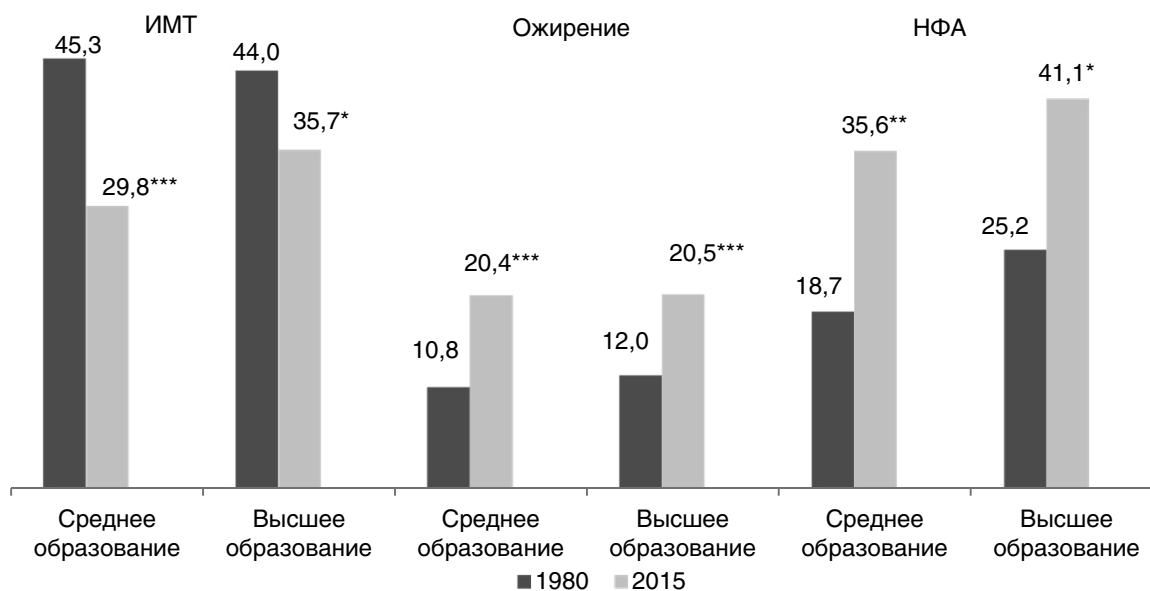


Рис. 2. Динамика распространенности избыточной массы тела, ожирения и недостаточной физической активности в зависимости от уровня образования у мужчин (%). * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$.

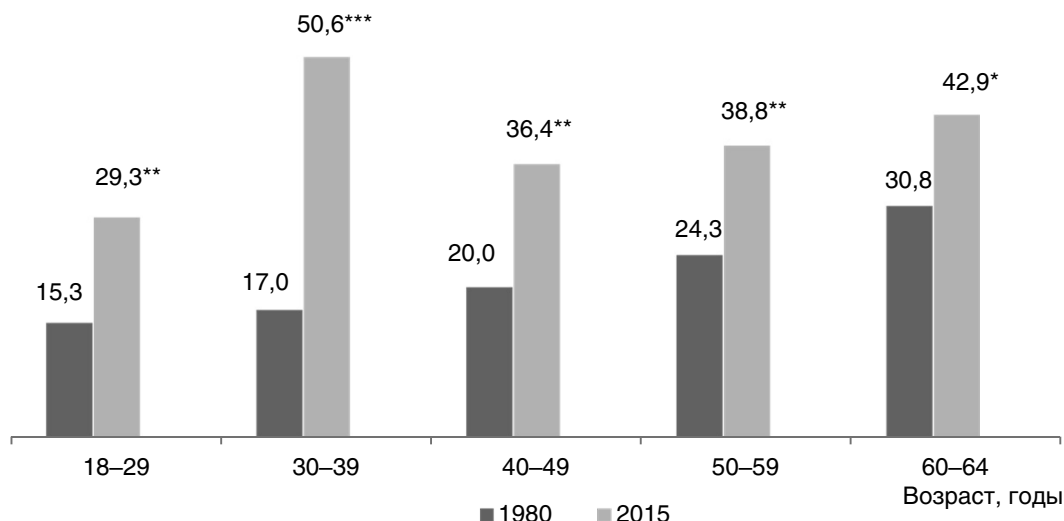


Рис. 3. Динамика распространенности недостаточной физической активности в зависимости от возраста у мужчин (%). * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$.

в Украине по сравнению с 2014 г. не изменилось и составляет 24 %. По мнению руководителя правления Центра, такая стабильность показателей объясняется отсутствием реализации эффективных мероприятий по усилению контроля над потреблением табака в 2015 г. [4].

Согласно данным 35-летнего мониторинга профиля риска мужчин в возрасте 18–64 лет, проживающих в городе, стандартизованная по возрасту распространенность табакокурения уменьшилась с 49,9 % (1980) до 35,2 % (2015). Как и в целом по стране, наиболее выраженные изменения регистрируют после 2005 г. (стандартизованный показатель 44,5 %). Изменения характерны для всех возрастов, однако наибо-

лее наглядны и информативны они в самой молодой возрастной группе, в которой распространенность курения уменьшилась вдвое. Это прямая демонстрация того, что законодательные и ценовые механизмы борьбы с курением наиболее эффективны среди лиц с малой интенсивностью и невысокой степенью зависимости (рис. 4). Однако на фоне этих позитивных изменений тревогу вызывает динамика структуры интенсивности курения. Так, на протяжении 25 лет половину курящих (55,8–50,8 %) составляли лица со средней интенсивностью курения (от 10 до 19 сигарет в день) и только каждый пятый (21,0–21,8 %) выкуривал ежедневно пачку сигарет и больше. По данным обследования

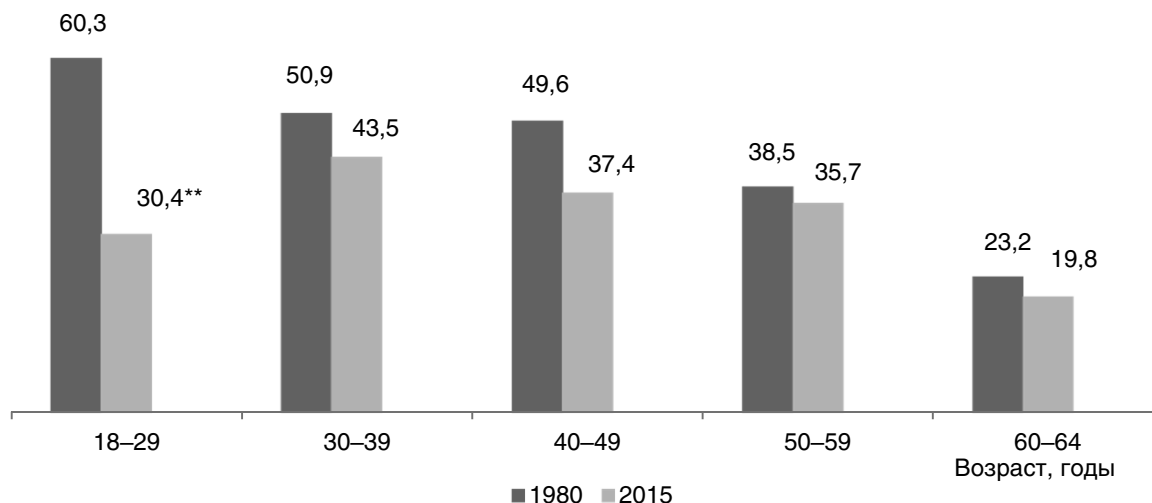


Рис. 4. Динамика распространенности курения в зависимости от возраста у мужчин (%).

2015 г., четверо из 10 курящих мужчин (42,9 %) являются злостными курильщиками. Полученные результаты еще раз убедительно подтверждают тот факт, что в целом снижение частоты курения в стране связано с уменьшением количества курящих в возрасте 18–29 лет, эпизодических курильщиков и лиц, выкуривающих ежедневно до 10 сигарет. К сожалению, законодательные и экономические рычаги воздействия в меньшей степени влияют на злостных курильщиков.

Распространенность АГ остается стабильно высокой – на всех отрезных точках эпидемиологического мониторинга повышенное АД регистрируют у трети мужчин в возрасте 18–64 лет. За 35-летний период отмечается уменьшение удельного веса мужчин с АГ 1-й степени (с 61,1 до 45,6 %) и увеличение лиц с АГ 2-й степени (с 23,5 до 38,2 %). На всем протяжении мониторинга неизменной сохраняется доля обследованных с АГ 3-й степени: каждый шестой (15,4–16,2 %) мужчина с повышенным АД.

По данным проспективного исследования, выполненного в отделе популяционных исследований Института кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско НАМН Украины, среди мужчин со смешанной формой АГ отмечаются самые высокие показатели смертности от ССЗ (38,1 на 1000 ЧЛН). Они в 2,4 раза выше, чем среди пациентов с диастолической АГ, и в 1,3 раза выше, чем у лиц с систолической АГ. При рассмотрении с этой точки зрения динамики структуры АГ в зависимости от формы обращает на себя внимание неуклонное и выраженное увеличение удельного веса лиц со смешанной формой АГ – с 55,3 до 73,3 %. Указанные изменения сопровождаются аналогичным по интенсивности (0,5–0,7 % в год) уменьшением доли обследованных с изолированной диастолической АГ. До 2010 г. частота изолированной систолической АГ оставалась неизменной – каждый десятый мужчина с повышенным АД. За последующие 5 лет доля пациентов с этой формой АГ выросла в 1,6 раза (с 11,7 до 19,3 %; $P < 0,05$).

Повышенное АД является основным модифицируемым фактором риска развития ССЗ. Именно поэтому адекватный контроль АД у больных АГ остается самым важным в профилактике сердечно-сосудистых осложнений и смерти от них.

При анализе 35-летних трендов частоты ГХС выявлена стагнация показателя в течение 25 лет и статистически значимое увеличение по данным 2010 г. (57,5 %) и 2015 г. (60,3 %). При этом рост распространенности, по данным 30-летнего исследования, обусловлен увеличением количества лиц с погранично повышенным уровнем ОХС. За последующие 5 лет регистрируется рост распространенности выраженной ГХС в 1,6 раза (с 17,3 до 27,4 %; $P < 0,01$). Таким образом, за весь период мониторинга среди мужчин в возрасте 18–64 лет установлено увеличение когорты с погранично высоким уровнем ОХС (с 28,9 до 32,2 %, $P < 0,05$) и более значимое – с выраженной ГХС (с 17,8 до 27,4 %; $P < 0,01$). Максимальную распространенность гипоальфахолестеринемии регистрировали в 2000 г. (26,3 %) и 2010 г. (26,2 %). По данным исследований, выполненных в другие годы, этот показатель в 1,7–2,2 раза меньше и, по последним данным, составляет 15,3 %. Двукратный ($P < 0,01$) прирост стандартизованной по возрасту частоты высоких уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) отмечается в 2005 г., сохраняется таковым в течение 5 лет и, по данным последнего обследования, статистически значимо увеличивается до 58,2 % ($P < 0,01$).

На протяжении 25 лет регистрируется постепенное увеличение частоты ГТГ с 21,2 до 30,5 % ($P < 0,01$), в значительной степени обусловленное почти двукратным увеличением числа лиц с уровнем ТГ 2,1 ммоль/л и больше (с 8,0 до 15,0 %). В следующие 5 лет этот показатель существенно уменьшается (до 11,7 %) и не меняется по данным последнего обследования (11,3 %).

Отражением динамики распространенности показателей во всех возрастных группах является существенное повышение среднепопуляционных значений ОХС (с 5,21 до 5,76 ммоль/л) и ХС ЛПНП (с 3,24 до 4,09 ммоль/л) в сочетании с выраженным уменьшением среднепопуляционных значений ТГ (с 1,35 до 1,29 ммоль/л) и ХС ЛПВП (с 1,37 до 1,08 ммоль/л). Все изменения статистически значимы ($P < 0,001$).

Динамика эпидемиологических условий формирования ССЗ в популяции мужчин в возрасте 18–64 лет на протяжении 35 лет характеризуется ярко выраженным диссонансом между повышением уровня образования населения и ухудшением профиля риска. На фоне сохранения высокой частоты АГ и уменьшения распро-

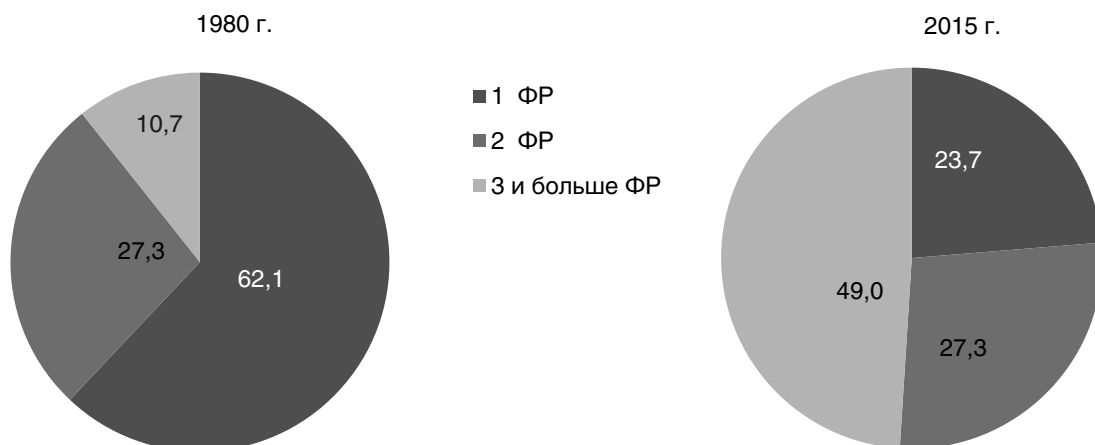


Рис. 5. Динамика структуры факторов риска у мужчин, проживающих в городе (%).

странности ИМТ и курения регистрируется выраженное и статистически значимое увеличение доли лиц с такими ФР, как НФА, ожирение и дислипидемия.

Одним из важных проявлений ухудшения профиля риска является статистически значимое увеличение ассоциативности выявленных ФР. Структура лиц со средним риском претерпела существенные изменения, связанные с уменьшением доли обследованных с одним ФР в 2,6 раза и почти пятикратным увеличением доли мужчин с сочетанием трех и более ФР (рис. 5).

Несмотря на то, что отличительной особенностью условий последнего обследования является высокий уровень эмоционального и информационного стресса среди населения страны вследствие спада экономики, нестабильной социально-политической ситуации, связанной с аннексией Крыма и проведением АТО, которые могли повлиять на уровень ФР, неблагоприятные изменения появились гораздо раньше, о чем мы писали в ранее опубликованных работах, и, по всей видимости, охватывают не только городское мужское население, но и другие слои населения [1, 2]. Указанные выше изменения профиля риска приводят к увеличению среди населения когорты лиц с высоким риском развития ССЗ и, соответственно, к ухудшению показателей здоровья населения, включая смертность.

Пример проекта «Северная Карелия» является убедительным доказательством того, что только планомерное, последовательное и неуклонное внедрение и реализация профилак-

ческих программ в сочетании с современной клинической медициной способно улучшить эпидемиологические условия формирования ССЗ, кардинально снизить смертность и способствовать продлению активной жизни населения. Именно такие эпидемиологические исследования являются инструментом, позволяющим диагностировать здоровье населения на популяционном уровне, и требуют встречных неотложных мер со стороны органов здравоохранения.

Литература

1. Горбась І.М. Артеріальна гіпертензія в сільській популяції: поширеність, динаміка, контроль // Здоров'я України.– 2014.– № 6.– С. 22–23.
2. Горбась І.М. Високий серцево-судинний ризик населення України: вирок чи точка відліку? // Львів. клін. вісник.– 2013.– № 3.– С. 45–48.
3. Звіт Державної служби статистики України. http://ukrstat.gov.ua/druk/publicat/kat_u/2016/zb/03/zb_snsz15pdf.zip
4. Тищенко М. Несмотря на инфляцию, украинцы в 2015 году не стали курить меньше // <http://kr.ua/life/528089-nesmotria-na-ynfliatsyui-ukrainsy-ne-staly-kuryt-menshe>
5. Bruthans J., Cifková R., Lánská V. et al. Explaining the decline in coronary heart disease mortality in the Czech Republic between 1985 and 2007 // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2014.– Vol. 7.– P. 829–839. doi: 10.1177/2047487312469476. Epub 2012 Nov 24.
6. Heloma A., Puska P. Tobacco control: From North Karelia to the National Level // Glob Heart.– 2016.– Vol. 11 (2).– P. 185–189. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.012.
7. Hughes J., Kee F., O'Flaherty M. Modelling coronary heart disease mortality in Northern Ireland between 1987 and 2007: broader lessons for prevention // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2013.– Vol. 20.– P. 310–321. doi: 10.1177/2047487312441725.
8. Jousilahti P., Laatikainen T., Salomaa V. et al. 40-Year CHD mortality trends and the role of risk factors in mortality decline: The North Karelia Project Experience // Glob Heart.– 2016.– Vol. 2.– P. 207–212. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.004.
9. Puska P., Laatikainen T., Korpelainen V., Vartiainen V. Contribution of the North Karelia Project to International Work

in CVD and NCD Prevention and Health Promotion // *Glob Heart*.– 2016.– Vol. 11.– P. 243–246. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.009.

10. Rahu M., Vlassov V., Pega F. et al. Population health and status of epidemiology: WHO European Region I // *Int. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 42. – P. 870–885. doi: 10.1093/ije/dyt054.

11. Vartiainen E., Laatikainen T., Tapanainen H., Puska P.

Changes in serum cholesterol and diet in North Karelia and All Finland // *Glob Heart*.– 2016.– Vol. 11.– P. 179–184. doi: 10.1016/j.gheart.2016.04.006.

12. Wijeyesundera H., Machado M., Farahati F. et al. Association of temporal trends in risk factors and treatment uptake with coronary heart disease mortality, 1994–2005 // *JAMA*.– 2010.– Vol. 303.– P. 1841–1847. doi: 10.1001/jama.2010.580.

Надійшла 20.10.2016 р.

Профіль серцево-судинного ризику в чоловіків, які проживають у місті: 35-річна динаміка

О.О. Кваша, І.П. Смирнова, **І.М. Горбась**, О.В. Срібна

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

Мета роботи – оцінити тривалу (35-річну) динаміку епідеміологічних умов формування серцево-судинних захворювань (ССЗ) у чоловіків, котрі проживають у місті.

Матеріал і методи. У період 2014–2015 рр. обстежено 855 чоловіків віком 18–64 роки. Отримані дані зіставлені з результатами аналогічних за дизайном досліджень, проведених у 1980 р. (1258 осіб), 2000 р. (1025 осіб), 2005 р. (998 осіб) та 2010 р. (1009 осіб).

Результати. За відсутності стійких змін поширеності артеріальної гіпертензії (30,6–27,6 %), зменшення реєстрації надлишкової маси тіла (з 44,8 до 33,8 %; $P < 0,01$) та куріння (з 49,9 до 35,2 %) відзначено виразне та статистично значуще збільшення частки осіб з такими чинниками ризику, як недостатня фізична активність (з 19,7 до 38,6 %; $P < 0,01$). Однією із важливих ознак погіршення профілю ризику є статистично значуще збільшення асоціативності виявлених чинників ризику: відсоток обстежених з одним чинником ризику зменшився в 2,6 рази, а частка чоловіків із поєднанням трьох та більше чинників ризику зросла майже в 5 разів.

Висновки. Негативна динаміка профілю ризику в чоловіків, що мешкають у місті, свідчить про збільшення серед населення в цілому когорти осіб з високим ризиком розвитку ССЗ і, відповідно, про погіршення показників здоров'я населення. Необхідно розробляти та впроваджувати на постійній основі активні заходи профілактики, спрямовані на поліпшення епідеміологічних умов формування ССЗ серед населення.

Ключові слова: чинники ризику, чоловіки, динаміка.

Cardiovascular risk profile of the urban men: 35-year dynamics

О.О. Kvasha, I.P. Smirnova, **I.M. Gorbas**, O.V. Sribna

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

The aim – to evaluate long-term dynamics of the epidemiological conditions of CVD formation among urban men.

Material and methods. During 2014–2015 there were examined 855 men aged 18–64 years. The findings were compared with results of the similar design studies, performed in 1980 ($n=1258$), 2000 ($n=1025$), 2005 ($n=998$) and 2010 ($n=1009$).

Results. There were no sustained changes of the prevalence of arterial hypertension (30,6 and 27,6 %); prevalence of increased BMI decreased from 44,8 to 33.8 % ($P < 0.01$), smoking – from 49.9 to 35.2 % ($P < 0.01$). At the same time, a pronounced and significant increase of risk factors, such as low physical activity (from 19.7 to 38.6 %, $P < 0.001$), obesity (from 11.3 to 19.7 %, $P < 0.01$) and hypercholesterolemia (from 46.7 to 60.3 %, $P < 0.01$) was noted. The percentage of the surveyed subjects with one risk factor decreased by 2.6 times, while the proportion of men with combination of 3 or more risk factors increased by almost 5 times.

Conclusions. The negative dynamics of the risk profile among urban men leads to the increase of the population cohort with high risk of CVD and, thus, to the deterioration of health indicators. It is necessary to develop and permanently implement active prevention measures in order to improve epidemiological conditions of CVD formation in the population.

Key words: risk factors, men, dynamics.

УДК 616-007-053.1:612.6.057:616-053.81

Стать-детерміновані відмінності в оперованих та неоперованих дорослих із природженими вадами серця

І.Г. Лебідь, І.М. Ємець

*ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** природжені вади серця, стать, дорослі

В Україні відзначається неухильне зростання кількості дорослих з природженими вадами серця (ПВС) унаслідок удосконалення технологій у галузі кардіології та кардіохірургії, підвищення якості спостереження за такими хворими і їх реабілітації [9, 10, 13]. У країнах світу з розвинутою системою кардіологічної допомоги до повноліття доживають близько 90 % прооперованих та неоперованих пацієнтів [8, 11, 13]. Однак статеві розбіжності у дорослих із ПВС визначено не чітко, наразі вони обговорюються в сучасній літературі [2, 4, 10, 14]. Серцево-судинні захворювання – основна причина смерті як серед чоловіків, так і жінок, але серед жінок цей показник вищий [2, 4]. Збільшення тривалості життя при хронічній патології серця вимагає поліпшення стану здоров'я, підвищення працездатності та соціальної якості життя жінок. ПВС у дорослих зумовлюють необхідність ретельного вивчення взаємозв'язків між структурою природженої патології серця та перебігом раннього і віддаленого післяопераційного перебігу залежно від статі пацієнтів, що дозволить поліпшити якість життя та подовжити його тривалість [1, 2, 4, 5, 14].

Мета роботи – визначити та проаналізувати стать-детерміновані особливості в оперованих і неоперованих дорослих з природженими аномаліями серця й магістральних судин для формування стратегії надання кардіологічної допомоги, оцінки ризику кардіологічних та кардіохірургічних втручань.

Матеріал і методи

З 1 квітня 2011 р. до 31 грудня 2015 р. у дослідження залучено 2044 послідовних пацієнтів з діагнозом ПВС, які перебували під диспансерним наглядом у ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». ПВС, згідно з визначенням, запропонованим S.C. Mitchell (1971), діагностували як грубу структурну аномалію серця або магістральних судин, що призводить до функціональних порушень гемодинаміки [3]. У дослідження не залучали пацієнтів з ізольованими серцевими аритміями, кардіоміопатіями, набутими захворюваннями серця, міксоматозною дегенерацією мітрального клапана, пролапсом стулок мітрального клапана, ізольованою декстрокардією, пухлинами серця та відкритим овальним вікном з тенденцією до самозакриття.

Діагнози ПВС, кардіологічні та кардіохірургічні втручання у дорослих з цією патологією визначено згідно з Міжнародною системою кодування дитячих і природжених серцевих аномалій (The International Paediatric and Congenital Cardiac Code, IPCCC), а також з додатковим перекладом українською мовою згідно з білінгвальною номенклатурою [3, 5], відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду. Втручання при природжених аномаліях серцево-судинної системи передбачали [3, 9] хірургічні втручання (операції), які визначалися як кардіохірургічні процедури, що вимагали або

стернотомії або торакотомії, та черезшкірні транскатетерні втручання (ангіографічні та аритмологічні). Протокольні демографічні та клінічні дані було отримано з медичних карт пацієнтів, анкет та опитувальників.

Враховуючи різноманітність анатомічної номенклатури всіх ПВС у дорослих, для розподілу хворих на групи були вибрані вади за кількістю осіб більше 40 в одній номенклатурній одиниці. Сформовано 11 груп пацієнтів з такими ПВС, згідно зі стандартизованою білінгвальною номенклатурою [3]: дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП), дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), частковий аномальний дренаж легеневих вен (ЧАДЛВ), природжені вади аортального клапана (АК) (природжений стеноз АК, природжена недостатність АК), тетрада Фалло (ТФ), клапанний стеноз легеневої артерії (ЛА), аномалія Ебштейна (АЕ), єдиний шлуночок (ЄШ), відкрита артеріальна протока (ВАП), коарктація аорти (КА). В групу «Інші» були відібрані пацієнти з такими ПВС: аортопультмональне вікно (n=2); атріовентрикулярний канал: повна форма (n=27), неповна форма (n=38); загальний артеріальний стовбур (n=3), підклапанний аортальний стеноз (n=45), надклапанний аортальний стеноз (n=6); природжені вади мітрального клапана: природжена мітральна недостатність (n=9), природжений мітральний стеноз (n=3); атрезія ЛА з інтактною міжшлуночковою перегородкою (МШП) (n=1), атрезія ЛА з ДМШП (n=5), атрезія ЛА з великими аорто-легеневими колатераліями (n=9); периферичний стеноз гілок ЛА (n=1); підкла-

панний стеноз ЛА (n=1); надклапанний стеноз ЛА (n=1); подвійна камера правого шлуночка (ПШ) (n=1), тотальний аномальний дренаж легеневих вен (n=3), трипередсердне серце (n=7), подвійне відходження магістральних судин (ПВМС) від ПШ, транспозиційний тип (n=6), ПВМС від ПШ, тетрадний тип (n=18), ПВМС від ПШ, тип ДМШП (n=12), транспозиція магістральних судин (ТМС) з інтактною МШП (n=14); ТМС з ДМШП (n=10); ТМС з ДМШП та обструкцією виносного тракту лівого шлуночка (ЛШ) (n=6); коригована ТМС (КТМС) з інтактною МШП (n=10); КТМС з ДМШП (n=3); КТМС з ДМШП та обструкцією виносного тракту ЛШ (n=7); коронарно-легенева фістула (n=3), аномальне відходження лівої вінцевої артерії від ЛА (n=2), стеноз верхньої порожнистої вени (n=1).

Усі дорослі пацієнти віком понад 18 років були розділені відповідно до дизайну дослідження (рис. 1). У групу оперованих увійшли хворі, яким було проведено кардіохірургічне втручання (операція або черезшкірне перкутанне втручання), як у дитинстві, так і у віці понад 18 років; у групу неоперованих – дорослі, яким не виконували жодного втручання з приводу ПВС. Додатково виокремлена група 1 – дорослі з перенесеними кардіохірургічними втручаннями у віці понад 18 років (уперше чи повторно), та група 2 – дорослі без жодного втручання у віці понад 18 років.

Статистичний аналіз виконано з використанням пакета програм Statistica 6 (StatSoft Inc., США). Дані представлено у вигляді середнього значення (M) та похибки середньої величини

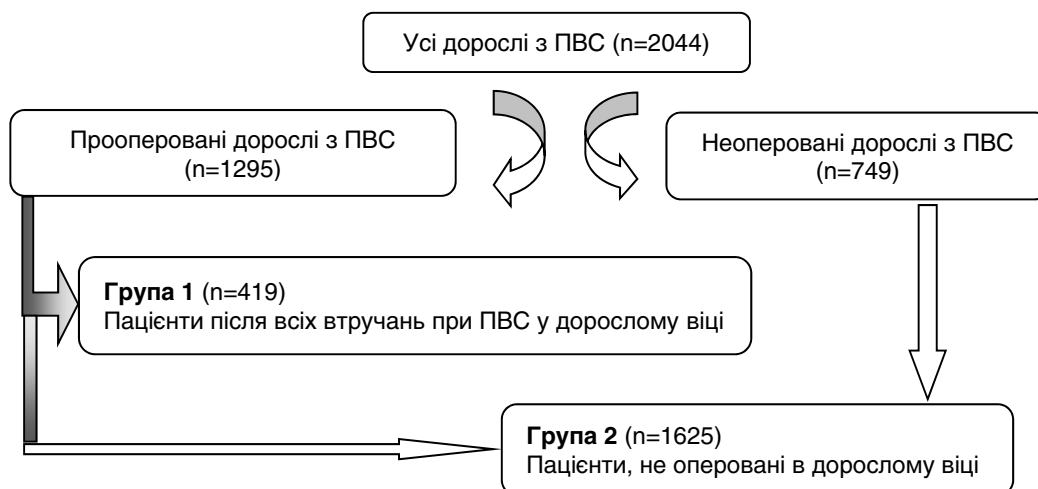


Рис. 1. Розподіл усіх обстежених дорослих пацієнтів з ПВС залежно від проведених кардіохірургічних втручань.

(m). Різницю показників у клінічних групах оцінювали з використанням тесту Стьюдента. Різницю оцінюваних показників вважали статистично значущою при $P < 0,05$. Ступінь впливу факторних ознак оцінювали за показником відношення шансів при 95 % довірчому інтервалі.

Результати та їх обговорення

Серед обстежених 2044 послідовних пацієнтів було 1059 (52 %) осіб чоловічої статі і 985 (48 %) – жіночої. Вік хворих – 18–88 років (у середньому $(26,23 \pm 0,24)$ року). Більшість пацієнтів (1842 (90 %)) були віком менше 40 років.

У структурі хворих переважали оперовані дорослі (1295 (63,4 %)), які перенесли операції та/або черезшкірне перкутанне втручання, як у дитинстві, так і у віці понад 18 років. Пацієнтів, яким не виконували жодного втручання з приводу ПБС, було 749 (36,6 %). За даними аналізу кардіохірургічних втручань у дорослому віці, більшість становили дорослі групи 2 ($n=1625$; 79,5 %) порівняно з групою 1 ($n=419$; 20,5 %). Загальна смертність – 0,34 %. Усього померло 7 дорослих, з них 5 (0,47 %) чоловіків і 2 (0,20 %) жінки ($P > 0,05$). Летальність у післяопераційний період у чоловіків становила 0,4 %, у жінок – 0,1 %, серед неоперованих у дорослому віці – 0,1 % у чоловіків і 0,1 % у жінок ($P > 0,05$).

Структуру основних клінічних та демографічних показників залежно від статі дорослих хворих з ПБС представлено в табл. 1.

Таблиця 1
Основні статъ-детерміновані клініко-демографічні показники дорослих з ПБС

Показник	Жінки (n=985)	Чоловіки (n=1059)
Вік, роки	27,44±0,38	25,10±0,30**
Куріння	169 (3 %)	29 (16 %)*
Ожиріння	49 (5 %)	42 (4 %)
Ендокардит в анамнезі	30 (3 %)	42 (4 %)
Аритмії в анамнезі	236 (24 %)	201 (20 %)*
Суправентрикулярні	187 (19 %)	169 (16 %)
Шлуночкові	49 (5 %)	42 (4 %)
ФК СН за NYHA > I	453 (46 %)	285 (27 %)*
Медикаментозне лікування	660 (67 %)	466 (44 %)*
Втручання при ПБС	630 (64 %)	667 (63 %)

Примітка. Різниця показників між групами статистично значуща: * $P < 0,05$; ** $P < 0,001$. СН – серцева недостатність; ФК – функціональний клас.

Жінки були статистично значуще старшими від чоловіків ($P < 0,001$). Серед чинників ризику в жінок віком понад 18 років з ПБС статистично значуще переважали аритмії в анамнезі ($P < 0,05$). При аналізі за типом аритмій між пацієнтами різної статі статистично значущої різниці не виявлено. У жінок частіше, ніж у чоловіків, реєстрували СН ($P < 0,05$), що потребувало частішого призначення медикаментозного лікування у хворих жіночої статі ($P < 0,05$). У чоловіків частіше, ніж у жінок, виявляли такий чинник ризику, як куріння ($P < 0,05$). За такими показниками, як ожиріння, інфекційний ендокардит в анамнезі, кардіохірургічні втручання з приводу ПБС, ста-

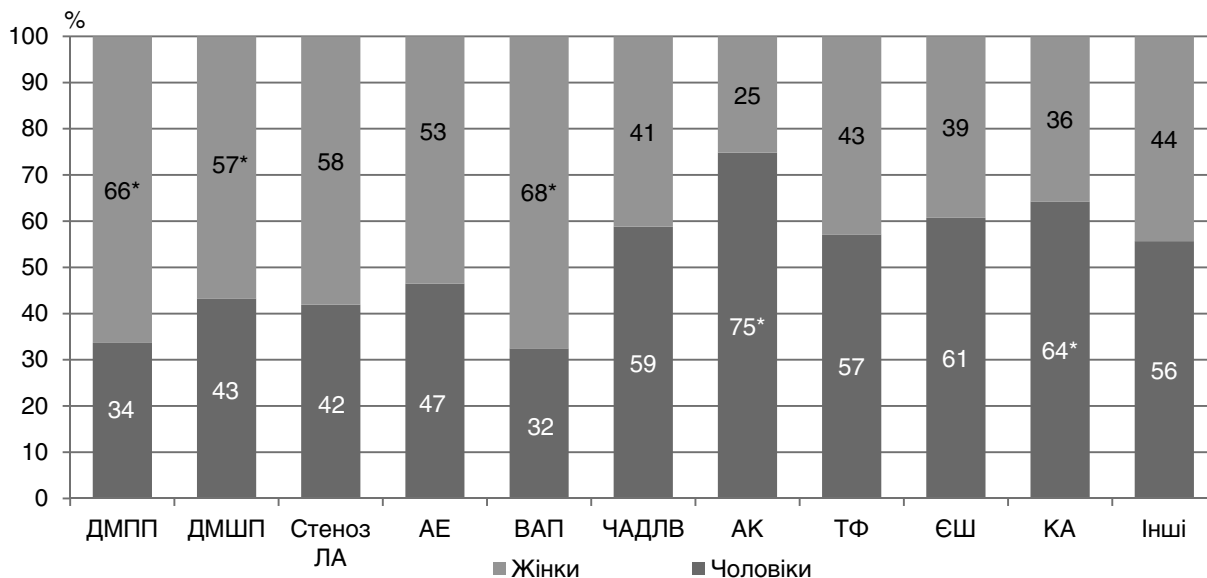


Рис. 2. Структура та гендерні особливості основних ПБС у дорослих з природженими аномаліями серця та магістральних судин.

Таблиця 2

Загальна структура хірургічної активності в чоловіків віком понад 18 років з природженими вадами серця

ПВС	Всі пацієнти (n=1059)	Оперовані пацієнти		Неоперовані пацієнти (n=397; 37 %)		
		Кількість пацієнтів (n=662; 63 %)		Кількість втручань (n=892)		
	n	n	%	n	n	%
ДМПП	145	90	62	107	55	38
ДМШП	129	77	60	84	52	40
ЧАДЛВ	40	32	80	32	8	20
Вади АК	318	131	41	167	187	59
ТФ	48	47	98	92	1	2
Стеноз ЛА	26	12	46	14	14	54
АЕ	20	10	50	12	10	50
ЄШ	34	26	76	67	8	24
ВАП	51	39	76	43	12	24
КА	106	96	91	120	10	9
Інші	142	102	72	154	40	28

Таблиця 3

Загальна структура хірургічної активності в жінок віком понад 18 років з природженими вадами серця

ПВС	Всі пацієнти (n=985)	Оперовані пацієнти		Неоперовані пацієнти (n=352; 36 %)		
		Кількість пацієнтів (n=633; 64 %)		Кількість втручань (n=794)		
	n	n	%	n	n	%
ДМПП	286	192	67	208	94	33
ДМШП	169	109	64	148	60	36
ЧАДЛВ	28	25	89	27	3	11
Вади АК	107	41	38	51	66	62
ТФ	36	34	94	46	2	6
Стеноз ЛА	36	19	53	22	17	47
АЕ	23	13	57	20	10	43
ЄШ	22	16	73	37	6	27
ВАП	106	67	63	76	39	37
КА	59	47	80	55	12	20
Інші	113	70	62	104	43	38

тистично значущої різниці між хворими різної статі не виявлено ($P > 0,05$).

В осіб жіночої статі статистично значуще ($P < 0,05$) частіше, ніж у чоловіків, виявляли такі ПВС, як ДМПП, ДМШП та ВАП (відповідно у 286, 169 і 106 жінок та у 145, 129 і 51 чоловіка; *рис. 2*). Чоловіки статистично значуще частіше мали природжені вади аортального клапана та коарктацію аорти (відповідно 318 і 106 випадків порівняно з 107 і 59 випадків у жінок ($P < 0,05$)).

В *табл. 2, 3* представлено загальну структуру хірургічної активності при різних вадах серця та магістральних судин у дорослих пацієнтів з ПВС залежно від статі. На тлі кількісної переваги пацієнтів, як серед жінок, так і серед чоловіків, після кардіохірургічних втручань (які були вико-

нані як у дитинстві, так і в дорослому віці), у чоловіків статистично значуще частіше виконували втручання при коарктації аорти (96 (91 %) порівняно з жінками (47 (80 %); $P < 0,05$). При тетраді Фалло та ВАП спостерігали тенденцію до більш частих операцій у чоловіків, але статистично значущої різниці не виявлено. У жінок з ЧАДЛВ, стенозом ЛА та аномалією Ебштейна також спостерігали тенденцію до частіших операцій, але без статистично значущої різниці ($P > 0,05$).

Аналіз кардіохірургічної активності в дорослих, яким виконано операції у віці понад 18 років, залежно від статі хворого представлено в *табл. 4, 5*. У жінок групи 1, кардіохірургічні втручання статистично значуще частіше проводили при ДМПП (90 (47 %)) та ЧАДЛВ (14 (52 %)) порівня-

Таблиця 4

Структура всіх хірургічних втручань у чоловіків з природженими вадами серця, оперованих у віці понад 18 років

ПВС	Всі оперовані пацієнти		Група 1			
	Кількість пацієнтів (n=662)	Кількість втручань (n=892)	Кількість пацієнтів (n=202)		Кількість втручань (n=246)	
	n	n	n	%	n	%
ДМПП	90	107	30	33	42	39
ДМШП	77	84	12	16	12	14
ЧАДЛВ	32	32	8	25	8	25
Вади АК	131	167	64	49	77	46
ТФ	47	92	15	32	21	23
Стеноз ЛА	12	14	3	25	3	21
АЕ	10	12	4	40	4	33
ЄШ	26	67	7	27	9	13
ВАП	39	43	9	23	10	23
КА	96	120	19	20	23	19
Інші	102	154	31	30	37	24

Таблиця 5

Структура всіх хірургічних втручань у жінок з природженими вадами серця, оперованих у віці понад 18 років

ПВС	Всі оперовані пацієнти		Група 1			
	Кількість пацієнтів (n=633)	Кількість втручань (n=749)	Кількість пацієнтів (n=217)		Кількість втручань (n=247)	
	n	n	n	%	n	%
ДМПП	192	208	90	47	101	49
ДМШП	109	148	16	15	22	15
ЧАДЛВ	25	27	12	48	14	52
Вади АК	41	51	22	54	23	45
ТФ	34	46	3	9	3	7
Стеноз ЛА	19	22	5	26	6	27
АЕ	13	20	7	54	9	45
ЄШ	16	37	5	31	6	16
ВАП	67	76	19	28	20	26
КА	47	55	13	28	14	25
Інші	70	104	25	36	29	28

но з особами чоловічої статі (відповідно 30 (33 %) та 8 (25 %)). У чоловіків у групі 1 статистично значуще більше виконано операцій та черезшкірних втручань при тетраді Фалло (15 (32 %)) порівняно з жінками цієї групи (3 (9 %)).

Таким чином, аналіз когорти дорослих з ПВС свідчить, що близько 2/3 таких хворих мають кардіохірургічні втручання, виконані як у дитячому, так і в дорослому віці, незалежно від статі. Летальність, за нашими даними, в дорослих з ПВС дуже низька без статистично значущої різниці за статтю. Ряд авторів показують, що рівень летальності в дорослих з ПВС досягає від 3,8 до 9,2 % зі статистично значущим переважанням у чоловіків, особливо після повторних втручань, у 1,9 разу [5, 14]. Ми пов'язуємо таку розбіжність

з молодим віком пацієнтів, залучених у наше дослідження (середній вік – (26,23±0,24) року), у той час як у більшості публікацій, присвячених цій проблемі, аналізують хворих віком у середньому 30–44 роки [5, 8, 10, 14].

Без сумніву, представлена робота має певні обмеження. По-перше, це пов'язано з різноманітністю всіх природжених аномалій серця та магістральних судин, а також великою кількістю кардіохірургічних операцій та черезшкірних перкутанних втручань, що ускладнює спостереження та системний огляд таких хворих. По-друге, відсутність єдиного реєстру пацієнтів з ПВС не дозволяє аналізувати репрезентативну вибірку дорослих хворих з ПВС. Формування диспансерної когорти в спеціалізованому кар-

діологічному та кардіохірургічному центрі дозволить зібрати достатню кількість пацієнтів для ретельного аналізу та створення стратегії кардіологічної допомоги. Оцінка статевих розбіжностей у дорослих з ПВС потребує ретельного вивчення в подальшому із залученням додаткових сучасних методів, таких як генетичні дослідження, спільна командна робота з акушерами-гінекологами, андрологами та іншими фахівцями.

Висновки

1. Перебіг природжених вад серця в оперованих та неоперованих дорослих має низку суттєвих розбіжностей залежно від статі пацієнта. У структурі діагнозів природжених аномалій серця та магістральних судин у жінок статистично значуще переважали септальні дефекти, відкрита артеріальна протока, у чоловіків – патологія аортального клапана та коарктація аорти. В осіб жіночої статі статистично значуще частіше в анамнезі виявлено аритмії, серцеву недостатність, що потребувало більш частого призначення та корекції медикаментозної терапії. Куріння, як чинник ризику серцевих захворювань, статистично значуще частіше реєстрували в чоловіків.

2. І серед жінок, і серед чоловіків переважали хворі після кардіохірургічних втручань, виконаних як у дитинстві, так і в дорослому віці, при низькому показнику летальності (0,34 %) та відсутності статевих розбіжностей. У чоловіків статистично значуще частіше порівняно з жінками були виконані втручання при коарктації аорти. Кардіохірургічні втручання, виконані в жінок віком понад 18 років, статистично значуще частіше проводилися при дефекті міжпередсердної перегородки та частковому аномальному дренажі легеневих вен, у чоловіків частіше виконували операції та черезшкірні втручання при тетраді Фалло.

Література

1. Бугаенко В.В. Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 6.– С. 100–112.
2. Клестер Е.Б., Иванов О.А., Буднев Д.С. и др. Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2016.– № 15 (2).– С. 32–37.
3. Лебідь І.Г. Руденко Н.М., Ємець І.М. Білінгвальна структурована номенклатура діагнозів, кардіологічних та кардіохірургічних втручань, позасерцевих аномалій, загальних перед- та післяопераційних факторів ризику у дорослих з природженими вадами серця. Практичний посібник.– К.: НПМЦДКК, 2015.– 72 с.
4. Немик Д.Б., Матюшин Г.В., Протопопов А.В. и др. Влияние гендерных различий на эффективность и безопасность реперфузионной терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST (данные ретроспективного одноцентрового исследования – госпитальный период) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии.– 2016.– № 12 (3).– С. 296–301.
5. Engelings C.C., Helm P.C., Abdul-Khaliq H. et al. Cause of death in adults with congenital heart disease – An analysis of the German National Register for Congenital Heart Defects // Intern. J. Cardiology.– 2016.– Vol. 211.– P. 31–36.
6. International Paediatric and Congenital Cardiac Code (IPCCC). Режим доступу: <http://www.IPCCC.net>
7. Kochilas L.K., Vinocur J.M., Menk J.S. Age-dependent sex effects on outcomes after pediatric cardiac surgery // J. Am. Heart Assoc.– 2014.– Vol. 3.– P. 1–11.
8. Ministeri M., Alonso-Gonzalez R., Swan L. et al. Common long-term complications of adult congenital heart disease: avoid falling in a H.E.A.P. // Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.– 2016.– Vol. 14.– P. 445–462.
9. Moon J.R., Song J., Huh J. et al. Analysis of cardiovascular risk factors in adults with congenital heart disease // Korean Circ. J.– 2015.– № 45 (5).– P. 416–423.
10. Ntiloudi D., Giannakoulas G., Parcharidou D. et al. Adult congenital heart disease: A paradigm of epidemiological change // Intern. J. Cardiology.– 2016.– Vol. 218.– P. 269–274.
11. Rodriguez F.H.3rd, Marelli A.J. The epidemiology of heart failure in adults with congenital heart disease // Heart Fail. Clin.– 2014.– Vol. 10.– P. 1–7.
12. Warnes C.A. Sex differences in congenital heart disease: should a woman be more like a man? // Circulation.– 2008.– Vol. 118.– P. 3–5.
13. Webb G., Mulder B.J., Aboulhosn J. et al. The care of adults with congenital heart disease across the globe: Current assessment and future perspective: A position statement from the International Society for Adult Congenital Heart Disease (ISACHD) // Int. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 15 (195).– P. 326–333.
14. Zomer A.C., Verheugt C.L., Vaartjes I. et al. Surgery in Adults With Congenital Heart Disease // Circulation.– 2011.– Vol. 124.– P. 2195–2201.

Надійшла 04.10.2016 р.

Гендер-детерминированные различия у оперированных и неоперированных взрослых с врожденными пороками сердца

И.Г. Лебедь, И.Н. Емец

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

Цель работы – определить и проанализировать гендер-детерминированные особенности у оперированных и неоперированных взрослых с врожденными аномалиями сердца и магистральных сосудов для формирования стратегии предоставления кардиологической помощи, оценки риска кардиологических и кардиохирургических вмешательств.

Материал и методы. С 1 апреля 2011 г. по 31 декабря 2015 г. в исследование включено 2044 последовательных пациента с диагнозом врожденный порок сердца, которые находились на диспансерном наблюдении в ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины». Среди обследованных 2044 последовательных пациентов было 1059 (52%) мужчин и 985 (48%) женщин. Возраст больных – 18–88 лет (в среднем $26,23 \pm 0,24$ года). Большинство пациентов (1842 (90%)) были в возрасте меньше 40 лет.

Результаты. В структуре диагнозов врожденных аномалий сердца и магистральных сосудов у женщин статистически значимо преобладали септальные дефекты, открытый артериальный проток, у мужчин – патология аортального клапана и коарктация аорты. У лиц женского пола статистически значимо чаще в анамнезе были обнаружены аритмии, сердечная недостаточность, что требовало более частого назначения и коррекции медикаментозной терапии. Курение, как фактор риска сердечных заболеваний, статистически значимо чаще регистрировали у мужчин. Как среди женщин, так и среди мужчин преобладали больные после кардиохирургических вмешательств, при низком показателе летальности (0,34 %). У мужчин статистически значимо чаще, чем у женщин, были выполнены вмешательства при коарктации аорты. Кардиохирургические вмешательства, выполненные у женщин в возрасте старше 18 лет, статистически значимо чаще проводились при дефекте межпредсердной перегородки и частичном аномальном дренаже легочных вен, у мужчин чаще выполнялись операции и чрескожные вмешательства при тетраде Фалло.

Выводы. Показано, что течение врожденных пороков сердца у оперированных и неоперированных взрослых имеет ряд существенных различий в зависимости от пола пациента.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, пол, взрослые.

Gender-determined features of surgery-treated and non-treated adults with congenital heart disease

I.G. Lebid, I.M. Yemets

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

The aim – to estimate effect of gender differences on risk of cardiac and surgical treatment and on follow-up after surgery in adulthood in adults with congenital heart disease (CHD).

Material and methods. Between April 1, 2011 and December 31, 2015, we included 2044 consecutive patients with CHD. For distribution of CHD, there were estimated 11 patient's groups by nomenclature (more than 40 pts in a group). All patients were divided into groups of surgical/percutaneous intervention and never operated adults with CHD. There were two groups: group 1 – adults after interventions in adulthood (first-time and reoperation), group 2 – adults, without any procedures older than 18 years.

Results. Among 2044 adults with CHD, 1059 (52 %) were males and 985 (48 %) women, the median age 26.23 ± 0.24 (range limits, 18–88) years at the time of inclusion. There were more patients who had surgical/percutaneous intervention ($n=1295$; 63.4 %), compared to adults without any intervention ($n=749$; 36.6 %). Overall mortality was 0.34 %. Total seven adults died, including five males (0.47 %) and two women (0.20 %) without significant differences. Female patients had significantly more often arrhythmia history ($n=236$ women, $n=201$ male, $P<0.05$), significantly higher class of heart failure NYHA > 1 ($n=453$ women, $n=285$ men, $P<0.05$), which required significantly more often medications ($n=660$ in women, $n=466$ in men, $P<0.05$). Men smoked more often ($n=169$ men, $n=29$ women, $P<0.05$). The following CHD were registered significantly more often in women: ASD ($n=286$), VSD ($n=169$), PDA ($n=106$) compared to men ($n=145$, $n=129$, $n=51$, respectively, $P<0.05$). On the contrary, men had significantly more often congenital aortic valve malformations ($n=318$) and coarctation of aorta ($n=106$), compared to women ($n=107$, $n=59$, respectively, $P<0.05$). Among patients after cardiac procedures performed during childhood and adulthood, men had significantly more interventions in coarctation of aorta ($n=96$; 91 %) than women ($n=47$; 80 %, $P<0.05$).

Conclusions. Surgery-treated and non-treated adults with congenital heart disease had significant differences regarding risk factors and dominance of separate CHD depending on the gender.

Key words: congenital heart disease, sex, adult.

УДК 616.72-002.772

Оцінка показників запальної активності та ураження периферичних судин як маркерів серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом

О.О. Гарміш, В.Г. Левченко, Ю.М. Сіренко, М.Р. Ікоркін

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *ревматоїдний артрит, серцево-судинний ризик, системне запалення, атеросклероз, периферичні судини*

Ревматоїдний артрит (РА) розглядають як захворювання, асоційоване з прискореним розвитком атеросклерозу та іншої серцево-судинної патології [4]. Підвищення летальності внаслідок серцево-судинних захворювань у хворих на РА зумовлено поєднанням системного запального процесу з традиційними чинниками ризику виникнення серцево-судинних ускладнень і генетичним компонентом [2, 3, 11]. Встановлено, що ризик розвитку серцево-судинної патології, або серцево-судинний ризик (ССР), збільшується при РА до 3 разів. Наявність РА асоціюється з підвищенням ССР у будь-якому віці [14]. При цьому поширеність ССР прогресивно зростає зі збільшенням віку хворих. При РА наявність атеросклеротичних бляшок (АБ) у сонних артеріях відзначають у 7 % пацієнтів порівняно з 0 у контролі, в осіб віком понад 59 років – відповідно у 80 і 44 % [5]. Спочатку зростання ССР при системних ревматичних захворюваннях пояснювали характером впливу процесу на традиційні чинники атерогенезу і застосуванням препаратів, насамперед кортикостероїдів. Однак результати низки останніх великих клінічних досліджень показали, що субклінічний атеросклероз у хворих на РА часто розвивався на тлі незначно виражених традиційних чинників ризику, особливо в осіб, які тривалий час приймали антиревматичну терапію [13, 15]. Найбільш виразно підвищений ризик розвитку атеросклерозу при РА корелював з нетрадиційними чинниками,

найважливішим серед яких було хронічне запалення, що виявлялося зростанням рівня С-реактивного протеїну (С-РП) у плазмі крові [12]. У рекомендаціях Робочої групи Європейської ліги боротьби з ревматизмом (EULAR) зазначається, що ССР зростає ще до появи клінічної симптоматики РА [10]. Однак, за іншими даними, значуще зростання ССР відзначають тільки при тривалому перебігу РА (не менше 10 років) [1]. Численні дослідження останніх років свідчать про прямі асоціативні взаємозв'язки між активністю РА і виникненням серцево-судинних захворювань. Навіть за умов раннього РА у 4,3 % пацієнтів виникав інфаркт міокарда і у 5,1 % – інсульт протягом періоду спостереження, і ці супутні стани асоціювалися з активністю запального процесу [6]. Причому маркери системного запалення статистично значуще підвищують ризик виникнення серцево-судинної смерті в пацієнтів з РА, навіть після контролю традиційних чинників ССР і супутніх захворювань [9]. На противагу вищевказаному поодинокі дослідження вказують, що лише похилий вік і наявність супутньої патології впливає на збільшення ССР, а ступінь запалення не пов'язаний із виникненням майбутніх серцево-судинних захворювань [7, 8].

Мета роботи – оцінити показники запальної активності та ураження периферичних судин як маркери серцево-судинного ризику в жінок з ревматоїдним артритом.

Матеріал і методи

Обстежено 105 жінок зі встановленим діагнозом РА за критеріями ACR 1987 р. та ACR/EULAR 2010 р. В анамнезі фіксували статус куріння, наявність ішемічної хвороби серця (ІХС) та цукрового діабету. Систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск та індекс маси тіла (ІМТ) вимірювали за стандартними методиками. Лабораторне обстеження пацієнтів передбачало загальний, біохімічний аналізи крові, визначення рівнів С-РП, ревматоїдного фактора (РФ), антитіл до циклічного цитрулінованого пептиду (АЦЦП). Для характеристики активності використовували індекс DAS28. Визначали вміст загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ) та низької (ХС ЛПНЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), аполіпропротеїну А1, аполіпропротеїну В, сечової кислоти, глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}), мікроальбумінурію.

ССР оцінювали за шкалою mSCORE (низький, середній, високий та дуже високий). Для моніторингу прогресування атеросклерозу проводили ультразвукове дослідження (УЗД) сонних артерій на апараті Toshiba Aplio Artida SSH-880CV із застосуванням лінійного датчика PLT-704SBT 7 МГц за методикою, рекомендованою для використання в клінічних дослідженнях, у В-режимі. Визначали сурогатний маркер системного атеросклерозу – товщину комплексу інтима – медія (ТКІМ) сонних артерій – у трьох точках: у загальній сонній артерії, біфуркації, внутрішній сонній артерії (ВСА) при різних кутах огляду (три вимірювання в кожній точці) із визначенням середнього максимального значення ТКІМ з кожного боку та середнього загального значення ТКІМ з обох боків; проводили детальний огляд доступних ділянок відрізків сонних артерій для виявлення АБ: локальне збільшення ТКІМ > 50 % або > 0,5 мм від середнього значення ТКІМ на окремій ділянці розцінювали як АБ. При розрахунку середнього значення ТКІМ товщину комплексу інтима – медія на рівні АБ не враховували. Оцінювали морфологію комплексу інтима – медія з урахуванням поширеної диференціації, ехогенності, ущільнення та фрагментації інтими.

Статистичну значущість одержаних результатів (імовірність того, що пацієнта за ознакою, яка оцінюється, буде віднесено до конкретної групи спостереження) оцінювали за критерієм

Вальда (чим вищий модуль цього критерію (коефіцієнта), тим сильніший його вплив на залежну змінну). Якість створеної моделі перевіряли за допомогою процента конкордації. Цей показник дорівнює частці спостережень, які було правильно класифіковано в окремі підгрупи залежного показника за допомогою рівняння логістичної регресії. Що ближчий цей показник до 100 %, то вища якість одержаної моделі. Бісеріальний коефіцієнт кореляції (r_{bs}) використовували для оцінки зв'язку між якісними та кількісними ознаками.

Результати та їх обговорення

Обстежено 105 жінок з діагнозом РА, більшість з яких були віком менше 45 років, кожна третя пацієнтка – віком 45–60 років, і досить малочисельною була група обстежених віком понад 60 років. У більшості хворих реєстрували третю рентгенологічну стадію РА як у загальній групі, так і у групах жінок репродуктивного віку та в період постменопаузи. У пацієнок у період до менопаузи порівняно з обстеженими у період постменопаузи статистично значуще більшою була кількість осіб з перебігом хвороби до 5 років ($P=0,0075$) і суттєво меншою – понад 10 років ($P=0,0093$).

Із супутньої патології в обстеженій когорті найчастіше реєстрували гіперхолестеринемію (25,5 %), причому в 14,3 % пацієнтів вона поєднувалася з артеріальною гіпертензією. Частка осіб з гіперхолестеринемією ($P=0,0129$), артеріальною гіпертензією ($P=0,0348$) і поєднанням обох станів ($P=0,0003$) була більшою в пацієнок у період постменопаузи порівняно з хворими в доменопаузальний період.

Аналіз ССР за mSCORE залежно від віку засвідчив статистично значуще зростання його поширеності у пацієнок віком понад 45 років ($P=0,0000$) і суттєві відмінності за кількісним показником між пацієнтками у вікових групах 46–60 років і понад 60 років ($P=0,000010$). Аналіз ССР у пацієнок залежно від наявності постменопаузи показав, що у 83,3 % жінок зі збереженою репродуктивною функцією не виявлено ССР, у 11,1 % – зафіксовано помірний ризик і у 5,6 % – низький. У жінок у період постменопаузи лише 3,9 % не мали ССР, у більшості (64,7 %) спостерігали помірний ризик, у 25,5 % – високий і у 3,9 % – дуже високий. Статистично значущі відмінності в групах відзначено за градаціями немає ризику ($P=0,0000$), помірний ризик

($P=0,0000$) і високий ($P=0,0001$). Прямий сильний кореляційний зв'язок підтверджує вплив постменопаузи на показник ССР ($r_{bs}=0,62$; $t=8,04$; $P=0,00$). Аналогічні асоціації встановлено з ІМТ ($r_{bs}=0,31$; $t=3,31$; $P=0,001266$).

Враховуючи наявність ССР у обстежених пацієнток без діагностованої ІХС, вважали за доцільне вивчити морфологічні ознаки раннього атеросклерозу судин залежно від ступеня ССР та порівняти отримані дані у вікових групах 46–60 років і понад 60 років з аналогічними показниками хворих віком менше 45 років. Збільшення ТКІМ та кальциноз статистично значуще ($P=0,0002$) рідше реєстрували в пацієнток віком менше 45 років, але виявляли досить часто, незважаючи на те, що в цій віковій групі не рекомендовано визначати ССР. Частота виявлення збільшення ТКІМ, ТКІМ понад 0,9 мм, кальцинозу були суттєво вищими за умов ССР більше 5 % відповідно на 18,1; 26,7 і 61,9 %.

Частота виявлення АБ була найменшою у пацієнток віком менше 45 років (різниця показника статистично значуща порівняно з таким у хворих з ССР менше 5 % та понад 5 %).

У всіх жінок із ССР відзначено порушення диференціації на шари й ехогенності, потовщену і фрагментовану інтиму судин, при цьому такі зміни спостерігали в кожній другій пацієнтки віком менше 45 років (різниця показників статистично значуща порівняно з такими у вікових групах 46–60 років і понад 60 років ($P=0,0000$)). Склерозовану інтиму і склерозування мітрального й аортального клапанів статистично значуще частіше реєстрували за умов наявності ССР (різниця показників статистично значуща порівняно з такими у вікових групах 46–60 років ($P=0,0000$) і понад 60 років ($P=0,0031$)), причому зміни клапанів були у всіх обстежених із ССР. Більше половини хворих віком менше 45 років мають склерозовані клапани серця, потовщену та фрагментовану інтиму. Потовщення великогомілкової артерії встановлено у більшості хворих, незалежно від наявності ССР.

Підсумовуючи отримані результати, провели оцінку клінічних характеристик хворих на РА залежно від наявності АБ. Встановлено, що більшість пацієнтів віком менше 45 років не мали АБ, частота виявлення АБ статистично значущо зростала зі збільшенням віку і за умов наявності постменопаузи. Статистично значущої різниці частоти виявлення АБ залежно від тривалості РА не спостерігали. Не зафіксовано різниці між гру-

пами пацієнтів щодо показника С-РП, рівномірним у вікових групах був розподіл осіб з позитивними і негативними титрами АЦЦП.

Позитивний РФ у пацієнтів з АБ реєстрували в 6,5 разу частіше, ніж негативний, у хворих без АБ – в 4 рази частіше. Незважаючи на відсутність статистично значущої різниці, слід констатувати, що у хворих з АБ кількість припухлих і болючих суглобів, а також індекс DAS28 були більшими. За умов використання імунобіологічної терапії кількість пацієнтів з АБ була меншою, причому тривалість лікування не впливала на частоту виявлення хворих з атеросклеротичними змінами.

Аналіз основних біохімічних показників, які можуть впливати на ССР, засвідчив, що в пацієнтів з АБ були статистично значущо вищими рівні ЗХС (на 28,7 %; $P=0,000350$) і ХС ЛПНЩ (на 25,4 %; $P=0,000645$) порівняно з такими у хворих без АБ. У хворих з АБ виявлено тенденцію до збільшення вмісту сечової кислоти, HbA_{1c} , рівня мікроальбумінурії (відповідно на 23; 8,5 та 5,2 %) порівняно з пацієнтами без АБ. Рівень глюкози також був статистично значущо вищим за умов наявності АБ ($P=0,01651$). Вміст аполіпропротеїнів А1 і В був також збільшеним у цих пацієнтів відповідно на 11,8 і 4,8 % порівняно з хворими без АБ.

Беручи до уваги вагомий внесок вмісту ХС ЛПНЩ у розвиток ССР, проведено аналіз взаємозв'язків цього показника з морфофункціональними параметрами судинної стінки, який виявив статистично значущі кореляції зі збільшенням ТКІМ ($r_{bs}=0,32$; $t=3,50$; $P=0,042452$), наявністю АБ ($r_{bs}=0,38$; $t=4,18$; $P=0,000064$), порушенням диференціації на шари ($r_{bs}=0,34$; $t=3,72$; $P=0,000303$), змінами клапанів серця ($r_{bs}=0,31$; $t=3,41$; $P=0,01968$), індексом резистентності для ВСА зліва ($r_{bs}=0,21$; $t=2,21$; $P=0,028977$), індексом резистентності для хребетної артерії справа ($r_{bs}=0,20$, $t=2,12$, $P=0,035838$), піковою систолічною швидкістю кровотоку (V_{ps}) у хребетній артерії справа ($r_{bs}=-0,21$; $t=-2,25$; $P=0,028202$), потовщенням великогомілкових артерій ($r_{bs}=0,44$; $t=5,11$; $P=0,027816$).

Отримані дані щодо взаємозв'язку між ССР і збільшенням ТКІМ ($r_{bs}=0,44$; $t=5,08$; $P=0,000001$), наявністю АБ ($r_{bs}=0,55$; $t=6,72$; $P=0,00$), порушенням диференціації на шари ($r_{bs}=0,374$; $t=4,13$; $P=0,000067$), склеротичними змінами клапанів серця ($r_{bs}=0,35$; $t=3,75$; $P=0,00085$) дозволили констатувати вагому

Таблиця 1

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування серцево-судинного ризику в жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-1,050	0,003	3,675	0,047
Менопауза	-0,756	0,052	23,834	<0,001
ХС ЛПНЩ	-0,0350	0,0021	3,447	0,049
КПС	-0,0117	0,0031	14,204	0,001
С-РП	-0,00181	0,0006	3,828	0,046
Індекс DAS28	-0,0640	0,0024	6,890	0,010
Збільшення ТКІМ	-0,161	0,049	10,787	0,001
Потовщення великогомілкових артерій	-0,0548	0,0049	3,976	0,042

Примітка. КПС – кількість припухлих суглобів.

роль цих показників у формуванні ССР. Якщо більшість із перерахованих ознак є доведеними маркерами атерогенезу, то потовщення великогомілкової артерії можна гіпотетично вважати характерним для РА. Результати проведених досліджень дозволили припустити, що потовщення великогомілкової артерії слугує особливим чинником, який пов'язаний як із традиційними чинниками ССР, так і з сурогатними. Вивчення взаємозв'язків засвідчило значну залежність якісного показника – факту наявності потовщення великогомілкових артерій з віком ($r_{bs}=0,60$; $t=7,66$; $P=0,000$), ІМТ ($r_{bs}=0,40$; $t=4,45$; $P=0,000021$), тривалістю РА ($r_{bs}=0,31$; $t=3,35$; $P=0,002512$), рівнями САТ ($r_{bs}=0,44$; $t=5,06$; $P=0,00002$) і ДАТ ($r_{bs}=0,38$; $t=4,18$; $P=0,00006$), ЗХС ($r_{bs}=0,28$; $t=2,98$; $P=0,00447$). Також виявлено статистично значущий зв'язок ($\chi^2=26,179$; $P<0,01$) між двома якісними показниками: наявність менопаузи та потовщення великогомілкових артерій. Під час оцінювання сили цього зв'язку визначали нормоване значення коефіцієнта кореляції Пірсона (C'), яке у цьому випадку становило $C'=0,632$, що означає наявність сильного зв'язку. Аналогічні за силою взаємозв'язки констатовані з порушенням диференціації судинної стінки на шари ($\chi^2=31,637$; $P<0,01$; $C'=0,680$) та фактом склерозування клапанів серця ($\chi^2=25,776$; $P<0,01$; $C'=0,628$). Менш сильні залежності відзначено з наявністю АБ ($\chi^2=26,179$; $P<0,01$) і збільшенням ТКІМ ($\chi^2=8,507$; $P<0,01$; $C'=0,387$).

У подальшому виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано формування ССР ($y=1$) і відсутність ССР ($y=0$). Як незалежні змінні (можливі предиктори) використовували як кількісні, так і якісні ознаки, доступні

для лікаря під час спостереження за пацієнтом з РА. Кількісними предикторами обрано параметри, що характеризують активність та особливості перебігу РА, ліпідний профіль, морфофункціональний стан сонних, хребетних, великогомілкових судин, імунної системи. За незалежні якісні змінні приймали наявність або відсутність таких ознак: менопауза, АБ, порушення диференціації на шари стінки судини, склерозування клапанів, потовщення, склерозування стінки судин, регулярність лікування, факт використання кортикостероїдів, метотрексату та імунобіологічної терапії. Кожну якісну ознаку було закодовано як «1» у разі наявності ознаки або як «0», якщо цієї ознаки не було.

Імовірність виникнення події для певного випадку розраховували за формулою:

$$P = 1 / (1 + e^z),$$

де $z = a + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + \dots + b_n \cdot X_n$; X_1, X_2, X_n – значення незалежних змінних; b_1, b_2, b_n – коефіцієнти, розрахунок яких є задачею бінарної логістичної регресії; a – константа.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з формуванням ССР у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 1.

З'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування ССР у жінок, хворих на РА, належать рівень С-РП, індекс DAS28, КПС, ХС ЛПНЩ та факт наявності або відсутності менопаузи, збільшення ТКІМ, потовщення великогомілкових артерій. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належ-

Таблиця 2

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування атеросклеротичних бляшок у жінок, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-1,177	0,003	51,310	<0,001
Збільшення ТКІМ	-0,143	0,063	5,077	0,026
Вік	0,00968	0,0024	16,289	<0,001
Наявність АЦЦП	0,148	0,0507	8,517	0,004
Індекс DAS28	-0,0477	0,0022	4,527	0,036
Потовщення великогомілкових артерій	-0,628	0,0584	115,562	<0,001

ності до підгрупи (1 – наявність формування ССР, 0 – відсутність формування ССР) було протиставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом, правильно було розпізнано 83,6 %.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

$$z = -1,050 - (0,756 \cdot \text{менопауза}) - (0,0350 \cdot \text{ХС ЛПНЩ}) - (0,0117 \cdot \text{КПС}) - (0,00181 \cdot \text{С-РП}) - (0,0640 \cdot \text{індекс DAS28}) - (0,161 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) - (0,0548 \cdot \text{потовщення великогомілкових артерій}).$$

Здійснимо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка в період до настання менопаузи, ХС ЛПНЩ – 4,81 ммоль/л, КПС – 15, С-РП – 12,65 г/л, індекс DAS28 – 5,1, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ та потовщення великогомілкових артерій):

$$z = -1,050 - (0,756 \cdot 0) - (0,0350 \cdot 4,81) - (0,0117 \cdot 15) - (0,00181 \cdot 12,65) - (0,0640 \cdot 5,1) - (0,161 \cdot 1) - (0,0548 \cdot 1). \\ z = -1,6325.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки ССР:

$$P = 1 / (1 + e^{-1,6325}) = 0,8365.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,8365 або 83,7 %.

Цей приклад свідчить, що за умов відсутності постменопаузи, яка статистично значуще впливає на ССР, існують інші параметри, які його визначають і свідчать про актуальність превентивних заходів у таких хворих.

На другому етапі математичного моделювання поставлено завдання відокремити предиктори формування АБ у пацієнток, хворих на РА, оскільки вивчення чинників ішемічних порушень – одне з актуальних питань кардіології з огляду на велику частку гострих коронарних синдромів у структурі захворюваності та смертності населення світу, й України зокрема. На

сьогодні доведено вагомий вплив атеросклерозу екстракраніальних судин, особливо ВСА, на розвиток ІХС. Беручи до уваги значну поширеність патології, зокрема й формування АБ, та її важливість у виникненні серцево-судинних захворювань, вважається необхідним і доцільним раннє виявлення структурних змін судин, що дасть змогу проводити превентивні заходи щодо зниження ССР.

Для того щоб визначити, які чинники слід обов'язково враховувати під час здійснення прогнозу, виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано формування АБ (y=1) або їх відсутність (y=0). Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередньому етапі.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила відокремити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з формуванням АБ у жінок, хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 2.

З'ясовано, що до чинників, значення яких слід враховувати під час прогнозування формування АБ у жінок, хворих на РА, належать індекс DAS28, вік, факт наявності або відсутності збільшення ТКІМ, потовщення великогомілкових артерій. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 – наявність формування АБ, 0 – відсутність формування АБ) було протиставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом правильно було розпізнано 88,8 %.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

Таблиця 3

Статистичні характеристики множинної логістичної регресії чинників, які потенційно можуть впливати на формування потовщення великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на ревматоїдний артрит

Показник	Коефіцієнт	Стандартна похибка	Критерій Вальда	P
Константа	-0,938	0,049	5,110	0,024
Збільшення ТКІМ	-0,514	0,0617	69,410	<0,001
С-РП	-0,308	0,0022	8,289	0,004
Наявність АЦЦП	0,822	0,0606	4,384	0,041
Індекс DAS28	-0,0576	0,0565	4,637	0,032
Vps BCA	0,00957	0,000461	4,312	0,043

$$z = -1,177 - (0,143 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) + (0,00968 \cdot \text{вік}) + (0,148 \cdot \text{наявність АЦЦП}) - (0,0477 \cdot \text{індекс DAS28}) - (0,628 \cdot \text{потовщення великогомілкових артерій}).$$

Проведемо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка віком 50 років, АЦЦП – позитивні, індекс DAS28 – 7,1, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ та великогомілкових артерій):

$$z = -1,177 - (0,143 \cdot 1) + (0,00968 \cdot 50) + (0,148 \cdot 1) - (0,0477 \cdot 7,1) - (0,628 \cdot 1). \\ z = -1,6546.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки АБ:

$$P = 1 / (1 + e^{-1,6546}) = 0,8395.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,8395 або 84,0 %.

Серцево-судинні захворювання – найбільш часта причина смерті людей, які страждають на автоімунні захворювання, зокрема РА, незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні РА та превентивної модифікації основних чинників ССР. Ідентифікація ССР має важливе значення в зазначеній групі населення, розроблено шкали для його розрахунку, але все це застосовується в рутинній клінічній практиці для пацієнтів віком понад 45 років, а серед молодих осіб поки залишається маловивченим без представлення будь-яких настанов щодо цієї проблеми. Тому вважали за доцільне провести аналіз взаємозв'язків нових чинників ССР у молодих жінок з РА, зокрема параметрів активності захворювання, факту наявності потовщення великогомілкових артерій, який був значно поширений в обстеженій когорті пацієнтів, та традиційних чинників ССР (дисліпідемії, куріння, артеріальна гіпертензія, порушення толерантності до глюкози). Отримано докази того, що наявність несприятливих змін у судинах, а саме субклінічного атеросклерозу, в жінок молодого віку свідчить про необхідність встановлення чинників його розви-

тку з метою розробки цільових параметрів превентивного втручання з подальшим зменшенням частоти виникнення серцево-судинних захворювань у хворих на РА.

Для того щоб визначити, які чинники (незалежні предиктори) мають статистично значущі функціональні зв'язки з фактом потовщення великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на РА, виконано процедуру множинного логістичного регресійного аналізу, при цьому як бінарну залежну змінну (y) було обрано наявність потовщення великогомілкових артерій (y=1) та відсутність цієї ознаки (y=0). Під час моделювання використовували ті ж самі параметри, що й на попередніх етапах.

Процедура множинної логістичної регресії дозволила визначити групу чинників, які найбільш тісно пов'язані з атеросклеротичним потовщенням великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років та хворих на РА. Результати статистичного аналізу множинної логістичної регресії наведено в табл. 3.

З'ясовано, що до чинників, які мають статистично значущі функціональні зв'язки з потовщенням великогомілкових артерій у жінок віком менше 45 років, хворих на РА, належать індекс DAS28, рівень С-РП, Vps BCA, факт наявності або відсутності АЦЦП, збільшення ТКІМ. Щодо інших чинників, які вивчалися, не продемонстровано сили зв'язку й статистичної значущості. Можливо, саме інтенсивність запального синдрому і порушення лінійної швидкості кровотоку у BCA є ранніми цільовими параметрами субклінічного атеросклерозу в жінок віком менше 45 років за умов РА.

Якість створеної моделі перевірено за допомогою процента конкордації (показники належності до підгрупи (1 – наявність потовщення великогомілкової артерії, 0 – відсутність потовщення великогомілкової артерії) було проти-

ставлено, що передбачено на підставі розрахованої моделі). Загалом правильно розпізнано 49 (89,1 %) з 55 випадків.

За результатами аналізу створено рівняння множинної регресії:

$$z = -0,938 - (0,514 \cdot \text{збільшення ТКІМ}) - (0,308 \cdot \text{С-РП}) + (0,822 \cdot \text{наявність АЦЦП}) - (0,0576 \cdot \text{індекс DAS28}) + (0,00957 \cdot \text{Vps ВСА}).$$

Проведемо розрахунок для конкретної пацієнтки з РА (жінка віком 40 років, АЦЦП – позитивні, індекс DAS28 – 6,1, С-РП – 11,7 г/л, під час УЗД констатовано збільшення ТКІМ, Vps ВСА – 71,4 см/с):

$$z = -0,938 - (0,514 \cdot 1) - (0,308 \cdot 11,7) + (0,822 \cdot 1) - (0,0576 \cdot 6,1) + (0,00957 \cdot 71,4). \\ z = -3,898.$$

Обчислюємо ймовірність формування в цієї пацієнтки потовщення великогомілкових артерій:

$$P = 1 / (1 + e^{-3,898}) = 0,9801.$$

Отже, ймовірність дорівнює 0,9801 або 98,0 %.

Таким чином, отримані дані дають підстави вважати, що персоналізований підхід до визначення ймовірності виникнення серцево-судинних захворювань досить актуальний і що новими вагомими чинниками ССР є активність запального процесу при РА, наявність АЦЦП, збільшення ТКІМ і великогомілкових артерій, порушення лінійної швидкості кровотоку у ВСА на тлі збереження ролі традиційних факторів, таких як підвищення рівня ХС ЛПНЩ та наявність постменопаузи.

Література

1. 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.
2. Dessein P.H., Joffe B.I., Veller M.G. et al. Traditional and non-traditional cardrisk factors are associated with atherosclerosis in

- rheumatoid arthritis // *J. R.*– 2005.– Vol. 32.– P. 435–442.
3. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Lopez-Diaz M.J. et al. HLA-DRB1 persistent chronic inflammation contribute to cardiovascular events and cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheumatism.*– 2007.– Vol. 57.– P. 125–132.
4. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis // *Semin Arthritis Rheum.*– 2005.– Vol. 35.– P. 8–17.
5. 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.
6. Innala L., Sjöberg C., Möller B. Co-morbidity in patients with early rheumatoid arthritis-inflammation matters // *Arthr. Research Therapy.*– 2016.– Vol. 18 (1).– P. 1.
7. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Geborek P. et al. Long-term mortality rate in rheumatoid arthritis patients with disease onset in the 1980s // *Scandinavian J. Rheumatology.*– 2011.– N 40 (6).– P. 433–438.
8. Kapetanovic M.C., Lindqvist E., Simonsson M. et al. Prevalence and predictive factors of comorbidity in rheumatoid arthritis patients monitored prospectively from disease onset up to 20 years: lack of association between inflammation and cardiovascular disease // *Scand. J. Rheumatology.*– 2010.– № 39 (5).– P. 353–359.
9. Maradit-Kremers H.P.J., Crowson C.S., Ballman, K.V., Gabriel S.E. Cardiovascular death in rheumatoid arthritis: a population-based study // *Arthr. Rheumatism.*– 2005.– N 52 (3).– P. 722–732.
10. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis // *Ann. Rheum. Dis.*– 2010.– Vol. 69.– P. 325–331.
11. Rodríguez-Rodríguez L., Gonzalez-Juanatey C., Palomino-Morales R. et al. TNFA-308 (rs1800629) polymorphism is associated with a higher risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis // *Atherosclerosis.*– 2011.– Vol. 216.– P. 125–130.
12. Shoenfeld Y., Gerli R., Doria A. et al. Accelerated atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112.– P. 3337–3347.
13. 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.
14. Stamatelopoulos K.S., Kitis G.D., Papamichael C.M. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis versus diabetes: a comparative study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2009.– Vol. 29.– P. 1702–1708.
15. Toms T.E., Symmons D.P., Kitis G.D. Dyslipidaemia in rheumatoid arthritis: the role of inflammation, drugs, lifestyle and genetic factors // *Curr. Vasc. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 8.– P. 301–326.

Надійшла 1.11.2016 р.

Оценка показателей воспалительной активности и поражения периферических сосудов как маркеров сердечно-сосудистого риска у женщин с ревматоидным артритом

Е.А. Гармиш, В.Г. Левченко, Ю.Н. Сиренко, М.Р. Икоркин

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

Цель работы – оценить показатели воспалительной активности и поражения периферических сосудов как маркеров сердечно-сосудистого риска (ССР) у женщин с ревматоидным артритом (РА).

Материал и методы. Обследовано 105 женщин с диагнозом РА. Лабораторное обследование пациентов включало общий и биохимический анализ крови с определением уровней С-реактивного белка, ревматоидного

фактора, наличия антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП), содержания общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности, триглицеридов, аполипопротеинов А1 и В, мочевой кислоты, гликозилированного гемоглобина, микроальбуминурии. Для характеристики активности РА использовали индекс DAS28. ССР оценивали по шкале mSCORE. Для мониторинга прогрессирования атеросклероза проводили УЗД сонных артерий с определением толщины комплекса интима – медиа (КИМ) в трех точках. Оценивали морфологию КИМ с учетом послойной дифференцировки, экзогенности, уплотнения и фрагментации интимы.

Результаты. Анализ распределения ССР по шкале mSCORE в зависимости от возраста выявил статистически значимое увеличение его распространения в возрасте свыше 45 лет и статистически значимые различия по количественным показателям между пациентками в когорте 46–60 и старше 60 лет. У 83,3 % женщин с сохраненной репродуктивной функцией не отмечено ССР, у 11,1 % выявлен умеренный и у 5,6 % – низкий риск. Увеличение толщины КИМ и кальциноз статистически значимо реже регистрировали у пациенток в возрасте меньше 45 лет, но эти нарушения были представлены достаточно широко, несмотря на то, что в данной возрастной группе не рекомендовано определять ССР. У всех женщин с ССР выявлено нарушение дифференцировки на слои и экзогенности, утолщенную и фрагментированную интиму сосудов. Утолщение большеберцовых артерий является показателем, который взаимосвязан как с традиционными факторами ССР, так и с суррогатными.

Выводы. Персонализированный подход к определению вероятности возникновения сердечно-сосудистых заболеваний является достаточно актуальным. Новыми значимыми факторами развития ССР являются активность воспалительного процесса при РА, наличие АЦЦП, увеличение толщины КИМ и большеберцовой артерии, нарушение линейной скорости кровотока во внутренней сонной артерии на фоне сохранения роли традиционных факторов, таких как увеличение ХС ЛПНП и наличие постменопаузы.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, сердечно-сосудистый риск, системное воспаление, атеросклероз, периферические сосуды.

Assessment of inflammatory factors and peripheral vessels involvement as markers of cardiovascular risk among women with rheumatoid arthritis

O.O. Garmish, V.G. Levchenko, Yu.M. Sirenko, M.R. Ikorkin

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

The aim – to assess inflammatory factors and peripheral vessels involvement as markers of cardiovascular risk among women with rheumatoid arthritis.

Materials and methods. 105 women with proved diagnosis of rheumatoid arthritis according to ACR 1987 and ACR/EULAR 2010 criteria were examined. Laboratory assessments consisted of biochemistry and hematology analysis, measuring of CRP level, rheumatoid factor, anti-CCP level, total cholesterol, HDL, LDL, thyroglobulin, apolipoprotein A1, apolipoprotein B, uric acid, HbA_{1c}, microalbuminuria. DAS28 was used in characterizing RA activity. Cardiovascular risk was defined per mSCORE with following gradation: low, middle, high and very high level. For purpose of atherosclerosis progression monitoring carotid ultrasound was performed, using B regimen defining surrogate marker of systemic atherosclerosis CIMT in 3 points. Thickness of CIM on the level of atheromatous plaque was not taken into account while measuring average CIMT. Morphology of CIM was evaluated taking into account layered differentiation, echogenicity, induration and fragmentation of intima.

Results. Cardiovascular risk occurrence per mSCORE was elevated among patients elder than 45 years; substantial differences in quantitative indices were revealed in groups of patients aged 46–60 and > 60 years. Among female patients of reproductive age, 83.3 % patients did not experience cardiovascular risk, 11.1 % experienced middle level and 5.6 % experienced low level of cardiovascular risk. CIM thickness and calcinosis were considerably rarely met in women aged < 45 years. All women with cardiovascular risk demonstrated disturbed differentiation to layers and echogenicity, thickened and fragmented vessels intima. Tibial artery thickness serves as a peculiarity related to both traditional and surrogate factors of cardiovascular risk.

Conclusions. It might be assumed that personalized approach in defining the possibility of cardiovascular diseases occurrence is vital and new important factors of their development are inflammatory process aggressiveness of RA, presence of anti-CCP, CIM and tibial artery thickness, disorder of linear velocity of blood flow against traditional factors, like increase of LDL and presence of menopause.

Key words: rheumatoid arthritis, cardiovascular risk, systemic inflammation, atherosclerosis, peripheral vessels.

УДК 616.12-008.318"461"

Випадок невідкладного лікування тріпотіння передсердь у новонародженого

С.О. Сіромаха, Л.М. Прокопович, В.П. Залевський, О.З. Парацій, О.С. Головенко,
Я.П. Труба, В.В. Лазоришинець

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: порушення ритму серця, тріпотіння передсердь, новонароджені

Порушення ритму серця часто виникають у новонароджених як із серцево-судинною, так і з екстракардіальною патологією. Рідкісною формою порушень ритму серця, не характерною для новонароджених та осіб молодшого віку, є тріпотіння передсердь (ТП), яке трапляється у них із частотою менше ніж 1 % [1]. Незважаючи на низьку поширеність цієї аритмії, ТП у дитячому віці дуже небезпечне, оскільки воно може стати причиною розвитку серцевої недостатності, системної тромбоемболії, аритмогенної кардіоміопатії і навіть раптової смерті [3–5].

Маловивченим та суперечливим питанням, якому присвячені поодинокі публікації у світовій літературі [2, 6], залишається асоціація вищезазначеної аритмії з органічним ураженням міокарда. Так, одні автори вважають, що ТП обов'язково пов'язане з природженими вадами серця, такими як синдром гіпоплазії лівих відділів серця, атріовентрикулярний канал, атрезія легеневої артерії тощо. За даними інших авторів [7], які провели найбільше на сьогодні дослідження клінічного перебігу ТП у новонароджених, статистично значущого зв'язку між розвитком ТП та структурною патологією серця не знайдено. Діагностика та пошук ефективних методів лікування ТП у новонароджених – актуальне завдання дитячої кардіології.

У статті проаналізовано клінічний випадок новонародженої дитини з тріпотінням передсердь.

Клінічний випадок

Пацієнт П., 6 днів від народження, маса тіла – 4600 г. Акушерський та гінекологічний анамнез у матері не обтяжений. Хронічних соматичних захворювань немає, артеріальний тиск не перевищував 120–130/80 мм рт. ст. Дитина народжена на 39-му тижні вагітності шляхом кесаревого розтину на тлі слабкості пологової діяльності та недостатнього відкриття шийки матки, в умовах вираженої гіпоксії. Частота скорочень серця (ЧСС) – 100 за 1 хв, дихання самостійне, незначний ціаноз шкірних покривів. На 6-ту добу від народження стан дитини різко погіршився, з'явилось неритмічне серцебиття, тахіпноє, ціаноз став більш вираженим. На ЕКГ зареєстроване порушення ритму серця у вигляді тахіаритмії з частотою скорочень шлуночків 330–360 за 1 хв. У екстреному порядку для уточнення діагнозу та вирішення подальшої тактики лікування дитина доставлена каретою швидкої допомоги в реанімаційне відділення Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України.

На момент госпіталізації стан дитини тяжкий. Свідомість ясна. Активність збережена. За даними фізикального обстеження: систолічний шум у другому міжребер'ї зліва від груднини. Інші органи та системи без особливостей. Лабораторні дані без особливостей. ЕКГ зареєстровано при швидкості 50 мм/с, тахікардія з вузькими комплексами QRS (60 мс), у передсер-



Рис. 1. ЕКГ з тріпотінням передсердь до лікування. II стандартне відведення, швидкість запису 50 мм/с (інтервали RR – 200–480 мс).

дях реєструються хвилі F (негативні у відведеннях II, III, aVF) з частотою 500 за 1 хв, варіабельне проведення на шлуночки (3 : 1, 2 : 1). Частота скорочень шлуночків 130–300 за 1 хв (рис. 1).

За даними ехокардіографії: вторинний дефект міжпередсердної перегородки (гемодинамічно незначущий). Скоротливість шлуночків задовільна. Фракція викиду – 53 %; кінцеводіастолічний об'єм лівого шлуночка – 10 мл; ЧСС – 214 за 1 хв.

З огляду на стан дитини та дані ЕКГ прийнято рішення про проведення електричної кардіоверсії. Під внутрішньовенним знеболенням виконано електричну кардіоверсію (енергія розряду 2 Дж), після чого зареєстровано відновлення синусового ритму з ЧСС 150 за 1 хв (рис. 2).

Клінічний стан дитини поліпшився, зникли ознаки ціанозу. На ЕКГ через 24 год після електричної кардіоверсії: ритм синусовий, правильний, нормальне положення електричної осі

серця, ЧСС – 120 за 1 хв. У реанімаційному відділенні дитину спостерігали протягом доби, після чого її перевели в загальну палату. За період перебування у соматичному відділенні стан дитини стабільний. Фізикальні, лабораторні та інструментальні методи дослідження – без особливостей. Через дві доби від моменту госпіталізації дитину в задовільному стані виписано під спостереження кардіолога за місцем проживання. Додаткової антиаритмічної терапії не призначали.

Висновок

Проведення невідкладної електричної кардіоверсії дозволило швидко та безпечно стабілізувати стан дитини. Оскільки причина виникнення небезпечного для життя порушення ритму серця не пов'язана із серцево-судинною патологією, а також враховуючи позитивний ефект



Рис. 2. ЕКГ пацієнта після проведення електричної кардіоверсії.

електричної кардіоверсії, який зберігається в динаміці, подальший прогноз щодо рецидиву ТП у цьому випадку є сприятливим. Електрична кардіоверсія у новонароджених із суправентрикулярними тахікардіями, які супроводжуються розладами гемодинаміки, – це безпечний та ефективний метод терапії.

Література

1. Бокерия Е.Л. Жизнеугрожающие фетальные аритмии (диагностика и лечение) // *Анналы аритмологии.* – 2005. – № 2 (1). – С. 5–14.
2. Di Rocco J. R., During A., Morelli P.J. et al. Atrial fibrillation in

healthy adolescents after highly caffeinated beverage consumption: two case reports // *J. Med. Case Reports.* – 2011. – Jan 19. – Vol.5. – P. 18.

3. Drago F., Silvetti M.S., Grutter G., De Santis A. Long term management of atrial arrhythmias in young patients with sick sinus syndrome undergoing early operation to correct heart disease // *Europace.* – 2006. – 8 (7). – P. 488–449.

4. Losay J., Touchot-Kone A., Lambert V. Congenital cardiopathy: indications for anticoagulant treatment // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* – 2005. – 98 (5). – P. 566–570.

5. Ricci S. Embolism from the heart in the young patient: a short review // *Neurol. Sci.* – 2003. – 24 (Suppl. 1). – P. S13–14.

6. Stulak J.M., Dearani J.A., Puga F. et al. Right-sided Maze procedure for atrial tachyarrhythmias in congenital heart disease // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81 (5). – P. 1780–1784.

7. Texter K.M., Kertesz N.J., Friedman R.A., Fenrich A.L. Atrial flutter in infants // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48 (5). – P. 1040–1046.

Надійшла 23.09.2015 р.

Случай неотложного лечения трепетания предсердий у новорожденного

С.О. Сиромакха, Л.М. Прокопович, В.П. Залевский, А.З. Параций, А.С. Головенко, Я.П. Труба, В.В. Лазоришинец

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

Редкой формой нарушений ритма сердца, не характерной для новорожденных и лиц молодого возраста, является трепетание предсердий, встречающееся у них с частотой менее 1 %. Диагностика и поиск эффективных методов лечения трепетания предсердий у новорожденных является актуальной задачей детской кардиологии. В статье представлен успешный случай лечения жизнеугрожающего трепетания предсердий с помощью электрической кардиоверсии у новорожденного без сердечно-сосудистой патологии. Показано, что электрическая кардиоверсия у новорожденных с суправентрикулярными тахикардиями, которые сопровождаются расстройствами гемодинамики, является безопасным и эффективным методом терапии.

Ключевые слова: нарушение ритма сердца, трепетание предсердий, новорожденные.

Case of urgent treatment of atrial fibrillation in a newborn

S.O. Siromakha, L.M. Prokopovych, V.P. Zalevskiy, O.Z. Paratsiy, O.S. Golovenko, Ya.P. Truba, V.V. Lazoryshynets

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

Heart rhythm disorder is a frequent concomitant disease of cardiovascular and extra-cardiac pathology. A rare variant of heart rhythm disorder, which is not typical for newborns and young people, is atrial fibrillation. Frequency of atrial fibrillation is less than 1 %. The main purpose is analysis of clinical case in newborn with atrial fibrillation. Diagnostic and search effective methods of treatment atrial fibrillation in newborn's is an actual problem in child cardiology. In this article described successful case of treatment life-threatening atrial fibrillation in newborn by electric cardioversion without cardiovascular pathology. Electric cardioversion in newborn's with supraventricular tachycardia, which have hemodynamic disorders, is safe and effective therapy method.

Key words: heart rhythm disorder, atrial fibrillation, newborn's.

УДК 616.13-004.6-071

Сучасні погляди на кальцифікацію вінцевих артерій та методи її діагностики

О.М. Голтвян, Ю.Г. Кияк, О.Ю. Барнетт

*Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** кальцифікація вінцевих артерій, механізми розвитку, ішемічна хвороба серця, атеросклероз, мультиспіральна комп'ютерна томографія

Взаємозв'язок між кальцифікацією вінцевих артерій (КВА) та розвитком ішемічної хвороби серця (ІХС) неодноразово було виявлено патологами. КВА є частиною атеросклеротичного процесу, корелює зі ступенем тяжкості атеросклерозу та збільшується з віком. На цей час визнано, що атеросклероз вінцевих артерій (ВА) та ІХС малоймовірні, якщо немає КВА.

Високий рівень коронарного кальцію асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень (ССУ) [40]. Раніше КВА розглядали як неминучий, пасивний і дегенеративний процес, котрий відбувається на кінцевих стадіях атеросклерозу. Однак останні дослідження показали, що КВА – це складний регульований процес, подібний до мінералізації хрящової та кісткової тканини [2, 48]. Роль КВА у виникненні ССУ дуже важлива, оскільки навіть за умов корекції чинників ризику КВА однак персистує. Наприклад, високий рівень КВА за даними мультиспіральної комп'ютерної томографії (МСКТ) є предиктором збільшення ризику виникнення тяжких ССУ у 5–7 разів порівняно з пацієнтами з низьким рівнем коронарного кальцію. І цей ризик збільшується з віком, незважаючи на лікування та профілактичні заходи [53, 55].

Висока поширеність КВА і прогностично несприятливий перебіг ССЗ потребують раннього виявлення чинників, асоційованих з розвитком і прогресуванням ССУ. Епідеміологічні дослідження виявили тісний взаємозв'язок між кальцифікацією та атеросклеротичним ураженням ВА. З огляду на однакові чинники ризику розвитку КВА та атеросклеротичних оклюзій артерій зроблено

висновок, що КВА є найбільш значущим і незалежним предиктором виникнення інфаркту міокарда (ІМ) та генералізованого атеросклерозу [28, 52].

Етіологія і чинники ризику кальцифікації вінцевих артерій

У низці публікацій висвітлено спільні механізми розвитку остеопорозу, кальцифікації аортального клапана, атеросклеротичного ураження аорти і ВА. Однак залишається багато невирішених питань з приводу етіопатогенезу початкової стадії ектопічної кальцифікації та її прогресування [10, 47].

Результати деяких досліджень демонструють зв'язок між рівнем холестерину (ХС) ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) та показниками мінеральної щільності кісткової тканини в зоні променевої кістки [46, 51]. Показано, що *in vitro* ЛПНЩ стимулюють мінералізацію, опосередковану остеобластоподібними клітинами судинної стінки, водночас пригнічуючи функцію кісткових остеобластів. Своєю чергою кардіопротекторний ефект ХС ліпопротеїнів високої щільності може бути опосередкований інгібуванням остеогенної активності клітин судинної стінки, задіяних у кальцифікації. Крім того, окиснені ЛПНЩ індукують експресію клітинами судинного ендотелію моноцитарного хемотаксичного і макрофагального колонієстимулювального факторів і спричиняють резорбцію кісткової тканини. Водночас, за даними деяких досліджень, постійне застосування статинів не зумовлює позитивного впливу на профілактику переломів [51].

Існує також гіпотеза wear and tear – вікового зношення, яка первинно стосується кальцинованих клапанів серця. Проте пізніше з'явилися дані, які свідчать про значення дисфункції ендотелію, хронічне імунне запалення, персистування мікробних агентів, а також дані про порушення мінералізації, пов'язані з продукцією остеопонтину [10, 46, 47, 51].

Із чинників ризику підвищений рівень ХС у плазмі крові був найбільш асоційованим із КВА [3, 22, 29, 30, 32]. Куріння [18, 21, 32], підвищений артеріальний тиск [21, 32], надлишкова маса тіла [32, 33], цукровий діабет [18] і підвищений рівень тригліцеридів [33] також пов'язані з КВА, що було відображено у кількох дослідженнях.

Проте найбільш важливими у розвитку КВА серед чинників ризику виділили вік і стать: для чоловіків і жінок віком менше 40 років ризик становить 14–100 %, для чоловіків віком понад 70 років – 93–100 %, а для жінок віком понад 70 років – 77–100 % [3, 21, 25].

Візуалізація кальцифікації вінцевих артерій

Променева діагностика КВА розпочалася із серцевої рентгеноскопії, котра була, в першу чергу, якісним методом обстеження. Депозити кальцію у ВА мають високу щільність рентгенівського випромінювання.

Розвиток методів променевої діагностики, особливо МСКТ, в умовах синхронізації з ЕКГ, дозволяє неінвазивно виявити та кількісно оцінити навіть невелику кількість коронарного кальцію і, відповідно, наявність і тяжкість атеросклерозу ВА [1, 38]. Кількісне визначення ступеня кальцифікації засноване на коефіцієнті рентгенівського поглинання та площі кальцинатів і може бути виражене в одиницях кальцієвого індексу (КІ). Фактор щільності вираховують за піковою щільністю зони кальцифікації, яка відображається в одиницях Хаунсфілда (HU). КВА визначається як ділянка зі щільністю понад 130 HU. Класичним методом кількісної оцінки КВА є запропонований у 1990 р. спосіб підрахунку КІ методом Агатстона, згідно з яким КІ обчислюють шляхом множення площі КВА на фактор щільності, котрий вираховується за піковою щільністю в зоні кальцифікації і поділяється на чотири ступені залежно від значення в HU. Загальний КІ вираховується як сума індексів з усіх зрізів [5].

S.R. Tanendau та співавтори [49] були першими, котрі повідомили про використання МСКТ

для виявлення кальцієвих депозитів у ВА. Кількісні показники кальцифікації, визначеної методом МСКТ, порівнювали з даними коронарної ангіографії (КАГ) у 54 хворих. Стеноз ВА вважали значним, якщо звуження просвіту становило 70 %; у лівій ВА значущим стеноз вважали при звуженні на 50 %. Дані КАГ показали істотне ураження ВА у 43 хворих; 88 % із них мали кальцифікацію принаймні однієї ВА. Специфічність для значущого стенозу в цьому дослідженні була 100 %. Сканування обмежувалося розглядом проксимальних 76 мм ВА без дистальних ділянок судин.

У 1992 р. A.S. Agatston та співавтори [4] повідомили про перше велике клінічне дослідження, в якому МСКТ була використана для виявлення КВА. У 584 пацієнтів середнього віку (48 років) виконано МСКТ зі зрізами 3 мм (розмір 0,46 мм²); 50 особам також провели рентгеноскопію. У 109 пацієнтів виявили захворювання ВА, встановлено перенесений ІМ в анамнезі (у 22 осіб) або дані, що свідчать про звуження діаметра ВА більш ніж на 50 % (у 87 осіб). Решта 475 пацієнтів не мали в анамнезі ІХС. У пацієнтів із захворюванням ВА виявляли більше кальцію, ніж у осіб такого ж віку, але без анамнезу захворювання ВА ($P < 0,0001$). Загальний КІ 50 (врахована сума щільності рентгенівського випромінювання і загальна площа кальцію) має чутливість 71 % і специфічність 91 % для пацієнтів віком 40–49 років зі стенозом щонайменше 50 %. Загальний КІ 300 в осіб віком 60–69 років з подібним ступенем стенозу мав чутливість 74 % і специфічність 81 %. Негативне прогностичне значення нульової кальцифікації становило 98 % в осіб віком 40–49 років, 94 % – віком 50–59 років, і 100 % – віком 60–69 років. За допомогою МСКТ виявлено депозити кальцію у 90 % пацієнтів, методом рентгеноскопії – у 52 % пацієнтів із встановленим захворюванням ВА. Автори дійшли висновку, що МСКТ інформативна для виявлення і кількісної оцінки КВА. Дослідження додатково показало, що середній загальний рівень кальцію збільшується з віком.

J.V. Breen та співавтори [11] дослідили 100 пацієнтів віком 23–59 років, яким провели МСКТ та КАГ. Значущим стенозом вважали звуження діаметра ВА на 50 % за даними КАГ. Чутливість виявлення будь-якого рівня кальцію (тобто КІ більше нуля) в осіб зі значним стенозом за даними КАГ становила 100 %, а специфічність – 47 %. У пацієнтів, у яких за даними КАГ

виявлено стеноз понад 10 %, чутливість для виявлення будь-якої кількості кальцію за допомогою МСКТ становила 94 %, а специфічність – 72 %.

J.A. Fallavollita та співавтори [19] порівняли результати визначення кальцію методом МСКТ із даними КАГ у 106 пацієнтів віком менше 50 років і відзначили чутливість методу 85 % і специфічність 45 % у пацієнтів зі значним стенозом, який констатували при звуженні діаметра ВА на 50 % за даними КАГ. Для мультисудинного ураження чутливість становила 94 %, для односудинного – 75 %. Позитивне прогностичне значення – 66 %. Оскільки негативне прогностичне значення становило лише 34 %, автори підкреслюють, що відсутність за даними МСКТ коронарного кальцію не може заперечити значне ураження ВА в цій групі пацієнтів. Проте слід зауважити, що тільки 20 секцій МСКТ були розглянуті, на відміну від 30–40 секцій у більшості інших досліджень з порівнянням КАГ, а дистальна КВА, котру зазвичай спостерігали у правій ВА [35], могла бути пропущена в аналізі. Таким чином, негативне прогностичне значення при односудинному ураженні може бути недооцінене.

У великому багатоцентровому дослідженні [20], в якому брали до уваги КВА як показник значущого стенозу, взяв участь 431 пацієнт із симптомами ІХС (251 чоловік і 180 жінок, середній вік – 56 років). У цій групі чутливість виявленої кальцифікації за даними МСКТ як показник значущого стенозу (звуження більше ніж на 50 %) становила 92 %, специфічність – 43 %. Коли зображення МСКТ було оцінено в сліпому стандартизованому дослідженні, специфічність становила тільки 31 % [15].

У більш пізньому багатоцентровому дослідженні [14] за участю 710 пацієнтів 427 осіб мали значні зміни за даними КАГ. КВА виявлено у 404 пацієнтів (чутливість 95 %). Серед 23 пацієнтів без КВА 83 % мали односудинне ураження за даними КАГ. Серед 283 пацієнтів без значущого ураження за даними КАГ 124 мали негативні результати МСКТ.

Хоча МСКТ вельми чутлива при визначенні КВА, ступінь і локалізацію кальцифікації не слід ототожнювати зі стенозом у конкретних ділянках. J.L. Vogtman та співавтори [9] виявили, що показники кальцію не були предиктором значущого стенозу в ділянці кальцифікації. Однак у цьому дослідженні лише один пацієнт мав значний стеноз за відсутності кальцифікації. Серед 150 пацієнтів, яким виконували МСКТ та КАГ,

W. Stanford та співавтори [48] виявили лише одного хворого зі звуженням ВА більше ніж на 50 % за відсутності кальцифікації.

Наявність та кількість кальцію у ВА, виявленого методом МСКТ, вказує на наявність та кількість асоційованих атеросклеротичних бляшок [44]. Крім того, J.A. Rumberger та співавтори [43] припустили, що ступінь кальцифікації може бути використаний з високою специфічністю для прогнозування пов'язаного стенозу.

Зміни КІ мають важливе значення для оцінки прогресування, стабілізації та/або регресу коронарного захворювання в окремих пацієнтів. W.R. Janowitz та співавтори [26] оцінювали кальцифіковані атеросклеротичні бляшки у 25 симптомних і безсимптомних пацієнтів з інтервалом 406 днів. У пацієнтів з доведеним обструктивним ураженням ВА за даними КАГ виявлено збільшення КІ на 48 % порівняно з 22 % у безсимптомних осіб. У хворих з обструктивним ураженням ВА у подальшому дослідженні виявлено 55 нових кальцієвих депозитів порівняно з 18 у безсимптомних пацієнтів. W.R. Janowitz та співавтори прийшли до висновку, що МСКТ є корисною для дослідження історії розвитку ІХС та наслідків інтервенційних втручань на ВА. І вони не вважають, що відмінності між скануванням можуть бути результатом похибки вимірювання.

У низці досліджень показано варіабельність повторних вимірювань коронарного кальцію методом МСКТ. Тому використання серійного МСКТ-сканування в окремих пацієнтів для оцінки прогресування або регресу кальцифікації є проблематичним. L.F. Bielak та співавтори [7] досліджували 256 пацієнтів, у яких за даними МСКТ визначено вміст коронарного кальцію і проведено КАГ. Повторне МСКТ-сканування зроблено відразу ж після початкового сканування, але після того, як пацієнт піднявся і трохи пройшовся по кімнаті. Дослідники виявили, що сегментні ділянки з незначною кальцифікацією (менше 2 мм²) були виявлені при другому обстеженні тільки у 50 % випадків (P<0,0001). Таким чином, хоча підрахунок загального КІ методом МСКТ є кількісним [5, 11, 14, 15, 27, 35, 41, 43, 44] і незалежним від оператора, відповідність результатів коливається від відмінної до помірної залежно від лабораторії і, перш за все, від фактичної величини КІ.

Таким чином, висновки W.R. Janowitz та співавторів, швидше за все, будуть застосовуватися у дослідженнях, в яких вивчаються великі групи

пацієнтів, але вони не обов'язкові для окремих пацієнтів, котрі проходять рутинне клінічне обстеження. Розбіжності у повторних вимірюваннях КІ значною мірою пов'язані з розбіжностями вторинними (рухи пацієнтів при обстеженні). Було запропоновано попередньо застосувати МСКТ-сканування зрізів товщиною 6 мм [16] (традиційно – 3 мм), щоб скоротити вдвічі розбіжності між результатами сканування. Подальше вдосконалення електрокардіографічних тригерних алгоритмів і скорочення загального часу сканування недавно були реалізовані й повинні ще більше знизити розбіжності між скануваннями. Крім того, дотримання пацієнтом інструкції про затримку дихання може зменшити розбіжність результатів.

Клінічні наслідки при кальцифікації вінцевих артерій

W.C. Little та співавтори [31] показали, що гострі оклюзії при ІМ часто спостерігали в артеріях зі стенозом менше ніж 50 %, визначеним за даними КАГ. У цих дослідженнях, однак, не оцінювали кальцифікацію. В.Н. Brundage та співавтори [13] розглянули кілька серій звітності 5-річної смертності й захворюваності від ІМ. У цьому огляді 5-річна смертність серед 1275 пацієнтів зі стенозом менше ніж 50 %, визначеним за даними КАГ, становила 7 %, а серед 4250 осіб з інтактними артеріями – 3 %. 5-річна частота виникнення ІМ становила 5 % серед 188 пацієнтів з помірним стенозом порівняно з 1 % серед 573 осіб з інтактними артеріями. Зроблено висновок, що ІМ і смерть у 2–3 рази частіше виникають у осіб з незначним атеросклерозом ВА, ніж у пацієнтів без атеросклеротичних бляшок.

Важливо проаналізувати результати не тільки щодо ССУ, а і щодо прогресування або можливого регресу захворювання. D. Waters та співавтори [53] показали, що прогресування атеросклерозу ВА є сильним незалежним предиктором виникнення ССУ.

J.R. Margolis та співавтори [34] досліджували 800 пацієнтів, скерованих на КАГ переважно із симптомами стенокардії (90 %). Вони відзначили, що симптомні пацієнти з кальцифікацією, виявленою при рентгенографії мали 5-річну виживаність у 58 % випадків порівняно з 87 % у пацієнтів без кальцифікації. Крім того, прогностичне значення КВА виявилось незалежним від віку, статі та уражених за даними КАГ судин, фізичних вправ та функції лівого шлуночка. З

іншого боку, в меншому дослідженні за участю 78 пацієнтів без серцево-судинних скарг зроблено висновок, що немає різниці щодо 5-річної виживаності, незалежно від того, була кальцифікація чи ні [23]. При цьому обидва дослідження [23, 34] мали недоліки в методології розрахунків, що стосувалися вибору і зміщення вимірювання.

R.C. Detrano та співавтори [17] вивчали виживаність серед безсимптомних, але з високим ступенем ризику пацієнтів з КВА, яку було виявлено за даними рентгенографії. Дослідники стежили за 1461 особою з більш ніж 10 % ризиком виникнення ССУ протягом наступних 8 років. ССУ (стенокардія, ІМ, ревазуляризація міокарда або смерть унаслідок ІХС) протягом 1 року виникли у 5,4 % із 691 пацієнта з КВА порівняно з 2,1 % із 768 пацієнтів без підтвердженої за даними рентгенографії кальцифікації ($P < 0,001$). Односудинна кальцифікація асоціювалася з ризиком виникнення ССУ у 5,4 %, двосудинна – у 5,6 %, трисудинна – у 6,2 %. R.C. Detrano та співавтори встановили, що у хворих з виявленою за даними рентгенографії кальцифікацією ризик виникнення ССУ був у 2,7 рази більшим порівняно з групою без кальцифікації. Вони також виявили, що присутність кальцифікації була незалежним прогностичним предиктором принаймні одного ССУ незалежно від віку, статі та інших чинників ризику. Слід підкреслити, що троє пацієнтів померли від ІХС і два нефатальних ІМ виникли в пацієнтів без КВА. Дослідники дійшли висновку, що наявність КВА, виявленої за даними рентгенографії, визначає підвищений ризик ССУ в безсимптомних пацієнтів протягом 1 року, і цей ризик не залежить від традиційних чинників ризику.

Про прогностичну значущість КВА, виявленої за даними рентгенівської комп'ютерної томографії, даних небагато. S. Naito та співавтори [36] досліджували групу осіб похилого віку (136 чоловіків і 105 жінок) протягом 4 років. Серед 82 пацієнтів з КВА у 4,9 % розвинувся ІМ, у той час як серед 159 пацієнтів без КВА не зареєстровано жодного ІМ. Проте смертність не відрізнялася між цими двома групами. У жінок у цілому смертність становила 26 % (3,7 % унаслідок ІМ) у групі з КВА і 9 % (0 % унаслідок ІМ) – у групі без КВА. У чоловіків загальна смертність становила 13 % (5,5 % унаслідок ІМ) у групі з КВА і 12 % (0 % унаслідок ІМ) – у групі без КВА. Середній вік досліджуваних пацієнтів – 61 рік.

У недавно опублікованому багатоцентровому дослідженні, присвяченому КВА, розглянуто

дані 501 симптомного пацієнта, дослідженого методами МСКТ та КАГ [15]. Більшість із цих пацієнтів мали симптоми ураження ВА. У цій групі 1,8 % осіб померли, 1,2 % – мали несмертельні ІМ протягом періоду спостереження у середньому 31 міс. КІ 100 або більше показав високу ймовірність майбутніх ССУ, на відміну від тих, у кого КІ був нижче 100.

S.L. Mautner та співавтори [35] порівняли ступінь КВА, виявленої методом МСКТ, з частотою тромбозів, виявлених при гістоморфологічному дослідженні. Серед 1426 сегментів ВА у хворих із симптомами ІХС кальцифікацію за даними МСКТ виявлено у 41 % випадків. Серед 1535 сегментів ВА у безсимптомних хворих на ІХС кальцифікацію за даними МСКТ виявлено у 24 % випадків, у той час як у контрольній групі – тільки у 4 %. Чутливість МСКТ становила 94 % для визначення КВА, специфічність – 76 %. Позитивна прогностична цінність становила 84 %; негативна прогностична цінність – 90 %. S.L. Mautner та співавтори дійшли висновку, що кальцифікація за даними МСКТ виявилася ефективним предиктором ІХС. У цьому дослідженні в групі із симптомною ІХС в анамнезі були стенокардії або ІМ та оклюзія більш ніж на 75 % щонайменше в одній ділянці ВА. У групі безсимптомної ІХС була принаймні одна сегментарна оклюзія більш ніж на 75 %, але без клінічно виражених симптомів. У контрольній групі не було ні симптомів, ні оклюзій більше ніж на 75 %.

Виявлення КВА має значення для виокремлення осіб, схильних до ризику гострих ССУ, а раннє виявлення незначного атеросклерозу ВА має потенційну цінність за умови, якщо цей процес може бути сповільнений, зупинений або усунутий.

Існують дані, що зниження рівня ХС у сироватці крові в пацієнтів з ІХС (вторинна профілактика) знижує частоту розвитку нефатального та фатального ІМ, серцево-судинну смертність, а також загальну смертність [40]. Деякі дослідники ставлять під сумнів доцільність скринінгу рівня загального ХС у безсимптомних осіб [24], хоча існують дані про те, що зниження рівня ліпідів у хворих з підвищеним вмістом ХС без клінічної симптоматики (тобто безсимптомних хворих з високим ступенем ризику) є ефективним [8, 12, 37].

Хоча кальцифікацію спостерігають частіше на пізніх стадіях атеросклерозу ВА, вона може також виникати на більш ранніх стадіях ІХС.

Зв'язок КВА з розривом атеросклеротичних бляшок досі невідомий. Необхідні подальші дослідження, щоб краще з'ясувати роль кальцифікації в патогенезі атеросклерозу і, зокрема, розриви атеросклеротичних бляшок.

Вивчення процесів кальцифікації є не менш важливим, ніж дані про прогресування КВА та рівень КІ. Вони можуть бути потенційно використані для оцінки різноманітних терапевтичних втручань. Однак спершу слід вирішити низку питань, пов'язаних із пошуком адекватних методів оцінки прогресування КВА. Потрібно оцінити взаємозв'язок між традиційними та новими чинниками ризику, в першу чергу – клініко-лабораторними змінами та прогресуванням КВА. Очевидна необхідність в організації відповідних досліджень та додатковому поглибленому аналізу вже отриманих даних, котрі допоможуть визначити місце цих методів у ранній діагностиці атеросклерозу та ІХС, забезпечити адекватне проведення профілактичних і терапевтичних втручань.

Література

1. Терновой С.К., Сеницын В.Е., Гагарина Н.В. Неинвазивная диагностика атеросклероза и кальциноза коронарных артерий. – М.: Атмосфера, 2003.
2. Abedin M., Tintut Y., Demer L.L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – Vol. 24. – P. 1161–1170.
3. Agatston A.S., Janowitz W.R., Aizawa N. et al. Quantification of coronary calcium reflects the angiographic extent of coronary artery disease // *Circulation.* – 1991. – Vol. 84 (Suppl. II). – P. II–159.
4. Agatston A.S., Janowitz W.H. Coronary calcification: detection by ultrafast computed tomography // *Ultrafast computed tomography in cardiac imaging: principles and practice* / Eds. W. Stanford, J.A. Rumberger. – N.Y.: Futura, 1992. – P. 77–95.
5. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1990. – Vol. 15. – P. 827–832.
6. Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K. et al. Predictive value of electron beam CT of the coronary arteries: 19-month follow-up of 1173 asymptomatic subjects // *Circulation.* – 1996. – Vol. 93. – P. 1951–1953.
7. Bielak L.F., Kaufmann R.B., Moll P.P. et al. Small lesions in the heart identified at electron beam CT: calcification or noise? // *Radiology.* – 1994. – Vol. 192. – P. 631–636.
8. Blankenhorn D.H., Hodis H.N. George Lyman Duff Memorial Lecture: Arterial imaging and atherosclerosis reversal // *Arterioscler. Thromb.* – 1994. – Vol. 14. – P. 177–192.
9. Bormann J.L., Stanford W., Stenberg R.G. et al. Ultrafast tomographic detection of coronary artery calcification as an indicator of stenosis // *Am. J. Card. Imaging.* – 1992. – Vol. 6. – P. 191–196.
10. Bostrom K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // *J. Clin. Invest.* – 1993. – Vol. 91. – P. 1800–1809.
11. Breen J.B., Sheedy P. F. II, Schwartz R.S. et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease // *Radiology.* – 1992. – Vol. 185. – P. 435–439.
12. Brown B.G., Zhao X.Q., Sacco D.E., Albers J.J. Lipid lowering

- and plaque regression: new insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease // *Circulation*.– 1993.– Vol. 87.– P. 1781–1791.
13. Brundage B.H., Detrano R.C., Wong N. Ultrafast computed tomography: imaging of coronary calcium in atherosclerosis // *Am. J. Card. Imaging*.– 1992.– 6.– P. 340–345.
14. Budhoff M.J., Georgiou D., Brody A. et al. Ultrafast computed tomography as a diagnostic modality in the detection of coronary artery disease: a multicenter study // *Circulation*.– 1996.– Vol. 93.– P. 898–904.
15. Detrano R., Hsiai T., Wang S. et al. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary arteriography // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1996.– Vol. 27.– P. 285–290.
16. Detrano R., Wang S., Tang W. et al. Thick slice electron beam tomographic scanning allows reproducible and accurate assessments of coronary calcific deposits // *Circulation*.– 1995.– Vol. 92 (Suppl. I).– P. I-650.
17. Detrano R.C., Wong N.D., Tang W. et al. Prognostic significance of cardiac cinefluoroscopy for coronary calcific deposits in asymptomatic high risk subjects // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1994.– Vol. 24.– P. 354–358.
18. Detrano R.C., Wong N.D., French W.J. et al. Prevalence of fluoroscopic coronary calcific deposits in high-risk asymptomatic persons // *Am. Heart J*.– 1994.– Vol. 127.– P. 1526–1532.
19. Fallavollita J.A., Brody A.S., Bunnell I.L. et al. Fast computed tomography detection of coronary calcification in the diagnosis of coronary artery disease: comparisons with angiography in patients <50 years old // *Circulation*.– 1994.– Vol. 89.– P. 285–290.
20. Georgiou D., Budoff M., Kennedy J. et al. The value of ultrafast CT coronary calcification in predicting significant coronary artery disease compared to angiography: a multicenter study // *Circulation*.– 1993.– Vol. 88 (Suppl. I).– P. I-639.
21. Goel M., Wong N.D., Eisenberg H. et al. Risk factor correlates of coronary calcium as evaluated by ultrafast computed tomography // *Am. J. Cardiol*.– 1992.– Vol. 70.– P. 977–980.
22. Hoeg J.M., Feuerstein I.M., Tucker E.E. Detection and quantitation of calcific atherosclerosis by ultrafast computed tomography in children and young adults with homozygous familial hypercholesterolemia // *Arterioscler. Thromb*.– 1994.– Vol. 14.– P. 1066–1074.
23. Hudson N.M., Walker J.K. The prognostic significance of coronary artery calcification seen on fluoroscopy // *Clin. Radiol*.– 1976.– Vol. 27.– P. 545–547.
24. Hulley S.B., Walsh J.M., Newman T.B. Health policy on blood cholesterol: time to change directions // *Circulation*.– 1992.– Vol. 86.– P. 1026–1029.
25. Janowitz W.R., Agatston A.S., Kaplan G., Viamonte M.Jr. Differences in prevalence and extent of coronary artery calcium detected by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women // *Am. J. Cardiol*.– 1993.– Vol. 72.– P. 247–254.
26. Janowitz W.R., Agatston A.S., Viamonte M.Jr. Comparison of serial quantitative evaluation of calcified coronary artery plaque by ultrafast computed tomography in persons with and without obstructive coronary artery disease // *Amer. J. Cardiol*.– 1991.– Vol. 68.– P. 1–6.
27. Kaufmann R.B., Sheedy P.F., Maher J.E. et al. Quantity of coronary artery calcium detected by electron beam computed tomography in asymptomatic subjects and angiographically studied patients // *Mayo Clin. Proc*.– 1995.– Vol. 70.– P. 223–232.
28. Lehto S., Niskanen L., Suhonen M. et al. Medial artery calcification. A neglected harbinger of cardiovascular complications in non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Arteriosclerosis, Thrombosis & Vascular Biology*.– 1996.– Vol. 16.– P. 978–983.
29. Lie J.T., Hammond P.I. Pathology of the senescent heart: anatomic observations on 237 autopsy studies of patients 90 to 105 years old // *Mayo Clin Proc*.– 1988.– Vol. 63.– P. 552–564.
30. Lee D.J., Mantelle L.L., Agatston A.S. et al. Risk factor correlates of coronary-artery calcification // *Circulation*.– 1992.– Vol. 85.– P. 880.
31. Little W.C., Constantinescu M., Applegate R.J. et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to-moderate coronary artery disease? // *Circulation*.– 1988.– Vol. 78.– P. 1157–1166.
32. Maher J.E., Peyser P.A., Kaufmann R.B. et al. Gender-specific predictors of coronary artery calcium in asymptomatic adults // *Am. J. Card. Imaging*.– 1994.– Vol. 8 (Suppl. 1).– P. 5.
33. Mahoney L.T., Burns T.L., Stanford W. et al. Coronary risk factors measured in childhood and young adult life are associated with coronary artery calcification in young adults: the Muscatine study // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1996.– Vol. 27.– P. 277–284.
34. Margolis J.R., Chen J.T., Kong Y. et al. The diagnostic and prognostic significance of coronary artery calcification: a report of 800 cases // *Radiology*.– 1980.– Vol. 137.– P. 609–616.
35. Mautner S.L., Mautner G.C., Froehlich J. et al. Coronary artery disease: prediction with in vitro electron beam CT // *Radiology*.– 1994.– Vol. 192.– P. 625–630.
36. Naito S., Takasu J., Aoyagi Y. et al. Progression to ischemic heart disease in subjects with coronary calcification as evaluated by computed tomography // *J. Cardiol*.– 1990.– Vol. 20.– P. 249–258.
37. Pedersen T.R., Kjekshus J., Berg K. et al. 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.
38. Raggi P., Callister T.Q., Cooil B. et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography // *Circulation*.– 2000.– Vol. 101.– P. 850–855.
39. Raggi P., Callister T.Q., Cooil B. et al. Identification of patients at increased risk of first unheralded acute myocardial infarction by electron-beam computed tomography // *Circulation*.– 2000.– Vol. 101.– P. 850–855.
40. Rossouw J.E., Lewis B., Rifkind B.M. The value of lowering cholesterol after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med*.– 1990.– Vol. 323.– P. 1112–1119.
41. Rumberger J.A., Schwartz R.S., Simons D.B. et al. Relation of coronary calcium determined by electron beam computed tomography and lumen narrowing determined by autopsy // *Am. J. Cardiol*.– 1994.– Vol. 73.– P. 1169–1173.
42. Rumberger J.A., Sheedy P.F., Breen J.F. et al. Electron beam computed tomography and coronary artery disease: scanning for coronary artery calcification // *Mayo Clin. Proc*.– 1996.– Vol. 71.– P. 369–377.
43. Rumberger J.A., Sheedy P. F. III, Breen J.F., Schwartz R.S. Coronary calcium, as determined by electron beam computed tomography, and coronary disease on arteriogram: effect of patient's sex on diagnosis // *Circulation*.– 1995.– Vol. 91.– P. 1363–1367.
44. Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al. Coronary artery calcium areas by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study // *Circulation*.– 1995.– Vol. 92.– P. 2157–2162.
45. Schoppet M., Al-Fakhri N., Franke F.E. et al. Localization of osteoprotegerin, tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand, and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand in Monckeberg's sclerosis and atherosclerosis // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.– 2004.– Vol. 89.– P. 4104–4112.
46. Shanahan C.M., Cary N.R., Metcalfe J.C., Weissberg P.L. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques // *J. Clin. Invest*.– 1994.– Vol. 93.– P. 2393–2402.
47. Shao J.-S., Cai J., Towler D.A. Molecular mechanisms of vascular calcification: lessons learned from the aorta // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*.– 2006.– Vol. 26.– P. 1423–1430.
48. Stanford W., Breen J., Thompson B. et al. Can the absence of coronary calcification on ultrafast CT be used to rule out of [sic] nonsignificant coronary artery stenosis? // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 1992.– Vol. 19.– P. 189A.
49. Tanenbaum S.R., Kondos G.T., Veselik K.E. et al. Detection of calcific deposits in coronary arteries by ultrafast computed tomography and correlation with angiography // *Am. J. Cardiol*.– 1989.– Vol. 63.– P. 870–872.

50. Tyson K.L., Reynolds J.L., McNair R. et al. Osteo/Chondrocytic Transcription Factors and Their Target Genes Exhibit Distinct Patterns of Expression in Human Arterial Calcification // *Arterioscler.Thromb. Vasc. Biol.*– 2003.– Vol. 23.– P. 489–494.
51. Vattikuti R., Towler D.A. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*– 2004.– Vol. 286.– P. E686–696.
52. Vliegenthart R., Oudkerk M., Song B. et al. Coronary calcification detected by electron-beam computed tomography and myocardial infarction. The Rotterdam Coronary Calcification Study // *Eur. Heart J.*– 2002.– Vol. 23.– P. 1596–1603.
53. Waters D., Craven T.E., Lesperance J. Prognostic significance of progression of coronary atherosclerosis // *Circulation.*– 1993.– Vol. 87.– P. 1067–1075.
54. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2002.– Vol. 39.– P. 225–230.
55. Wong N.D., Kouwabunpat D., Vo A.N. et al. Coronary calcium and atherosclerosis by ultrafast computed tomography in asymptomatic men and women: relation to age and risk factors // *Am. Heart J.*– 1994.– Vol. 127.– P. 422–430.

Надійшла 1.07.2016 р.

Современные взгляды на кальцификацию венечных артерий и методы ее диагностики

О.Н. Голтвян, Ю.Г. Кияк, А.Ю. Барнетт

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Кальцификация венечных артерий является независимым предиктором развития ишемической болезни сердца, а высокие показатели коронарного кальциевого индекса свидетельствуют о почти 10-кратном повышении риска возникновения осложнений ишемической болезни сердца. Проведен анализ ряда публикаций, о взаимосвязи атеросклероза и кальцификации венечных артерий, ее диагностике и риске возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: кальцификация венечных артерий, механизмы развития, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, мультиспиральная компьютерная томография.

Current views on the coronary artery calcification and methods of its diagnosis

О.М. Holtvyan, Yu.H. Kyiak, O.Yu. Barnett

Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine

It's commonly known that coronary artery calcification is an independent predictor of the coronary artery disease and high rates of coronary calcium score indicate approximately 10-fold increased risk of coronary artery disease complications in future. In this review, we analyzed publications regarding relationship of atherosclerosis and coronary artery calcification, its diagnosis and risk factors of future cardiovascular events.

Key words: coronary artery calcification, mechanisms of development, ischemic heart disease, atherosclerosis, multidetector computed tomography.

Пам'яті Георгія Вікторовича Дзяка

(1945–2016)



24 листопада 2016 р. пішов із життя видатний український учений, організатор охорони здоров'я і медичної освіти, ректор ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», член президії Національної академії медичних наук України, заслужений діяч науки і техніки України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор Георгій Вікторович Дзяк.

Георгій Вікторович народився 20 березня 1945 р. у м. Дніпро. У 1968 р. закінчив з відзнакою Дніпропетровський орден Трудового Червоного Прапора медичний інститут за спеціальністю «лікувальна справа». Вступив до аспірантури на кафедру факультетської терапії № 1, де й розпочав свою науково-дослідницьку та лікувальну діяльність. Захистивши у 1970 р. кандидатську дисертацію на тему «Особливості зовнішнього дихання та кардіогемодинаміки у спортсменів – плавців, підводників та водолазів», працював асистентом кафедри факультетської терапії № 2, потім доцентом цієї кафедри, з 1979 р. – завідувачем кафедри. У 1980 р. успішно захистив докторську дисертацію на тему: «Гіпертрофія та дистрофія міокарда як наслідок гіперфункції серця», яка визначила новий напрям у фундаментальних наукових дослідженнях у кардіології.

У 1983 р. Г.В. Дзяку присвоєно звання професора. З 1987 р. він працював проректором з навчальної роботи та першим проректором. У 1996 р. талановитого професора обирають ректором Дніпропетровської державної медичної академії, і за двадцять років під керівництвом Георгія Вікторовича Дніпропетровська медична академія МОЗ України за рівнем якості підготовки лікарів і провізорів та пріоритетністю наукових досліджень увійшла до провідних східноєвропейських лідерів медичної освіти. Численні інновації в українській медичній освіті – ліцензійний інтегрований іспит, кредитно-модульна система підготовки, практично-орієнтовані іспити – були запроваджені як пілотні проекти під керівництвом Г.В. Дзяка саме в ДМА. Про рейтинг закладу свідчать закордонні відзнаки викладацького колективу та престижність навчання в академії, яка стала відомою в багатьох країнах світу.

Академік Георгій Вікторович Дзяк був всевітньо відомим ученим у галузі терапії та кардіології. Ним досліджено механізми адаптації хворих з ревматичними вадами серця, охарактеризовано типи порушень легеневого та серцевого кровообігу, запропоновано нові способи профілактики й лікування хворих на ревматизм, досліджено особливості порушень функції серця при гіпертонічній та ішемічній хворобах серця, вадах серця в різних вікових групах. Під керівництвом і

за активною участю Г.В. Дзяка розроблено сучасні стандарти й настанови щодо ішемічної хвороби серця, атеросклерозу, тромбоемболії, фібриляції передсердь, артеріальної гіпертензії та серцевої недостатності, які широко застосовуються у практичній медицині.

За ініціативою Георгія Вікторовича була створена Університетська клініка Дніпропетровської медичної академії. На її базі зокрема відкрито центр остеопорозу, де вирішуються проблеми діагностики, лікування та профілактики цього захворювання.

Професор Г.В. Дзяк підготував блискучу плеяду вчених, які працюють у системі охорони здоров'я не тільки в Україні, а й за її межами. Під керівництвом Георгія Вікторовича виконано понад 90 кандидатських та докторських дисертацій. Результати наукових досліджень професора та його учнів знайшли відображення у понад 600 наукових публікаціях. Під редакцією Г.В. Дзяка та за його безпосередньою участю видано 20 монографій, 2 підручники, 17 наукових посібників. Георгій Вікторович Дзяк – автор 18 винаходів, співавтор 2 відкриттів, отримав 23 патенти.

Багатогранна наукова, педагогічна, лікувальна та громадська діяльність були високо оцінені, і в 1994 р. за визначні наукові досягнення Георгія Вікторовича обрано членом-кореспондентом Національної академії медичних наук України за спеціальністю «терапія», а в 1997 р. – дійсним членом Національної академії медичних наук України. У складі колективу авторів, який розробив і успішно впровадив програму діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, у 2003 р. Г.В. Дзяк був удостоєний Державної премії України.

Виняткові професійні якості академіка Г.В. Дзяка було неодноразово відзначено високими урядовими нагородами: орденом «За заслуги» III ступеня (1997), II ступеня (2001), медаллю «За заслуги в охороні здоров'я» імені М.Д. Стражеска (2001), Почесними грамотами Верховної Ради та Кабінету Міністрів України.

Академік Г.В. Дзяк був нагороджений золотою медаллю Альберта Швейцера за великі заслуги у справі гуманізму та медицини, орденом «Святого Станіслава» IV ступеня (2001). Його було обрано академіком Нью-Йоркської

академії наук (1998) та Академії медицини Польщі (1998). Г.В. Дзяк був членом Європейського товариства кардіологів, заступником голови Асоціації кардіологів України, дійсним членом Петровської академії наук та мистецтв Росії, Міжнародної професорської асоціації. Він був почесним громадянином м. Дніпро, депутатом Дніпропетровської міської ради, почесним членом Української федерації вчених.

Академік Г.В. Дзяк був одним з найбільш авторитетних учених-медиків та організаторів медичної допомоги в Україні, лідером великої, авторитетної наукової школи з кардіології та ревматології, блискучим лектором. Тисячі лікарів різних спеціальностей з усієї України вважали Георгія Вікторовича своїм наставником, який завжди був відкритий для спілкування, знаходив час слідкувати за найновішими досягненнями медичної науки і щедро ділився своїм колосальним досвідом. Неможливо переоцінити роль академіка Г.В. Дзяка у становленні та розвитку Асоціації кардіологів України як згуртованої спільноти науковців і практичних кардіологів. Від моменту створення «Українського кардіологічного журналу» його редакційна колегія отримала чимало цінних порад Георгія Вікторовича, завжди відчуваючи його «руку на пульсі» як заступника головного редактора нашого часопису.

За роки подвижницької лікарської діяльності Георгій Вікторович особисто надав медичну допомогу не одному десятку тисяч хворих, які завжди пам'ятатимуть його як Лікаря від Бога.

Відійшла у вічність душа Великої Людини, життя якої до останку віддано людям. Його внесок у вітчизняну медицину, медичну освіту та науку залишиться назавжди на золотих скрижальх еліти України та в пам'яті людей, які знали його особисто.

Георгій Вікторович Дзяк пішов із життя на 72-му році після тяжкої хвороби. Наукова та медична спільнота України, колеги та численні учні глибоко сумують за видатним ученим, талановитим керівником, яскравою особистістю. Асоціація кардіологів України та редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал» висловлюють щире співчуття рідним, близьким і колегам покійного.

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 КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 13.12.2016 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 22

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