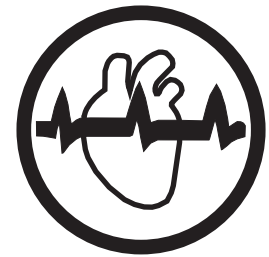


# **УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**



**1/2015**

***Ukrainian Journal of Cardiology***

**Науково-практичний журнал  
Видається із січня 1994 року**

**Засновник:  
ДУ «Національний науковий центр  
"Інститут кардіології імені академіка  
М.Д. Стражеска" НАМН України»**

## **Редакційна колегія**

В. О. Шумаков *головний редактор*  
Г. В. Дзяк *заступник головного редактора*  
Л. Г. Воронков *заступник головного редактора*  
О. Й. Жарінов *відповідальний секретар*

К. М. Амосова, В. В. Братусь, В. І. Волков, І. М. Горбась, Г. В. Книшов, В. М. Коваленко, М. І. Лутай,  
О. І. Мітченко, В. З. Нетяженко, О. М. Пархоменко, Є. П. Свіщенко, О. С. Сичов, Ю. М. Сіренко,  
І. К. Следзевська, І. П. Смирнова, Ю. М. Соколов, Т. В. Талаєва, М. К. Фуркало, В. Й. Целуйко

## **Редакційна рада**

О. Я. Бабак (Харків), А. Е. Багрій (Донецьк), Ю. М. Беленков (Москва), М. Т. Ватутін (Донецьк),  
В. А. Візир (Запоріжжя), В. К. Гринь (Донецьк), І. Гусак (Морістаун, Нью-Джерсі), О. І. Дядик  
(Донецьк), Є. Ф. Заремба (Львів), Д. Д. Зербіно (Львів), Ю. А. Іванів (Львів), Р. С. Карпов (Томськ),  
О. А. Коваль (Дніпропетровськ), О. В. Коркушко (Київ), О. Лаучавічус (Вільнюс), В. Г. Лизогуб  
(Київ), О. О. Мойбенко (Київ), Р. Г. Оганов (Москва), М. І. Попович (Кишинів), М. В. Рішко  
(Ужгород), І. І. Сахарчук (Київ), Н. М. Середюк (Івано-Франківськ), В. К. Серкова (Вінниця),  
В. К. Ташук (Чернівці), М. Тендера (Катовіце), Б. М. Тодуров (Київ), А. В. Токар (Київ),  
В. Г. Чумбурідзе (Тбілісі), Є. І. Чазов (Москва), М. І. Швед (Тернопіль), М. І. Яблчанський (Харків)

## **Редакція журналу**

ДУ «Національний науковий центр "Інститут  
кардіології ім. М.Д. Стражеска" НАМН України»  
вул. Народного Ополчення, 5  
03680 МСП м. Київ-151  
Випускаючий редактор:  
*Н.П. Строганова* (тел.: (44) 249-70-20)  
Відповідальний секретар:  
*О.Й. Жарінов* (тел./факс: (44) 291-61-30)  
E-mail: 4w@4w.com.ua  
www.ukrcardio.org

## **Видавець**

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

## Зміст

## Contents

*Оригінальні дослідження / Original articles***Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease**

Влияние фактора времени на результаты реперфузионной терапии (первичного перкутанного коронарного вмешательства) у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST **15** Influence of time on the results of reperfusion therapy (primary percutaneous coronary intervention) in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation

**Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев, И.В. Тарапон, В.Ю. Кобыляк, А.Ю. Сиренко, Н.П. Левчук, Е.Н. Крот**

**Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.G. Terentiev, I.V. Tarapon, V.Yu. Kobyliak, O.Yu. Sirenko, N.P. Levchuk, O.M. Krot**

Цель – определить зависимость показателя летальности у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST от времени, которое прошло от начала заболевания до момента восстановления перфузии миокарда с применением первичного перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ). В исследование вошли больные (n=421), которым проведена реперфузионная терапия с применением первичного ПКВ. В зависимости от сроков реперфузии пациентов разделили на три группы: больные, у которых первичное ПКВ проведено в первые 2 ч от начала симптомов (1-я группа; n=109); больные, которым первичное ПКВ проведено в период от 2 до 4 ч (2-я группа; n=195); больные, которым первичное ПКВ выполнено позже чем через 6 ч (3-я группа, n=117). Отсутствие или низкая степень восстановления периферического кровотока (степень периферического кровотока оценивали по шкале Blush) существенно чаще встречались у больных 3-й группы (44,4 %) по сравнению с 1-й группой (11,9 %; P<0,0001). Этот факт может объяснить более высокую летальность в 3-й группе по сравнению с 1-й (соответственно 8,60 и 1,96 %; P<0,05). Таким образом, максимально ранняя реперфузионная терапия улучшает ангиографические показатели восстановления миокардиальной перфузии, что, в свою очередь, снижает летальность у больных с ОИМ с элевацией сегмента ST.

**Аритмії серця / Cardiac arrhythmias**

Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 **27** Allelic polymorphism of connexin-40 gene (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза (rs10465885) in patients with non-valvular atrial fibrillation

**О.С. Сычёв, Т.В. Михалева, Т.В. Талаева, И.М. Горбась, К.А. Михалев, А.С. Жуковская**

**O.S. Sychov, T.V. Mikhaliyeva, T.V. Talaieva, I.M. Gorbass, K.O. Mikhaliyev, A.S. Zhukovska**

Цель – изучить частоту полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) неклапанного генеза в украинской популяции. Обследовали 112 пациентов с неклапанной ФП (средний возраст (50±10) лет; мужчины – 86 (76,8 %), женщины – 26 (23,2 %)), которая развивалась, в основном, на фоне гипертонической болезни, ишемической болезни сердца (ИБС), их сочетания, а также миокардиофиброза. У 47 (42,0 %) больных была пароксизмальная форма ФП, у 45 (40,2 %) – персистирующая, а у 20 (17,8 %) – постоянная. Контрольная группа представлена 78 клинически практически здоровыми лицами (60 (77 %) мужчин, 18 (23 %) женщин; средний возраст – (51±11) лет) с факторами риска ИБС. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и гендерной структуре. Аллельную дискриминацию T<sup>-26</sup>→C полиморфизма rs10465885 промотора В гена, кодирующего коннексин-40, изучали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени. Референтный (дикий) аллель был представлен тимидином (Т), минорный – цитидином (С). Полиморфные варианты (rs10465885) гена, кодирующего коннексин-40, были распределены следующим образом: гомозиготы по референтному (дикому) аллелю Т (Т/Т) – 25,9 %, гетерозиготы (С/Т) – 49,1 %, гомозиготы по минорному аллелю С (С/С) – 25,0 %; аллель Т встречался у 50,5 %, С – у 49,5 % пациентов. Указанная частота полиморфных вариантов rs10465885 в группе ФП была сопоставима с такой в группе контроля: генотипы Т/Т – 28,2 %, С/Т – 41,0 %, С/С – 30,8 %; аллели Т – 48,7 %, С – 51,3 %. Частота генотипа С/Т у пациенток с ФП была выше таковой у практически здоровых женщин (соответственно 69 и 28 %).

Ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з фібриляцією передсердь **40** Efficiency and safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation

**Л.І. Васильєва, О.С. Калашникова, В.Г. Дзяк**

**L.I. Vasilyeva, O.S. Kalashnykova, V.G. Dzyak**

Мета – оцінити ефективність та безпечність електричної кардіоверсії (ЕКВ) у хворих з персистентною формою фібриляції передсердь (ФП). У дослідження залучено 133 пацієнтів з персистентною неклапанною ФП, яким було заплановано ЕКВ. Встановлено високу частоту тромбозу вушок обох передсердь у пацієнтів із персистентною неклапанною ФП з високим серцево-судинним ризиком після 4 тиж ефективної антикоагулянтної підготовки до відновлення ритму. Вперше визначено клінічні та ехокардіографічні чинники, пов'язані з формуванням та організацією тромбів. Тривалість антикоагулянтної терапії перед плановим відновленням ритму методом ЕКВ необхідно визначати за ступенем організації тромбів у вушках передсердь. У пацієнтів із персистентною формою ФП з високим серцево-судинним ризиком та наявністю організованих тромбів за даними безстравохідної ехокардіографії при проведенні ЕКВ на тлі антикоагулянтної терапії нормалізаційних тромбоемболій не спостерігали.

Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь **46** Clinical features and course of first-detected non-valvular atrial fibrillation

**О.Й. Жарінов, Ю.І. Залізна, К.О. Міхалєв, В.О. Куць**

**O.J. Zharinov, Yu.I. Zalizna, K.O. Mikhalev, V.O. Kuts**

Мета – порівняти клінічні симптоми, супутні хвороби і структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів із уперше виявленою фібриляцією передсердь (ФП) залежно від перебігу аритмії та її переходу в пароксизмальну, персистентну або постійну форми. Обстежено 124 пацієнтів, у 49 з них відбулося спонтанне відновлення синусового ритму в термін до 7 діб (пароксизмальна ФП), у 30 – здійснено кардіоверсію (персистентна ФП) і у 45 діагностували вперше виявлену постійну ФП. Оцінювали симптоми, наявність фонової серцево-судинної патології, чинників ризику, супутніх хвороб, порушення функції нирок та щитоподібної залози, результати ехокардіографічного дослідження серця. Групи пацієнтів з минулими формами ФП характеризувалися вираженішим серцебиттям, більшою частотою скорочень серця, нижчими рівнями тиреотропного гормону і глікозильованого гемоглобіну. Водночас пацієнтів із постійною формою ФП серцебиття турбувало менше, у клінічній картині домінували симптоми серцевої недостатності. Пацієнти з пароксизмальною ФП були старшими за віком, характеризувалися вираженішими змінами структурно-функціонального стану міокарда і вищим ризиком тромбоемболічних ускладнень, тоді як формування першого епізоду персистентної ФП було меншою мірою пов'язане з хронічною патологією міокарда і серцевою недостатністю.

Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немymi инфарктами головного мозга **54** Quality of life, anxiety, depression and cognitive impairment in patients with non-valvular atrial fibrillation and silent cerebral infarctions

**О.С. Сычѐв, А.А. Бородай, С.В. Федькив, Э.С. Бородай**

**O.S. Sychov, A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai**

Цель – проанализировать уровень качества жизни (КЖ), частоту выявления тревоги, депрессии и когнитивной дисфункции у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП) и оценить их взаимосвязь с клиническими, эхокардиографическими показателями и немymi инфарктами головного мозга (НИМ). В проспективном срезом исследовании принял участие 101 больной с ФП неклапанного происхождения без анамнеза острого нарушения мозгового кровообращения. НИМ в целом обнаружены у 34,7 % больных, поверхностные НИМ – у 10,9 %, базальные НИМ – у 23,8 %, НИМ  $\geq 15$  мм – у 7,9 % пациентов. Физический компонент HeartQoI составил в среднем (1,6 $\pm$ 0,8) балла, эмоциональный – (2,0 $\pm$ 0,9) балла, средний бал HADS по подшкале тревоги – 5,8 $\pm$ 3,0, а по субшкале депрессии – 4,1 $\pm$ 3,1, средний бал по классификации EHRA, указанный самостоятельно больным, – 2,5 $\pm$ 0,8, средний балл по MMSE – 27,7 $\pm$ 1,9. У больных с ФП часто обнаруживалась тревога (22,8 %), депрессия (16,8 %), низкий уровень как физического (61,4 %), так и эмоционального (40,6 %) аспектов КЖ и когнитивные нарушения по шкале MMSE  $\leq 25$  баллов – у 14,6 %. У больных с ФП часто регистрируют тревожные и депрессивные расстройства, сниженное качество жизни и когнитивные нарушения. Женский пол, депрессия и самостоятельная оценка симптомов аритмии (как умеренных или выраженных) были независимо связаны как с физическим, так и с общим уровнем КЖ. Систолическая дисфункция ЛЖ независимо ассоциировалась с физическим компонентом HeartQoI, но не с общим уровнем КЖ и не была связана с тревогой и депрессией. Обнаружение НИМ не было связано с уровнем КЖ.

### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Взаємозв'язок тонуусу та об'єму заповнення центральних вен у хворих на есенціальну гіпертензію II стадії з різним циркадним ритмом артеріального тиску

**65** Interrelation between tone and filling volume of central veins in patients with essential hypertension stage II and different structure of blood pressure circadian rhythm

**I.A. Плеш, Л.І. Гайдич**

**I.A. Plesh, L.I. Haydich**

Мета роботи – поліпшити діагностику окремих форм перебігу есенціальної гіпертензії (ЕГ) II стадії на підставі комплексного вивчення тонуусу центральних венозних судин, смакової чутливості до кухонної солі, окремих аспектів водно-сольового обміну залежно від характеру добового ритму артеріального тиску (АТ). У 84 хворих на ЕГ II стадії зі структурою циркадного ритму АТ *dipper*, *non-dipper* та *night-picker* вивчали тонуус венозних судин за даними центрального венозного тиску (ЦВТ) та компресійно-декомпресійної проби на передпліччі за авторською методикою, поріг смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС), концентрацію  $\text{Na}^+$  у сироватці крові та добову екскрецію  $\text{Na}^+$  із сечею. За даними добового моніторингу АТ встановлено, що серед обстежених переважають хворі з низьким добовим індексом (*non-dipper* та *night-picker*) – відповідно 52,4 і 9,5 %. У цих групах у більшості хворих АГ поєднана з венозною гіпертензією. Зростання ПСЧКС з рівнем добової екскреції  $\text{Na}^+$  при недостовірному зниженні добового діурезу у хворих з добовим ритмом *non-dipper* та *night-picker* засвідчує, що артеріовенозна гіпертензія у них зумовлена гіперволемічним варіантом перебігу захворювання.

### Серцева недостатність / Heart failure

Поліморфізм  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена ендотеліальної NO-синтази в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності

**69**  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in patients with chronic heart failure, depending on the insulin resistance

**Л.Г. Воронков, Н.Г. Горovenko, М.Р. Ільницька**

**L.G. Voronkov, N.G. Gorovenko, M.R. Ilynska**

Мета – оцінити поліморфні варіанти  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) залежно від наявності інсулінорезистентності (ІР) у пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю (ХСН). Обстежено 107 хворих на ХСН II–IV функціонального класу за NYHA з фракцією викиду лівого шлуночка (ЛШ)  $\leq 40$  % без цукрового діабету на тлі ішемічної хвороби серця або дилатаційної кардіоміопатії. Пацієнтам проводили загальноклінічні дослідження, електрокардіографію, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки, ехокардіографію, доплерографію плечової артерії з пробою на реактивну гіперемію. Рівень інсуліну визначали імуноферментним методом. Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена eNOS виконували методом полімеразної ланцюгової реакції. ІР спостерігали у 45 (42 %) пацієнтів із ХСН. Близько третини осіб (33 зі 107) мали значення індексу HOMA від 3,0 і більше. Порівнюючи групи хворих на ХСН залежно від наявності ІР не виявили достовірних відмінностей за основними клініко-демографічними, гемодинамічними й ехокардіографічними показниками. Однак пацієнти з ХСН і ІР мали достовірно гіршу потокозалежну вазодилаторну відповідь плечової артерії, ніж хворі без ІР. Серед 104 обстежених із ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ генотип ТТ поліморфізму промотора  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена eNOS спостерігали у 43,2 % осіб з ІР і 31,7 % пацієнтів без ІР; гетерозигот ТС було 45,5 % з ІР, 55,0 % без ІР; генотип СС реєстрували в групах з однаковою частотою. Відмінностей за частотою виявлення різних поліморфізмів  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена eNOS між групами осіб з ІР і без ІР не виявлено. Однак пацієнти з ХСН і ІР мали достовірно вищі рівні фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і сечової кислоти в сироватці крові порівняно з групою хворих на ХСН без ІР. У 42 % пацієнтів з ХСН і систолічною дисфункцією ЛШ спостерігають ІР. Частота виявлення генотипів ТТ, ТС, СС  $\text{T}^{-786} \rightarrow \text{C}$  гена eNOS достовірно не відрізнялася в групах хворих з ІР і без ІР. Найгірша потокозалежна вазодилаторна відповідь плечової артерії в пацієнтів з ХСН та ІР асоціювалася з вищими рівнями ФНП- $\alpha$  і сечової кислоти в сироватці крові.

### Профілактична кардіологія / Preventive cardiology

Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах

**75** Methodology of the contemporary prevention and early diagnosis of cardiovascular diseases

**В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Д.М. Мороз**

**V.M. Kornatsky, A.P. Dorogoy, D.M. Moroz**

Мета – визначити негативні чинники впливу на розвиток і перебіг серцево-судинної патології в сучасних умовах, зокрема серед постраждалих у результаті військових дій. Обстежено 213 пацієнтів віком 21–65 років (61 чоловік і 152 жінки). Артеріальну гіпертензію реєстрували у 92 осіб, ішемічну хворобу серця – у 29, їх поєднання – у 48; некоронарогенні захворювання серця – у 44 хворих. Усім пацієнтам проводили скринінг чинників впливу на серцево-судинну патологію анкетним способом. Серед виявлених афективних

порушень найбільша частка припадала на тривожні стани – 46 %, соматоформні – 20 %, депресивні – 16 %; 12 % осіб мали комбінацію тривожної та депресивної симптоматики. Тривожно-депресивна симптоматика значно переважала в жінок. Отримані дані щодо рівня стресу, тривоги, депресії та якості життя свідчать про наявність у більшості обстежених клінічно значущих порушень психологічного стану, що відображається на якості життя в цілому. Запропоновано алгоритм скринінгу тривоги та депресії на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

### Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией

**81** Longitudinal segmental displacement of left ventricular walls in patients with hypertrophic cardiomyopathy

**O.M. Trembovetska, G.V. Knyshov, V.P. Zakharova**

**Е.М. Трембовецкая, Г.В. Кнышов, В.П. Захарова**

Цель – изучить особенности продольного сегментарного смещения стенок левого желудочка (ЛЖ) у больных с разными вариантами гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП). Обследованы 93 пациента с ГКМП и 35 – без сердечной патологии. Провели общеклинические исследования и комплексную эхокардиографию, включая векторэхокардиографию. Больные разделены на 4 группы в зависимости от функционального класса сердечной недостаточности по NYHA и систолического градиента в выходном тракте ЛЖ. У пациентов с ГКМП признаки сердечной недостаточности усиливаются по мере увеличения обструкции выходного тракта ЛЖ. Амплитуда продольного смещения миокарда ЛЖ в норме и при ГКМП во всех стенках максимальна на уровне базальных сегментов и, постепенно уменьшаясь, становится минимальной в области верхушки. При ГКМП вектор продольного систолического смещения стенок ЛЖ не отличается от нормы. В процессе сокращения сердца как в норме, так и при ГКМП максимальные значения продольного смещения выявлены в базальных отделах ЛЖ, при этом верхушка сердца остается практически неподвижной. При ГКМП клинические проявления зависят от величины систолического градиента в выходном тракте ЛЖ, отмечается прямая зависимость между величиной систолического градиента в выходном тракте ЛЖ и количеством сегментов с пониженной функцией продольного смещения, а также степенью недостаточности кровообращения. При ГКМП показатели продольного смещения снижаются в первую очередь в базальных отделах передней и перегородочной областей. По мере увеличения обструкции выходного тракта ЛЖ в патологический процесс вовлекаются все остальные сегменты.

### Спостереження з практики / Case report

Корегована транспозиція магістральних судин

**86** Corrected transposition of the great arteries

**О.В. Мельничук, Т.В. Беляева, Є.С. Рей, В.А. Слободський, О.В. Циж**

**O.V. Melnichuk, T.V. Belyaeva, Ye.S. Rei, V.A. Slobodskiy, O.V. Tsyzh**

Корегована транспозиція магістральних судин (КТМС) – рідкісна природжена вада серця. У більшості випадків КТМС супроводжується супутніми природженими вадами серця. Ізольована форма становить приблизно 1 % від загальної кількості пацієнтів з цією патологією, і тому діагностування КТМС без супутніх природжених вад серця на практиці буває надзвичайно рідко. Ця патологія може мати тривалий безсимптомний період, що зменшує ймовірність її своєчасного діагностування. Для пацієнтів з КТМС характерна низька толерантність до фізичних навантажень навіть у безсимптомний період. У літературі описані поодинокі клінічні випадки спостережень за пацієнтами з високим рівнем толерантності до фізичного навантаження при цій патології. У статті звернено увагу кардіологів загальної практики на особливості клінічного перебігу вади та описано клінічний випадок уперше діагностованої безсимптомної ізольованої форми КТМС у 21-річного пацієнта з високим рівнем толерантності до фізичного навантаження.

**Огляди / Reviews**

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 2. Кальциноз венечных артерий: диагностика, интерпретация данных, взаимосвязь с другими диагностическими методами выявления ишемической болезни сердца

**М.И. Лутай, И.П. Голикова**

**92** Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 2. Calcification of the coronary arteries: diagnosis, data interpretation, relation to other methods of the diagnosis of ischemic heart disease

**M.I. Lutai, I.P. Golikova**

На сегодняшний день проведение мультиспиральной компьютерной томографии дает возможность неинвазивно оценить количество и объем коронарного кальция. Следует отметить, что выявление кальцинатов в венечных артериях увеличивается с возрастом и чаще всего подтверждает наличие атеросклеротических бляшек: чем выше коронарный кальциевый индекс, тем больше вероятность стенозирующих поражений. Отсутствие отложенный кальция свидетельствует о невысокой вероятности гемодинамически значимых стенозов венечных артерий и низком риске сердечно-сосудистых событий в ближайшие годы, но может встречаться при наличии атеросклеротических поражений у лиц молодого возраста. Методика может быть рекомендована как скрининговый метод у пациентов без симптомов ишемической болезни сердца с целью выявления лиц, имеющих высокую вероятность ее развития, а также для дифференциальной диагностики у пациентов с неясным болевым синдромом в грудной клетке и решения вопроса о целесообразности проведения дополнительных (в том числе инвазивных) методов обследования.

Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности

**С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко**

**105** Scientific evidence of efficiency of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure

**S.M. Kozhukhov, O.M. Parkhomenko**

Альдостерон играет важную патофизиологическую роль в постинфарктном ремоделировании сердца и развитии сердечной недостаточности. Соответственно блокаторы рецепторов альдостерона, в частности эплеренон, широко используют в лечении сердечной недостаточности после перенесенного инфаркта миокарда и у больных хронической сердечной недостаточностью. В статье приведены клинические доказательства эффективности эплеренона у больных сердечной недостаточностью и определены клинические перспективы его использования.

**Ювілеї / Jubilees**

**Борис Михайлович Тодуров**  
(до 50-річчя від дня народження)

**112 Borys Mykhailovych Todurov**  
(50 years anniversary)

**Інформація / Information**

Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2014 р.

**114** List of articles published in Ukrainian Journal of Cardiology in 2014

До відома авторів

**118** Information for authors

# Влияние фактора времени на результаты реперфузионной терапии (первичного перкутанного коронарного вмешательства) у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST

Ю.Н. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терентьев, И.В. Тарапон,  
В.Ю. Кобыляк, А.Ю. Сиренко, Н.П. Левчук, Е.Н. Крот

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** *первичное перкутанное коронарное вмешательство, стентирование, реперфузионная терапия, острый коронарный синдром с элевацией сегмента ST*

Важность максимального восстановления перфузии участка сердечной мышцы, страдающей при внезапном полном прекращении его кровоснабжения вследствие острой тромботической окклюзии венечной артерии (ВА) – остром инфаркте миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST, не подлежит сомнению [2, 26, 27]. Бесспорно также то, что на результаты лечения больных с ОИМ влияет время от момента прекращения кровоснабжения участка миокарда до полноценного восстановления его перфузии [6, 7, 14]. Время от начала заболевания до момента реперфузии имеет две составляющие: время от начала стойкого ангинозного приступа до момента контакта с медиками (задержка, зависящая от больного) и время от момента контакта с квалифицированным медицинским персоналом (КМП) до момента восстановления кровотока по пораженной артерии к миокарду. Если первая составляющая зависит от больного, то вторая – от организации медицинской службы. Максимальное сокращение времени от первого контакта больного с медиками до восстановления кровотока по артерии, окклюзия которой обусловила инфаркт миокарда (ИМ), является основной задачей медицинской службы во всем мире. С этой целью оборудуют медицинские центры, в которых возможно проведение ур-

гентных перкутанных коронарных вмешательств (ПКВ) в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю (24/7) больным с ОИМ с элевацией сегмента ST [5, 15, 20]. Доказано, что наименьшее количество неблагоприятных исходов у больных с ОИМ наблюдают в тех случаях, когда время служебной задержки (от первого контакта с КМП до момента проведения ПКВ) составляет 90–120 мин и менее (а при обширных передних ИМ – 60 мин и менее) [15, 20]. Для фибринолитической терапии (ФЛТ) время от начала осмотра до начала введения препарата не должно превышать 30 мин.

На современном этапе используют два способа восстановления кровотока в тромбированной (пострадавшей) ВА: ФЛТ и первичное ПКВ. Если есть возможность быстрой (в указанные выше сроки) доставки больного в центр, в котором проводят urgentные первичные ПКВ, предпочтение надо отдавать этому методу реперфузии. Предложена следующая схема ведения больного с ОИМ с элевацией сегмента ST: после установления диагноза (желательно в течение 10 мин от начала контакта с КМП [24]) оценивают возможность максимально быстрой доставки пациента в центр (желательно не превышать 120 мин), в котором выполняют urgentные первичные ПКВ. При наличии такой возможности

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., провід. наук. співр. відділу інтервенційної кардіології, проф. кафедри 03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.  
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Таблиця 1

Общие клинические данные пациентов, включенных в исследование

Показатель	Количество пациентов в группах			
	1-й (n=109)	2-й (n=195)	3-й (n=117)	Всего (n=421)
Стенты без лекарственного покрытия	56 (51,4 %)	145 (74,4 %)	67 (57,3 %)	268 (63,7 %)
Стенты с лекарственным покрытием	52 (47,7 %)	50 (25,6 %)	51 (43,6 %)	153 (36,3 %)
Аспирация тромбов	28 (25,7 %)	41 (21 %)	33 (28,2 %)	102 (24,2 %)
Кардиогенный шок	4,9 %	6,6 %	11,1 % *	
Летальность	1,96 %	5,1 %	8,6 % *	

**Примечание.** Аспирацию проводили специальным аспирационным катетером (Export, Medtronic) с последующим морфологическим исследованием аспирированных интراكоронарных тромбов. \* – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми в 1-й группе ( $P < 0,05$ ).

больного доставляют в центр, где ему выполняют ургентное первичное ПКВ; если такой возможности нет, проводят ФЛТ (начало – не позже чем через 30 мин). В случае неэффективной ФЛТ больного доставляют в стационар, в котором может быть осуществлено ургентное «спасающее» ПКВ. При успешной ФЛТ больному в течение первых суток ОИМ должна быть проведена плановая ангиография с возможным ПКВ. В последнее десятилетие в Европе доминирующим методом восстановления перфузии в инфарктобусловившей артерии является первичное ПКВ даже в тех странах, где доставка в больницы, выполняющие ургентные ПКВ, затруднена (например, из-за длительной транспортировки). В некоторых странах Евросоюза первичное ПКВ считают предпочтительным методом реперфузии при ОИМ с элевацией сегмента ST; в таких странах ФЛТ применяют все реже и реже (в 6 % случаев – в Великобритании, в 7 % случаев – в Польше, в 8 % – во Франции) [12].

Цель исследования – определить зависимость показателя летальности у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST от времени, которое прошло от начала заболевания до момента восстановления перфузии миокарда с применением первичного перкутанного коронарного вмешательства.

## Материал и методы

В отделе интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины первичное ПКВ при ОИМ с элевацией сегмента ST в ургентном режиме выполняют с 1991 г. До 1997 г. в качестве первичного ПКВ применяли перкутанную транслюминальную коронарную ангиопластику, с 1997 г. в подавляющем большинстве случаев –

коронарное стентирование. За последние 2 года на базе отделения обследован 421 больной, которому при развившемся ОИМ с элевацией сегмента ST восстановлена перфузия миокарда (проведена реперфузионная терапия) с применением первичного ПКВ. При этом у 109 (25,9 %) из них первичное ПКВ выполнили в первые 2 ч от момента клинического проявления ИМ (1-я группа), у 195 (46,3 %) – в период от 2 до 6 ч (2-я группа), у 117 (27,8 %) больных первичное ПКВ проведено позже чем через 6 ч от начала симптомов (3-я группа). Стенты без лекарственного покрытия имплантированы 268 пациентам: у 20,9 % лиц 1-й группы, у 54,1 % – 2-й и у 25,0 % – 3-й группы. Стенты с элютинирующим покрытием применены соответственно у 34,0; 32,7 и 33,3 % лиц (табл. 1).

Все больные доставлены в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» каретой скорой помощи с диагнозом: ИБС, острый коронарный синдром (ОКС) с элевацией сегмента ST в области задней (передней, боковой) стенки левого желудочка (ЛЖ). При сохранявшемся болевом синдроме и наличии сохраняющейся элевации сегмента ST больных переводили в отделение интервенционной кардиологии (среднее время от момента госпитализации в отделение реанимации до пункции – 42 мин), где им выполняли первичное ПКВ. В качестве ПКВ применяли стентирование коронарного целевого сегмента (сегмента, в результате деструкции и тромбоза которого развился данный ИМ). Учитывали следующие временные отрезки от момента начала приступа: 1) до момента первого контакта больного с КМП; 2) момента доставки в специализированную клинику; 3) момента доставки в катетеризационную лабораторию; 4) момента восстановления перфузии после



имплантации стента в целевой сегмент инфарктоусловившей артерии.

Процедуру первичного ПКВ начинали с выполнения контралатеральной диагностической коронарной ангиографии, то есть, если по данным ЭКГ у больного подозревают ИМ задней стенки ЛЖ, ему проводят катетеризацию и ангиографию левой ВА, и наоборот. Такая процедура необходима для получения полной информации об атеросклеротическом поражении ВА у каждого больного, независимо от зоны развивающегося ИМ. Это определяло тактику дальнейшего лечения больных; у многих из них, несмотря на то, что приступ был первым клиническим проявлением атеросклероза ВА, наблюдали множественные и/или многососудистые поражения. Таким больным в дальнейшем рекомендовали плановое восстановление коронарной перфузии с помощью коронарного стентирования или коронарного шунтирования. Полного восстановления перфузии в ургентном порядке таким больным не проводили, процедура ограничивалась имплантацией стента в сегменте, вызывавшем острое нарушение перфузии в каждом конкретном случае.

Имплантацию стента в целевую ВА могли проводить как без каких-либо предварительных процедур – прямое стентирование (рис. 1), после предварительной ангиопластики (рис. 2), так и после предварительной аспирации тромба (рис. 3). Выполнение той или иной предварительной процедуры зависело от ангиографической картины, полученной при контрастировании инфарктоусловившей ВА. Так, при наличии ангиографических признаков массивного окклюдированного тромбоза целевой ВА [1], в том числе в тех случаях, когда после «бужирования» сосуда металлическим коронарным проводником или «нераскрытым» баллоном-катетером (без нагнетания раствора в полость баллона) кровотока дистальнее окклюзии не появлялся или же был слабым (TIMI 0–1), проводили коронарную тромбосакцию (аспирацию внутрикоронарного тромба). Для этого при созданном отрицательном давлении в артерию к месту окклюзии подвели катетер для тромбосакции с дальнейшим продвижением его по коронарному проводнику вдоль дистального русла пораженной ВА. Таким способом удавалось извлечь из венечного русла тромбы различного объема и морфологии: от десятых долей миллиметра до сантиметра в длину (рис. 4, см. цветную вклейку

на с. 25). Все полученные тромбы подвергали в дальнейшем морфогистологическому исследованию, результаты анализировали.

Предварительную баллонную дилатацию перед стентированием (преддилатацию) проводили в случае наличия критических стенозов, особенно при наличии ангиографических признаков кальциноза пораженного сегмента (см. рис. 1, 2), либо при отсутствии какого-либо кровотока в инфарктоусловившей артерии, что не позволяет определить длину и диаметр стента.

После проведения всех предварительных процедур в пораженный сегмент инфарктоусловившей артерии имплантировали стент, имеющий размеры, адекватные для данного целевого поражения ВА. Стентирования других поражений, которые находились как в этой артерии, так и в других ВА, у данного больного не выполняли.

Степень восстановления кровотока в магистральных венечных сосудах оценивали по шкале TIMI (степени 0–3) [23], степень восстановления периферического (артериолярного и капиллярного) кровотока – по шкале TMP Blush (степени 0–3) [11].

После проведения реперфузионной процедуры (первичного ПКВ) выполняли коронарвентрикулографию с последующим ее анализом. Данные сопоставляли с результатами эхокардиографии, проведенной в период развития ОИМ (до или после первичного ПКВ) и в период дальнейшего наблюдения.

После первичного ПКВ больного обследовали перед выпиской и при дальнейшем наблюдении.

Статистический анализ результатов осуществляли с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2013 и программы Statistica 6. Достоверность определяли на основе t-критерия Стьюдента. Различия при  $P < 0,05$  считали достоверными.

## Результаты и их обсуждение

Как и следовало ожидать, наиболее низкую летальность регистрировали в 1-й группе; наиболее высокую – в 3-й группе (соответственно 1,96 и 8,60 %;  $P < 0,05$ ; табл. 2). При этом отмечено, что степень восстановления периферического кровотока по шкале Blush существенно выше в 1-й группе, чем в 3-й ( $P < 0,0001$ ). Согласно нашим данным, больные, поступив-

шие через 6 ч и более, находились в более тяжелом состоянии по сравнению с больными, поступившими до 2 ч: кардиогенный шок в 3-й группе отмечен в 11,1 % случаев, в то время как в 1-й группе – в 4,4 % (см. табл. 1). Кроме того, на наш взгляд, объем восстановления периферической перфузии, кроме сроков проведения процеду-

ры, зависит и от полноты восстановления кровотока в магистральных инфарктобусловивших ВА. Учитывая наличие в таких артериях после удаления тромба (ФЛТ или тромбосакция) остаточных стенозов, вмешательство не может ограничиваться одним удалением тромба без пластики в атеросклеротически измененном сегменте ВА,

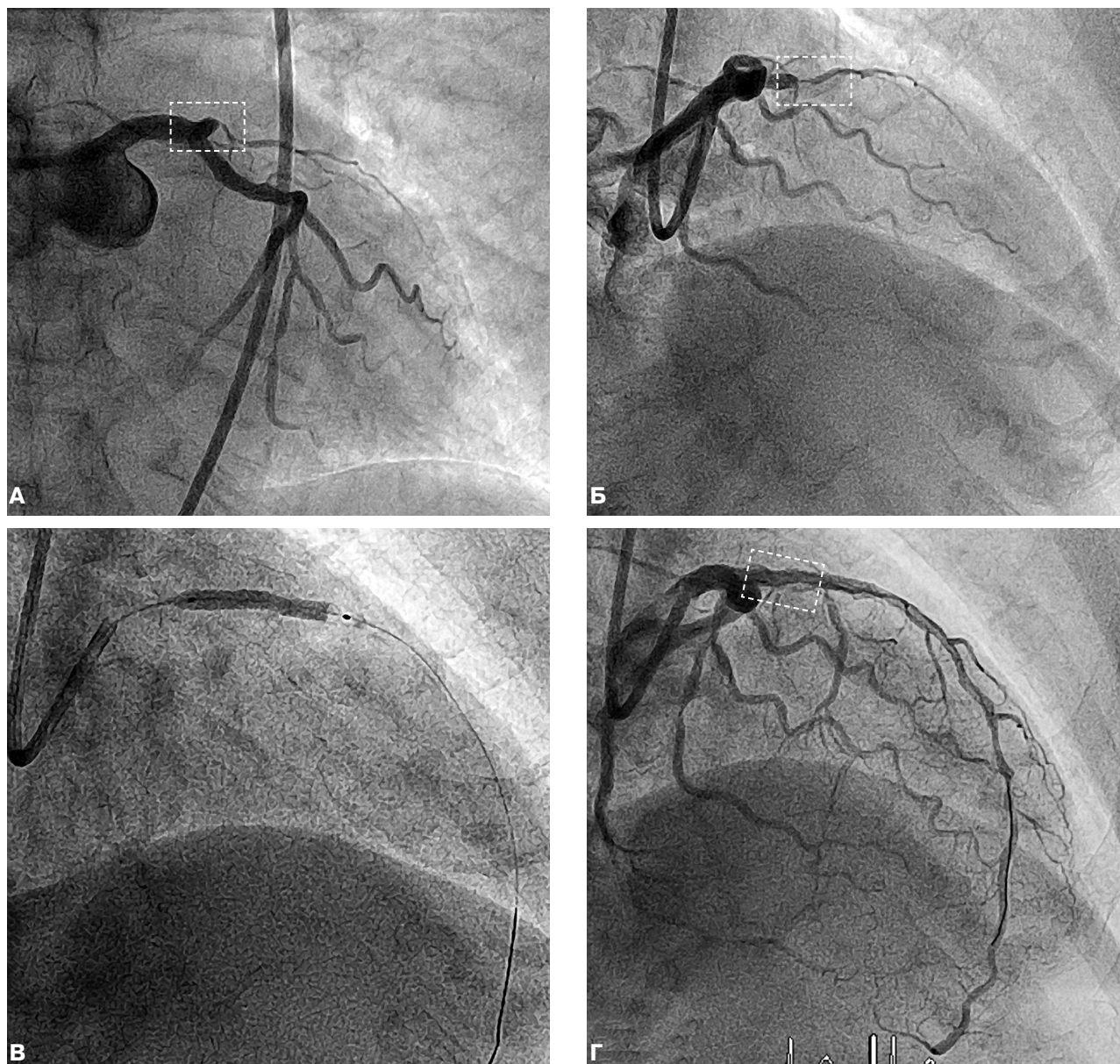


Рис. 1. Коронарограммы пациента Б. в период проведения экстренной коронарографии и первичного коронарного стентирования. А – тромботическая окклюзия в проксимальном сегменте передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой ВА (ЛВА) до начала реперфузионных процедур в проекции «паук», кровотока TIMI 0, TMP (Blush) 0 (место окклюзии выделено пунктиром); Б – тромботическая окклюзия проксимального отдела ПМЖВ ЛВА в правой косой проекции (место окклюзии выделено пунктиром); В – момент имплантации стента в зоне тромботической окклюзии инфарктобусловившей артерии; Г – контрольная коронарограмма пациента после восстановления коронарного кровотока по инфарктобусловившей артерии, кровотока TIMI 3, TMP (Blush) 3 (место установленного стента выделено пунктиром).

чего нельзя выполнить при проведении только системной ФЛТ. Этот факт также свидетельствует о преимуществах первичного ПКВ перед ФЛТ даже в самую раннюю фазу ИМ. Вообще, введение фибринолитических препаратов позже, чем через 2 ч от начала клинических проявлений

ОИМ, не всегда целесообразно, так как тромбы теряют свою способность к быстрому растворению и восстановить перфузию таким способом удастся крайне редко. В первые 120 мин от начала ИМ проведение системной ФЛТ может быть рассмотрено при отсутствии условий для

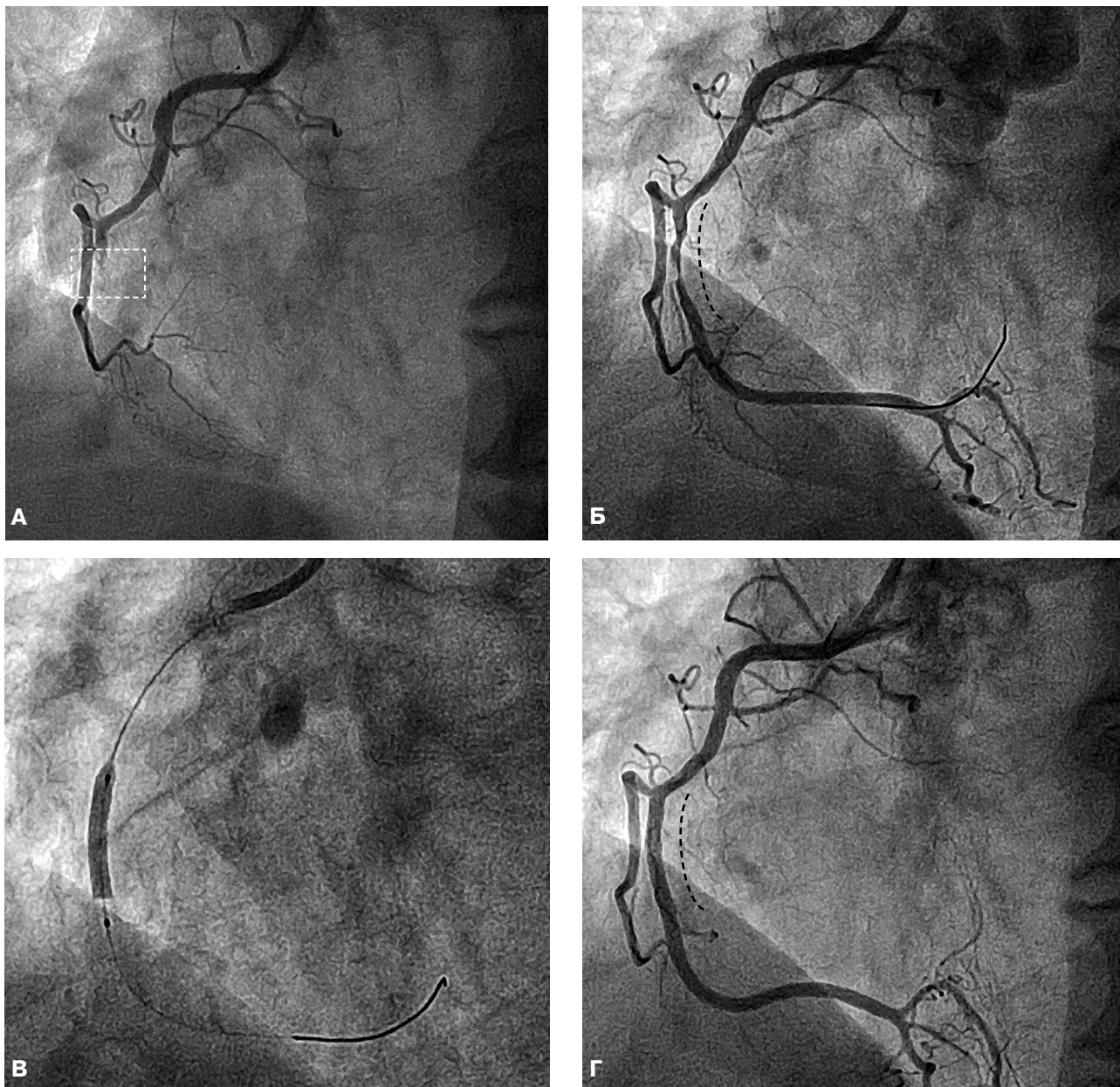


Рис. 2. Коронарограммы пациента Б. в период проведения экстренной коронарографии и первичного коронарного стентирования. А – тромботическая окклюзия в среднем сегменте правой ВА (ПВА) до начала реперфузионных процедур, кровоток TIMI 0, TMP (Blush) 0 (место окклюзии выделено пунктиром); Б – состояние ПВА после проведения баллонной ангиопластики, предилатация (место ранее определяемой тромботической окклюзии выделено пунктиром), определяется выраженный остаточный стеноз с пристеночными тромботическими массами; В – момент имплантации стента в зоне тромботической окклюзии инфарктоусловившей артерии; Г – контрольная коронарограмма пациента после восстановления коронарного кровотока по инфарктоусловившей артерии, кровоток TIMI 3, TMP (Blush) 3 (место установленного стента выделено пунктиром).

проведения первичного ПКВ [4, 16, 25]. При этом надо помнить, что после системного фибринолизиса показано выполнение ургентной коронарорентрикулографии с возможным немедленным или спасательным ПКВ или плановой коронарной ангиографии в случае полной стабилизации состояния после госпитализации позднее 24 ч от начала симптомов (класс рекомендаций I, уровень доказательств A [10]).

Ишемия миокарда, вызванная окклюзией одной из эпикардиальных артерий, довольно быстро приводит к необратимым некротическим

изменениям в сердечной мышце: некроз в центральной зоне ИМ может наблюдаться уже через 20 мин от начала симптомов [3, 22]. Вследствие перехода обмена веществ в миокарде на анаэробный цикл синтез макроэргических фосфатов резко уменьшается, накапливаются лактаты. Снижение pH обуславливает уменьшение податливости и отсутствие сократимости кардиомиоцитов, что происходит уже через 2 мин после окклюзии артерии. В течение первых 20 мин развивается набухание митохондрий, истощаются запасы гликогена, образуются дефекты мембран. За короткое время концентрация АТФ в клетке падает, вследствие чего активность трансмембранной АТФазы подавляется, уровни внутриклеточного  $\text{Na}^+$  и внеклеточного  $\text{K}^+$  повышаются, отек клетки нарастает. Увеличивается концентрация  $\text{Ca}^{2+}$  и свободных радикалов в мышечных клетках, отек клетки и разрушение мембран усугубляются; развивается некроз кардиомиоцитов.

Если сократительная деятельность миокарда прекращается через 1–2 мин после нарушения его перфузии, то биологическая смерть кардиомиоцитов наступает через 60–120 мин. То есть, если перфузия будет восстановлена через 1,5–2 ч от начала симптомов ОИМ, зона погибшего миокарда может вообще не развиться; сохраняется возможность полного восста-

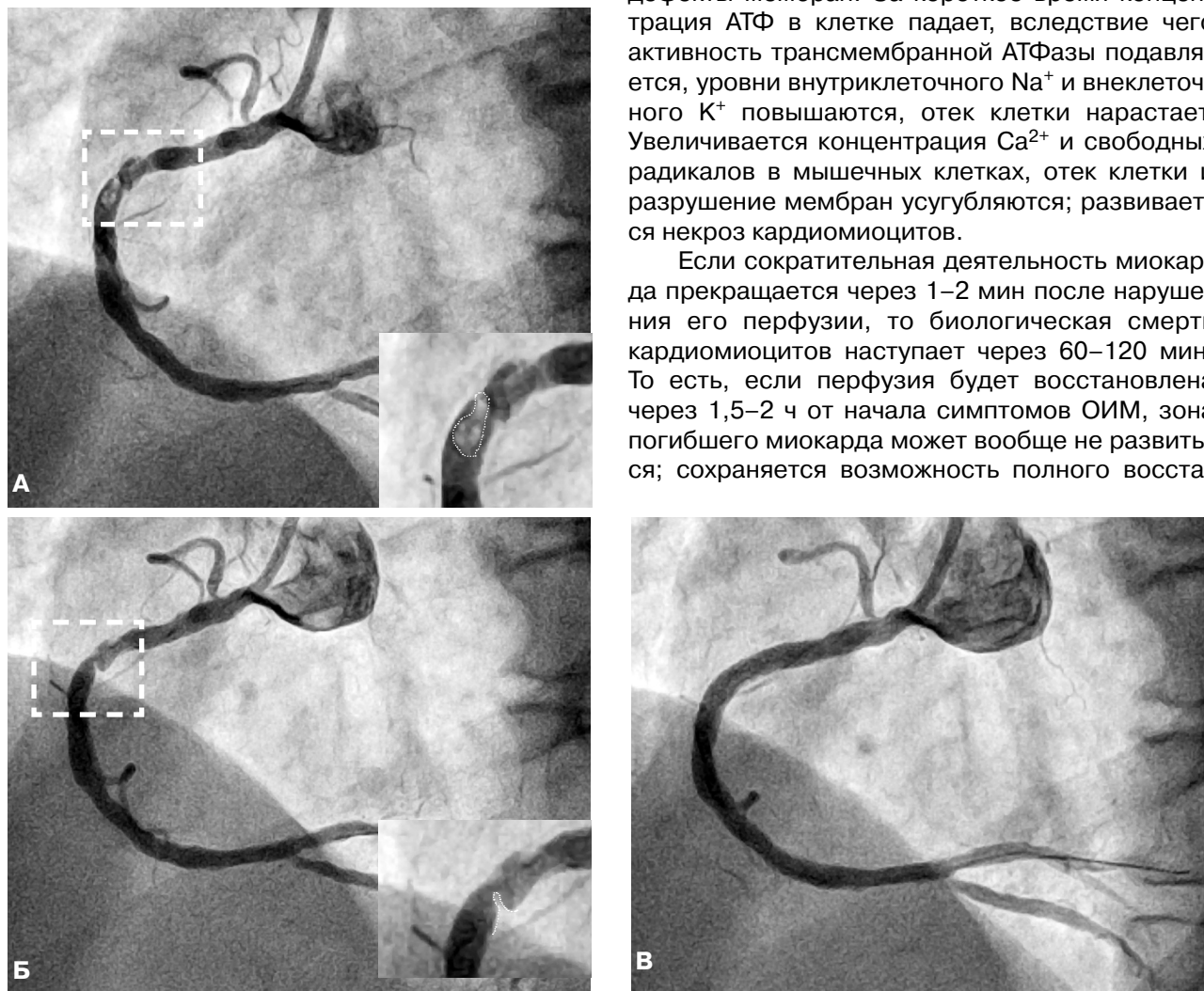


Рис. 3. Коронарограммы пациента с ИМ с элевацией сегмента ST с флотирующим тромбом в проксимальном сегменте ПВА. А – определяется тромб в просвете артерии, обтекаемый со всех сторон кровью (смешанной с контрастным веществом). Существует высокая вероятность эмболизации флотирующего тромба во время стентирования без предварительной аспирации. Флотирующий тромб отдельно выделен пунктирной линией; Б – просвет ПВА после проведения аспирации флотирующего тромба. В просвете артерии остался фрагмент разрушенной атеросклеротической бляшки, на котором был фиксирован аспирированный тромб. Фрагмент разрушенной бляшки отдельно выделен пунктирной линией; В – результат коронарного стентирования после предварительной аспирации тромба. Отсутствуют признаки дистальной эмболизации.

Таблиця 2

Ангиографические критерии восстановления коронарного кровотока (TIMI) и миокардиальной перфузии (TMP, Blush) у пациентов до и после проведения первичного стентирования

Показатель	Количество пациентов (%) в группах					
	1-й (n=109)		2-й (n=195)		3-й (n=117)	
	до ПКВ	после ПКВ	до ПКВ	после ПКВ	до ПКВ	после ПКВ
TIMI 0–1	81,6	0°	77,4	1,0°	85,4	0°
TIMI 2	11,0	5,5	10,8	5,1	12,8	7,7
TIMI 3	7,4	94,5*	11,8	93,9*	1,8*	92,3*
TMP (Blush) 0–2	100	11,9	100	19,9	97,4	44,4
TMP (Blush) 3	0	88,1**	0	80,1**	2,6	55,6

**Примечание.** TIMI – степень проходимости ВА во время проведения ангиографии [23]; Blush – степень миокардиальной перфузии, определяемой во время проведения коронарной ангиографии [11]. Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: ° – до проведения ПКВ ( $P<0,05$ ); \* – у пациентов со степенью восстановления коронарного кровотока TIMI 0–1 ( $P<0,05$ ); \*\* – у пациентов с перфузией миокарда 0–2-й степени ( $P<0,05$ ).

новления нормальной морфологии миокарда. Более того, известно, что полный цикл развития инфарктного процесса в зоне окклюзии завершается на протяжении 4–6 ч. Развитие некроза начинается с центральной зоны той области миокарда, которая страдает от ишемии; на краевые зоны этой области некротический процесс распространяется постепенно. И если через 2 ч центральная зона ишемизированной области может быть некротизирована необратимо, то краевая зона сохраняет возможность восстановления исходной морфологии миокарда еще в течение 4 ч. Таким образом, рутинное проведение перкутанной реперфузионной терапии у пациентов с ОКС и стойкой элевацией сегмента ST (первичное ПКВ) – это эффективный метод реперфузии, своевременное использование которого (в пределах первых 6 ч от начала симптомов) позволяет сохранить/восстановить (впоследствии) функцию ЛЖ (табл. 3).

Таким образом, реперфузионная терапия может быть успешной в течение первых 6 ч от начала острой ишемии миокарда. При этом имеется временное окно (первые 2 ч), когда нормальная морфология миокарда может быть вос-

становлена полностью, и временное окно (от 2 до 6 ч), когда патологический процесс может быть обратим частично. Однако внутри последнего временного окна фактор времени также играет очень важную роль: чем позже восстанавливается перфузия в эпикардиальном целевом сосуде, тем выше вероятность развития, в дополнение к ишемическим, реперфузионных повреждений [17].

С восстановлением кровотока в ишемизированную зону миокарда устремляется кровь, и с кровью в зону повреждения попадают нейтрофилы. В зоне повреждения нейтрофилы активируются и, естественно, чем больше зона повреждения миокарда (то есть чем позже была восстановлена эпикардиальная перфузия), тем большее количество нейтрофилов активируется. Активация нейтрофилов приводит к высвобождению свободных радикалов, вызывает продукцию ксантинооксидазы, протеолитических ферментов, медиаторов воспаления, что напрямую приводит к разрушению эндотелия миокардиальных сосудов. Вазоконстрикторы, выделяемые из разрушенных эндотелиальных клеток, приводят к стойкому вазоспазму. Вдобавок к

Таблиця 3

Показатели функции левого желудочка сердца у пациентов, которым проведено первичное стентирование в различные периоды от начала симптомов ОИМ

Показатель	Величина показателя и частота выявления в группах		
	1-й (n=109)	2-й (n=195)	3-й (n=117)
ФВ ЛЖ после ПКВ, %	51,7±2,1°	49,5±2,8°	49,3±2,9*
ФВ ЛЖ через 1 год после ПКВ, %	58,0±1,3	52,0±1,5	46,8±4,3*
Дискинезия ЛЖ после ПКВ	2,7 %	3,1 %	0,8 %
Дискинезия ЛЖ через 1 год после ПКВ	0,9 %	2,6 %	0,7 %

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: \* – в 1-й группе ( $P\leq 0,05$ ); ° – в данной группе через 1 год после проведения ПКВ ( $P<0,05$ ).

этому, реперфузионные повреждения вызывают перегрузку кардиомиоцитов ионами кальция, что приводит к необратимым повреждениям кардиомиоцитов. Описанное явление называется реперфузионным повреждением миокарда и миокардиальных сосудов с развитием феномена *no-reflow*, явления, когда при восстановленном эпикардиальном кровотоке отсутствует интрамуральный кровоток. Между количеством развившихся феноменов *no-reflow* и временем, прошедшим от начала симптомов ОИМ до момента эпикардиальной реперфузии, также имеется прямая зависимость: чем позже проведена реперфузионная терапия, тем чаще развивается феномен *no-reflow*, то есть тем хуже результаты лечения [21].

Таким образом, фактор времени оказывает определяющее влияние на результаты реперфузионной терапии, проведенной с помощью первичного ПКВ больным с ОИМ с элевацией сегмента ST. Поскольку время, проходящее от начала симптоматики до момента эпикардиальной реперфузии зависит не только от организации специализированной медицинской помощи, но и от больного, то можно говорить о социальной составляющей в этом процессе. Однако в современных условиях этот фактор явно не имеет решающего значения, и поэтому практически все проблемы успешного лечения больных с ОИМ с элевацией сегмента ST зависят от организации экстренной медицинской службы (рис. 5, см. цветную вклейку на с. 25). Первая задача экстренной медицинской помощи – максимально быстро диагностировать ОКС с элевацией сегмента ST. Поэтому важно, чтобы у врача во время первого контакта с таким больным была возможность провести ЭКГ. Вторая задача экстренной медицинской службы – после диагностики ОКС с элевацией сегмента ST – быстрая доставка такого пациента в стационар, в котором возможно проведение реперфузионной терапии с помощью первичного ПКВ. Исходя из этих условий, проведен ряд исследований, использовавших прямую доставку больных с ОИМ с элевацией сегмента ST в стационар с катетеризационной лабораторией, где есть возможность проводить urgentные вмешательства в режиме 24/7. Такая тактика позволяла уменьшить время от начала симптомов до реперфузии. Так, в исследовании M.R. LeMay и соавторов [13] (n=344) прямая доставка в катетеризационную лабораторию выполнена в 39,2 % слу-

чаев. При этом время «дверь – баллон» уменьшилось со 128 до 69 мин, а «ишемическое время» (время от начала болей до реперфузии) – с 230 до 128 мин (P<0,001). Интересен факт, что в некоторых случаях дистанция доставки в этом исследовании достигала 60 км. Подобные результаты (снижение «ишемического времени» с 200 до 150 мин; P<0,001) показаны в ретроспективном исследовании S.H. Pedersen и соавторов [19]. Уменьшение времени от начала симптомов до реперфузии улучшало результаты лечения больных с ОИМ с элевацией сегмента ST [8, 9, 18].

## Выводы

1. Максимально ранняя реперфузионная терапия (начатая раньше, чем через 2 ч от начала симптомов) улучшает как ангиографические показатели миокардиальной перфузии, так и клинические результаты реперфузионной терапии (летальность в группе с временем от начала симптомов до восстановления перфузии < 2 ч составила 1,96 %, в группе с временем от начала симптомов до восстановления перфузии > 6 ч – 8,7 %; P<0,05).

2. Рутинная реперфузионная терапия в первые 6 ч от начала симптомов достоверно снижает частоту дискинезий в зоне перенесенного острого инфаркта миокарда и улучшает фракцию выброса левого желудочка через год наблюдения.

3. Существенно уменьшить время от начала симптомов острого инфаркта миокарда до момента наступления реперфузии позволяет правильная организация экстренной медицинской помощи, предусматривающая создание необходимого количества реперфузионных центров, укомплектованных необходимым оборудованием и обученным персоналом и готовых urgentно оказывать специализированную помощь в режиме 24 ч в сутки 7 дней в неделю.

## Литература

1. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. Коронарная болезнь и интервенционная кардиология. – К.: Морион, 2011. – 768 с.
2. Andersen H.R., Nielsen T.T., Rasmussen K. et al. A comparison of coronary angioplasty with fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 733–742.
3. Antman E.M. Time is muscle: translation into practice // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2008. – Vol. 52. – P. 1216–1221.
4. Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al. Fibrinolysis



- or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368 (15).– P. 1379–1387.
5. Boersma E. Does time matter? A pooled analysis of randomized clinical trials comparing primary percutaneous coronary intervention and in-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction patients // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 779–788.
6. Cannon C.P., Gibson C.M., Lambrew C.T. et al. Relationship of symptom-onset-to-balloon time and door-to-balloon time with mortality in patients undergoing angioplasty for acute myocardial infarction // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283.– P. 2941–2947.
7. De Luca G., Suryapranata H., Ottervanger J.P., Antman E.M. Time delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute of delay counts // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 1223–1225.
8. Dorsch M.F., Greenwood J.P., Priestley C. et al. Direct ambulance admission to the cardiac catheterization laboratory significantly reduces door-to-balloon times in primary percutaneous coronary intervention // *Am. Heart J.*– 2008.– Vol. 155.– P. 1054–1058.
9. Estévez-Loureiro R., Calviño-Santos R., Vázquez-Rodríguez J.M. et al. Direct transfer of ST-elevation myocardial infarction patients for primary percutaneous coronary intervention from short and long transfer distances decreases temporal delays and improves short-term prognosis: the PROGALIAM Registry // *EuroIntervention.*– 2010.– Vol. 6.– P. 343–349.
10. Gershlick A.H., Stephens-Lloyd A., Hughes S. et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 2005.– Vol. 353 (26).– P. 2758–2768.
11. Gibson M., Cannon C., Murphy S. et al., for the TIMI (Thrombolysis In Myocardial Infarction) Study Group. Relationship of TIMI Myocardial Perfusion Grade to Mortality After Administration of Thrombolytic Drugs // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101.– P. 125–130.
12. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J. et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1957–1970.
13. Le May M.R., So D.Y., Dionne R. et al. A citywide protocol for primary PCI in ST segment elevation myocardial infarction // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 231–240.
14. McNamara R.L., Wang Y., Herrin J. et al. Effect of door-to-balloon time on mortality in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 2180–2186.
15. Miedema M.D., Newell M.C., Duval S. et al. Causes of delay and associated mortality in patients transferred with ST-segment-elevation myocardial infarction // *Circulation.*– 2011.– Vol. 124 (15).– P. 1636–1644.
16. Morrison L.J., Verbeek P.R., McDonald A.C. et al. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283 (20).– P. 2686–2692.
17. Niccoli G., Burzotta F., Galiuto L., Crea F. Myocardial no-reflow in humans // *JACC.*– 2009.– Vol. 54.– P. 281–292.
18. Ortolani P., Marzocchi A., Marrozzini C. et al. Clinical impact of direct referral to primary percutaneous coronary intervention following pre-hospital diagnosis of ST-elevation myocardial infarction // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1550–1557.
19. Pedersen S.H., Galatius S., Hansen P.R. et al. Field triage reduces treatment delay and improves long-term clinical outcome in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54.– P. 2296–2302.
20. Pinto D.S., Kirtane A.J., Nallamothu B.K. et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 2019–2025.
21. Prasad A., Stone G.W., Holmes D.R., Gersh B. Reperfusion injury, microvascular dysfunction, and cardioprotection. The «dark side» of reperfusion // *Circulation.* 2009.– Vol. 120.– P. 2105–2112.
22. Reimer K.A., Jennings R.B., Tatum A.H. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies // *Am. J. Cardiol.*– 1983.– Vol. 52.– P. 72–81.
23. Sheehan F., Braunwald E., Canner P. et al. The effect of intravenous thrombolytic therapy on left ventricular function: a report on tissue-type plasminogen activator and streptokinase from the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Phase I Trial // *Circulation.*– 1987.– Vol. 72.– P. 817–829.
24. Steg G., James S.K., Atar D. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation (The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
25. Steg P.G., Bonnefoy E., Chabaud S. et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial // *Circulation.*– 2003.– Vol. 108 (23).– P. 2851–2856.
26. Widimský P., Budesinský T., Vorác D. et al. Long distance transport for primary angioplasty vs immediate thrombolysis in acute myocardial infarction. Final results of the randomized national multicentre trial PRAGUE-2 // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 94–104.
27. Widimský P., Groch L., Zelízko M. et al. Multicentre randomized trial comparing transport to primary angioplasty vs immediate thrombolysis vs combined strategy for patients with acute myocardial infarction presenting to a community hospital without a catheterization laboratory. The PRAGUE study // *Eur. Heart J.*– 2000.– Vol. 21.– P. 823–831.

Поступила 14.01.2015 г.

**Вплив чинника часу на результати реперфузійної терапії (первинного перкутанного коронарного втручання) у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST**

Ю.М. Соколов, М.Ю. Соколов, В.Г. Терент'єв, І.В. Тарапон, В.Ю. Кобиляк, О.Ю. Сіренко, Н.П. Левчук, О.М. Крот

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

**Мета роботи** – визначити залежність показника летальності у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST від часу, який пройшов від початку захворювання до моменту відновлення перфузії міокарда за допомогою первинного перкутанного коронарного втручання (ПКВ).

**Матеріал і методи.** У дослідження ввійшли хворі (n=421), яким проведено реперфузійну терапію з використанням первинного ПКВ. Залежно від термінів відновлення кровообігу пацієнтів розподілили на три групи: хворі, яким первинне ПКВ проведено в перші 2 год від початку симптомів (1-ша група, n=109); хворі, яким первинне ПКВ виконано в період від 2 до 4 год (2-га група, 195); хворі, яким первинне ПКВ виконано пізніше, ніж через 6 год від початку захворювання (3-тя група, n=117).

**Результати.** Відсутність або низький ступінь відновлення периферичного кровообігу (ступінь периферичного кровообігу оцінювали за шкалою Blush) значно частіше реєстрували в 3-й групі (44,4 порівняно з 11,9 % у 1-й групі;  $P<0,0001$ ). Цей факт може пояснити вищу летальність в 3-й групі порівняно з 1-ю групою (відповідно 8,60 та 1,96 %,  $P<0,0001$ ).

**Висновки.** Реперфузійна терапія, виконана якомога швидше, поліпшила ангиографічні показники відновлення міокардальної перфузії, що, своєю чергою, знизило летальність у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

**Ключові слова:** первинне перкутанне коронарне втручання, стентування, реперфузійна терапія, гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST.

**Influence of time on the results of reperfusion therapy (primary percutaneous coronary intervention) in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation**

Yu.M. Sokolov, M.Yu. Sokolov, V.G. Terentiev, I.V. Tarapon, V.Yu. Kobylak, O.Yu. Sirenko, N.P. Levchuk, O.M. Krot

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

**The aim** – to determine the dependence of the mortality in acute myocardial infarction patients with ST elevation on time from onset of the disease to the restoration of myocardial perfusion using primary percutaneous coronary intervention (PCI).

**Material and methods.** A total of 421 patients underwent reperfusion therapy with primary PCI. Depending on the time of reperfusion, the patients were divided into 3 groups: patients with primary PCI during first 2 hours after onset of the symptoms (group 1, 109 patients); patients with primary PCI between 2 to 4 hours (group 2, 195 patients); patients with PCI after 6 hours (group 3, 117 patients).

**Results.** It was found that absence or low degree of recovery of peripheral coronary blood flow by Blush scale were significantly more common in group 3 patients (44.4 %) compared with group 1 (11.9 %);  $P<0.0001$ . This may explain higher mortality in group 3 compared to group 1 (8.60 and 1.96 %, respectively;  $P<0.05$  %).

**Conclusions.** The maximum early reperfusion therapy improves angiographic myocardial perfusion parameters. This, in turn, reduces mortality in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation.

**Key words:** primary percutaneous coronary intervention, stenting, reperfusion therapy, acute myocardial infarction with ST-segment elevation.



# Аллельный полиморфизм гена коннексина-40 (rs10465885) у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза

О.С. Сычѳв<sup>1</sup>, Т.В. Михалева<sup>1</sup>, Т.В. Талаева<sup>1</sup>, И.М. Горбась<sup>1</sup>, К.А. Михалев<sup>2</sup>,  
А.С. Жуковская<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** коннексин-40, rs10465885, фибрилляция предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) – частая наджелудочковая аритмия, встречающаяся у 1–2 % популяции. Во всем мире наблюдают рост распространенности ФП, удвоение которой прогнозируют к 2040 г. [6, 10].

Клинические «паттерны» ФП достаточно гетерогенны, что обусловлено множеством патофизиологических механизмов, лежащих в основе аритмии, в том числе взаимодействием генетических и эпигенетических факторов [2, 4]. Клиническое значение изучения относительно более новых механизмов возникновения и прогрессирования ФП обусловлено тем, что частота этой аритмии возрастает, несмотря на возможность контроля традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [4].

Наряду с традиционными факторами риска (возраст, мужской пол, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет (СД), поражение клапанов сердца, гипертиреоз и т. д.) существует группа менее изученных механизмов, с которыми ассоциируется ФП, в частности гипертрофия и фиброз миокарда, инфильтративные кардиомиопатии, каналопатии, субклинический атеросклероз, нарушение функционального состояния почек, высокий рост, синдром ночного апноэ и т. д. Среди них свою «нишу» также заняли генетические факторы [6, 12, 14, 18, 28, 26].

Предполагают, что значение генетических факторов особенно возрастает у пациентов с

так называемой изолированной, идиопатической ФП. Однако исходя из открытия более новых механизмов ФП, частота истинной «изолированной/идиопатической» ее формы существенно ниже, чем считалось. В ряде случаев выделение этой формы является механистическим в связи с невозможностью в силу разных причин установить ведущий механизм ФП у конкретного больного, что нередко наблюдают в условиях реальной клинической практики [22, 28]. В связи с этим научный и практический интерес представляет изучение ассоциации с генетическими факторами у лиц с ФП, клинически приближенных к фенотипам ФП, которые традиционно характеризуют ее как «изолированную». «Портрет» такого пациента может быть следующим: относительно более молодой возраст (например, младше 65 лет), эутиреоидный статус, отсутствие клинически значимой ишемии миокарда (в том числе перенесенного инфаркта миокарда – ИМ), тяжелой сопутствующей патологии; отсутствие выраженных изменений структурно-функционального состояния миокарда (сохраненная систолическая и диастолическая функция) и т. д. У этой категории больных нельзя исключить влияние факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, а также вегетативного статуса, однако генетическая предрасположенность может играть не последнюю роль в развитии ФП [4, 6, 12, 26]. Выявление генетических «марке-

Михалева Тетяна Вікторівна, аспірант  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: babiy\_tatyana@mail.ru

ров», которые ассоциированы с развитием субклинического заболевания, может открыть новые пути для стратификации риска и профилактики ФП [17].

Согласно базе данных GeneCards, с ФП ассоциирован более чем 301 ген. Среди них на первом месте – ген GJA5, кодирующий белок щелевых соединений коннексин-40 (gap-junction protein) [5].

Известно, что быстрое и координированное распространение потенциала действия по миокарду опосредуется каналами щелевых соединений – коннексаонами, которые состоят из шести мембранных белковых субъединиц – коннексинов (Cx). Коннексоны принимают участие в переносе ионов или молекул массой < 1 кДа, осуществляя электрическое сопряжение кардиомиоцитов. Ткани сердца экспрессируют множество коннексинов, в том числе Cx40, Cx43, Cx45, Cx30.2/31.9 и Cx37. При этом показано, что Cx40, главным образом, экспрессируется в предсердиях и проводящей системе. Исходя из полученных на сегодняшний день данных, предполагают, что изменение уровня экспрессии и распределения Cx40 нарушает электрическое сопряжение кардиомиоцитов и может формировать клеточный субстрат для возникновения и поддержания ФП, в частности за счет нарушения проводимости и влияния на гетерогенность рефрактерности [9, 13].

На данный момент описаны мутации генов коннексинов, ассоциированные с ФП [11, 19, 29]. Однако ряд исследований показали, что не только мутации, но и однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphisms, SNP) могут играть роль в развитии ФП [20, 25]. Как известно, варьирование по числу и распределению в хромосомах повторяющихся последовательностей ДНК и, главное, SNP составляют основу индивидуальной изменчивости (вариабельности). Однако в отличие от мутаций генетический полиморфизм, как правило, встречается чаще и может присутствовать у значительной части популяции – более 1 % [1].

Ген GJA5 содержит два альтернативных транскрипта – А или В. Они оба кодируют одну и ту же изоформу коннексина, однако отличаются содержанием двух альтернативных первых экзонов (экзоны 1А и 1В) с разными промоторами (промоторы А и В) [7]. R. Wirka и соавторы [27] относительно недавно идентифицировали SNP, расположенный в регуляторном ТАТА-боксе про-

мотора В (rs10465885), который ассоциировался с ранним дебютом ФП (< 60 лет) и уровнями матричной РНК Cx40.

В базах данных Ensemble (совместного научного проекта European Bioinformatics Institute и Wellcome Trust Sanger Institute, запущенного в 1999 г. перед завершением проекта «Геном человека») нет информации о частоте полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в украинской популяции, равно как и в доступной литературе – у пациентов с ФП той же географической и этнической принадлежности.

Исходя из этого, перспективным представляется изучение указанного аллельного полиморфизма в украинской популяции как среди больных с ФП, так и у лиц с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также сопоставление полученных данных с результатами других исследований, проведенных в популяциях европеоидов.

Цель – изучить частоту полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции.

## Материал и методы

В поперечном одноцентровом исследовании ретроспективно проанализировали данные, полученные в результате комплексного обследования 112 пациентов с ФП неклапанного генеза, развившейся на фоне гипертонической болезни (ГБ), ИБС, их сочетания, миокардиофиброза, а также метаболической кардиомиопатии. Больных обследовали на базе отдела аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско».

Среди обследованных было 86 (76,8 %) мужчин и 26 (23,2 %) женщин, в возрасте в среднем (среднее арифметическое (М) ± стандартное отклонение (СО)) (50±10) лет (минимальный возраст – 25 лет, максимальный – 65 лет). Индекс массы тела (ИМТ) составлял (медиана, нижний – верхний квартили; Ме (Q1–Q4)) 28,0 (25,4–31,1) кг/м<sup>2</sup>, ожирение регистрировали у 36 (26,8 %) лиц. Дислипидемия обнаружена у 86 (76,8 %) больных. На момент включения в исследование курили 13 (11,6 %) лиц.

ГБ была у 76 (67,9 %) пациентов. Клинические формы ИБС диагностировали согласно действующим рекомендациям [3]: диффузный кар-

диосклероз – у 67 (59,8 %) больных, среди них стабильная стенокардия напряжения верифицирована у 11 (16 %). Сочетание ГБ с ИБС регистрировали у 56 (50,0 %) пациентов. Миокардиофиброз диагностировали у 40 (35,7 %) больных, метаболическую кардиомиопатию – у 5 (4,5 %). СД 2-го типа был у 5 (4,5 %) пациентов.

Пароксизмальную форму ФП имели 47 (42,0 %) обследованных, персистирующую – 45 (40,2 %), постоянную – 20 (17,8 %). Отягощенный по ФП семейный анамнез был у 32 (33 %) больных (данные доступны у 97 лиц).

Пациенты получали протокольную фармако-терапию, в том числе антигипертензивные и антиаритмические препараты, антиагреганты и непрямые антикоагулянты, статины.

Критерии исключения из исследования были следующими: возраст старше 65 лет; врожденные либо приобретенные пороки сердца; значимое поражение клапанов сердца по данным эхокардиографии; систолическая дисфункция левого желудочка (фракция выброса < 45 %); сердечная недостаточность (СН) IIБ–III стадии; кардиомиопатии (гипертрофическая, дилатационная, рестриктивная); нестабильная стенокардия в течение последнего месяца; документированный ИМ в анамнезе; острый миокардит; трепетание предсердий 1-го типа; наличие дополнительных проводящих путей; СД 1-го типа; тяжелый, а также декомпенсированный СД 2-го типа; декомпенсированные заболевания внутренних органов; тиреотоксикоз, декомпенсированный гипотиреоз; злокачественные новообразования; беременность.

В контрольную группу вошли 78 клинически практически здоровых лиц (60 (77 %) мужчин, 18 (23 %) женщин; средний возраст (51±11) лет, минимальный – 23 года, максимальный – 73 года) с факторами риска ИБС, что подтверждалось данными анамнеза, результатами параклинических лабораторных тестов и электрокардиографии, а также без ФП на момент осмотра и в анамнезе, которые обследовались на базе отдела популяционных исследований ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско».

ИМТ обследованных лиц составлял 26,4 (23,3–28,7) кг/м<sup>2</sup>, ожирение регистрировали у 13 (16,7 %) лиц. На момент включения в исследование курили 24 (30,8 %) обследованных. Средний уровень общего холестерина (ОХС) сыворотки крови составлял 5,9 (5,0–6,9) ммоль/л, триглицеридов (ТГ) – 1,2 (0,9–1,5)

ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,1 (1,0–1,2) ммоль/л, гликемии натощак – 4,8 (3,9–5,6) ммоль/л. Нарушение уровня гликемии натощак (>6,1 ммоль/л) регистрировали у 4 (5,1 %) лиц, АГ – у 20 (26 %).

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и гендерной структуре.

Для генотипирования венозную кровь забирали в стерильных условиях в системы S-Monovette объемом 2,7 мл с калиевой солью этилендиаминтетрауксусной кислоты в качестве антикоагулянта (Sarstedt, Германия), замораживали и сохраняли при температуре –20 °С. ДНК выделяли из цельной крови с использованием набора NucleoSpin Blood (Macherey-Nagel, Германия). Аллельную дискриминацию T<sup>-26</sup>→C полиморфизма rs10465885, расположенного в регуляторном TATA-боксе (TATA box или Hogness box) промотора В гена, кодирующего коннексин-40 (GJA5), изучали с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени и соответствующего программного обеспечения (7500 Real-Time PCR System, Applied Biosystems Inc., США) с применением набора TaqMan SNP Genotyping Assay C\_2694726\_10 на базе лаборатории генетических исследований ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско». Референтный (дикий, мажорный) аллель был представлен тимидином (Т), минорный – цитидином (С).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью программных пакетов Statistica v. 12.0 (StatSoft Inc., США), SPSS v. 22.0 (SPSS Inc., США) и MedCalc v. 12.0 (MedCalc Software, Бельгия), а также онлайн-калькуляторов. Анализ соответствия вида распределения количественного признака закону нормального распределения осуществляли с помощью W-теста Шапиро – Уилка. Центральную тенденцию и вариацию показателей обозначали как M±CO (в случае соответствия распределения изучаемого признака закону нормального распределения, а также при сравнении со средним, указанным в других исследованиях), Me (Q<sub>1</sub>–Q<sub>4</sub>) (в случае несоответствия закону нормального распределения), а также M (нижняя граница 95 % доверительного интервала (ДИ) – верхняя граница 95 % ДИ). Поскольку распределение большинства признаков в основной и контрольной группах не соответствовало закону нормального распределения, их

сравнивали с помощью U-теста Манна – Уитни. Сравнение дисперсий двух средних величин проводили с помощью F-теста. Сравнение выборочного среднего со средним, указанным в других исследованиях, выполняли с помощью непарного t-теста (в случае неравенства дисперсий, оцениваемого – непарного t-теста Welch). Сравнение частот номинальных и порядковых признаков проводили при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. Относительную частоту в столбцах сравнивали с использованием z-теста по методу Бонферрони. В таблицах формата «2×2» оценивали статистическую значимость точного критерия Фишера. Соответствие распределения генотипов закону Харди – Вайнберга изучали с помощью теста  $\chi^2$  Пирсона. Модели наследования анализировали по информационному критерию Акайке; для них рассчитывали отношение шансов (ОШ). Границы 95 % ДИ для выборочных среднего арифметического и относительной частоты рассчитывали с помощью онлайн-калькулятора и учитывали при их сравнении с соответствующими популяционными величинами. Корреляционный анализ проводили с помощью непараметрического коэффициента корреляции Spearman (r). Для всех тестов уровень статистической значимости был  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Группа пациентов с ФП по сравнению с группой контроля характеризовалась статистически значимо большей частотой выявления АГ, а также более высокими значениями ИМТ, ТГ, ХС ЛПВП и глюкозы натощак (табл. 1). Кроме того, в контрольной группе были большая доля курильщиков и выше уровень ОХС. С одной стороны, указанные отличия могли быть связаны с различным следованием рекомендациям по модификации образа жизни представителями обеих групп. Кроме того, сопоставимый уровень артериального давления при большей частоте ГБ, а также более низкий уровень ОХС и высокий – ХС ЛПВП в группе лиц с ФП по сравнению с группой контроля, вероятно, был обусловлен применяемой фармакотерапией (антигипертензивные препараты и статины). Более высокий уровень ТГ положительно коррелировал с ИМТ как во всем массиве участников исследования ( $r=0,35$ ,  $P < 0,001$ ), так и в каждой группе отдельно

Таблица 1  
Клинические характеристики исследуемой популяции

Показатель	Пациенты с ФП (n=112)	Контрольная группа (n=78)	P
Возраст, годы, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	52 (43–58)	53 (45–58)	0,764
Мужчины, n (%)	86 (76,8)	60 (77)	1,000
Женщины, n (%)	26 (23,2)	18 (23)	
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	28,0 (25,4–31,1)	26,4 (23,3–28,7)	<0,001
Курение на момент исследования, n (%)	13 (11,6)	24 (30,8)	0,001
АГ, n (%)	76 (67,9)	20 (25,6)	<0,001
САД, мм рт. ст., Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	130 (120–140)	126 (113–137)	0,384
ДАД, мм рт. ст., Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	80 (70–90)	80 (70–86)	0,396
ОХС, ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	5,6 (4,6–6,1)	5,9 (5,0–6,9)	0,016
ТГ, ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	1,4 (1,0–1,84) n=91	1,2 (0,9–1,5)	0,002
ХС ЛПВП, ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	1,4 (1,3–1,5) n=75	1,1 (1,0–1,2) n=77	<0,001
Глюкоза, ммоль/л, Me (Q <sub>1</sub> –Q <sub>4</sub> )	5,3 (4,9–5,7)	4,8 (3,9–5,6)	<0,001

**Примечание.** САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

Таблица 2  
Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 у пациентов с ФП неклапанного генеза и лиц контрольной группы

Показатель	Пациенты с ФП (n=112)	Контрольная группа (n=78)	P
Гомозиготы по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	29 (25,9)	22 (28,2)	0,520
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	55 (49,1)	32 (41,0)	
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	28 (25,0)	24 (30,8)	
Референтный аллель (Т), n/N (%)	113/224 (50,5)	76/156 (48,7)	0,755
Минорный аллель (С), n/N (%)	111/224 (49,5)	80/156 (51,3)	

**Примечание.** N – общее количество аллелей.

(группа ФП:  $r=0,30$ ,  $P=0,004$ ; контрольная группа:  $r=0,27$ ,  $P=0,017$ ).

Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в группе контроля соответствовала закону Харди – Вайнберга ( $\chi^2=2,50$ ;  $P=0,11$ ). Среди пациентов с ФП, как и среди лиц контрольной

Таблиця 3

Частота виявлення поліморфних варіантів rs10465885 гена GJA5 в залежності від форми ФП

Показатель	Пароксизмальна ФП (n=47)	Персистируюча ФП (n=45)	Постійна ФП (n=20)	P
Гомозиготи по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	14 (30)	8 (17)	7 (35)	0,219
Гетерозиготи (С/Т), n (%)	25 (53)	21 (47)	9 (45)	
Гомозиготи по менорному аллелю (С/С), n (%)	8 (17)	16 (36)	4 (20)	
Референтний аллель (Т), n/N (%)	53/94 (56)	37/90 (41)	23/40 (57,5)	0,072
Менорний аллель (С), n/N (%)	41/94 (44)	53/90 (49)	23/40 (42,5)	

Таблиця 4

Частота виявлення поліморфних варіантів rs10465885 гена GJA5 у пацієнтів з ФП неклапанного генеза і лиць групи контролю в залежності від пола

Показатель	Пацієнти з ФП (n=112)		Контрольна група (n=78)	
	Мужчини (n=86)	Жінки (n=26)	Мужчини (n=60)	Жінки (n=18)
Гомозиготи по референтному аллелю (Т/Т), n (%)	24 (28)	5 (19)	15 (25)	7 (39)
Гетерозиготи (С/Т), n (%)	37 (43)	18 (69)	27 (45)	5 (28)*
Гомозиготи по менорному аллелю (С/С), n (%)	25 (29)	3 (12)	18 (30)	6 (33)
P	0,054**		0,368	
Референтний аллель (Т), n/N (%)	85/192 (44,3)	28/52 (54)	57/120 (47,5)	19/36 (53)
Менорний аллель (С), n/N (%)	107/192 (55,7)	24/52 (46)	63/120 (52,5)	17/36 (47)
P	0,273		0,704	

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с группой женщин с ФП (z-тест);  $\chi^2=7,474$ ,  $P=0,024$  (33,3 % ячеек с ожидаемой абсолютной частотой < 5 – результат неустойчивый); наименьшее значение информационного критерия Акайке для сверхдоминантной модели наследования (частота (Т/Т+С/С) среди женщин группы контроля и ФП: 72 по сравнению с 31 %; частота С/Т среди женщин группы контроля и ФП: 28 по сравнению с 69 %; ОШ 5,85 (1,64–23,90),  $P=0,02$ ). \*\* – наименьшее значение информационного критерия Акайке для сверхдоминантной модели наследования (частота (Т/Т+С/С) среди мужчин и женщин группы ФП: 57 по сравнению с 31 %; частота С/Т среди мужчин и женщин группы ФП: 43 по сравнению с 69 %; ОШ 2,98 (1,20–7,96),  $P=0,02$ ).

ной группы, доминировали гетерозиготи (соответственно 49,1 и 41 %; табл. 2). Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в группе лиц с ФП статистически значимо не отличалась от таковой в группе контроля. Кроме того, частота аллелей Т и С в группе ФП (соответственно 50,5 и 49,5 %) и контрольной (соответственно 48,7 и 51,3 %) также была сопоставимой.

Частота аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в зависимости от клинической формы ФП представлена в табл. 3. У пациентов персистирующей ФП отмечена более высокая частота менорного аллеля по сравнению с другими формами ФП ( $\chi^2=5,259$ ;  $P=0,072$ ).

Согласно анализу частоты аллельных вариантов среди мужчин и женщин (табл. 4) в группе пациентов с ФП наблюдали более высокую частоту гетерозигот среди женщин по сравнению с мужчинами (соответственно 69 и 43 %;  $\chi^2=5,827$ ;  $P=0,054$ ). Кроме того, также регистрировали более высокую частоту гетерозигот среди женщин с ФП по сравнению с женщинами группы контроля (соответственно

69 и 28 %;  $\chi^2=7,474$ ;  $P=0,024$ ). Гендерных различий в группах сравнения по частоте аллелей не отмечено.

На сегодня в мире проведен ряд исследований полиморфизма rs10465885 гена GJA5 у больных с ФП [6, 27]. В исследование I. Christophersen и соавторов [6] включено 342 пациента Скандинавского региона (Копенгаген, Дания; Осло и Vestre Viken, Норвегия) с дебютом изолированной ФП до 50 лет. Одна из контрольных групп состояла из 534 лиц среднего возраста, соответствующей этнической принадлежности, без данных о ФП и других сердечно-сосудистых заболеваниях, в том числе инсульте, в анамнезе, однако с высокой распространенностью факторов риска ФП.

Кроме того, база данных Ensemble содержит информацию о распределении частоты различных аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 в популяции и субпопуляциях европеоидов (1000 Genome Project).

Частота различных аллельных вариантов rs10465885 гена GJA5 и самих аллелей в ориги-

Таблиця 5

Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в популяции оригинального исследования, исследовании [6] и контрольных группах европеоидов

Показатель		Оригинальное исследование		1000 Genome Project *						I. Christophersen и соавт.** [6]	
		Пациенты с ФП (n=112)	Группа контроля (n=78)	Популяция европеоидов (n=379)	CEU (n=85)	TSI (n=98)	FIN (n=93)	GBR (n=89)	IBS (n=14)	Пациенты с ФП (n=332)	Группа контроля (n=502)
Гомозиготы по референтному аллелю (T/T)	n (%)	29 (25,9)	22 (28,2)	89 (23,5)	20 (23,5)	17 (17,3)	29 (31,2)	18 (20,2)	5 (35,7)	104 (31,3)	126 (25,1)
	% (95 % ДИ)	29 (17,8–34,0)	28,2 (18,2–38,2)	23,5 (19,2–27,8)	23,5 (14,5–32,6)	17,3 (9,9–24,8)	31,2 (21,8–40,6)	20,2 (11,9–28,6)	35,7 (10,6–60,8)	31,3 (26,3–36,3)	25,1 (21,3–28,9)
Гетерозиготы (С/Т), n (%)	n (%)	55 (49,1)	32 (41,0)	185 (48,8)	38 (44,7)	52 (53,1)	42 (45,2)	49 (55,1)	4 (28,6)	165 (49,7)	247 (49,2)
	% (95 % ДИ)	49,1 (40,0–58,4)	41,0 (30,1–51,9)	48,8 (43,8–53,9)	44,7 (34,1–55,3)	53,1 (43,2–62,9)	45,2 (35,1–55,3)	55,1 (44,7–65,4)	28,6 (4,9–52,2)	49,7 (44,3–55,1)	49,2 (44,8–53,6)
Гомозиготы по минорному аллелю (С/С), n (%)	n (%)	28 (25,0)	24 (30,8)	105 (27,7)	27 (31,8)	29 (29,6)	22 (23,7)	22 (24,7)	5 (35,7)	63 (19,0)	129 (25,7)
	% (95 % ДИ)	25,0 (17,0–33,0)	30,8 (20,6–41,1)	27,7 (23,2–32,2)	31,8 (21,9–41,7)	29,6 (20,6–38,6)	23,7 (15,0–32,3)	24,7 (15,8–33,7)	35,7 (10,6–60,8)	19,0 (14,8–23,2)	25,7 (21,9–29,5)
Референтный аллель (Т), n (%)	n/N (%)	113/224 (50,5)	76/156 (48,7)	363/758 (47,9)	92/170 (54,1)	86/196 (43,9)	100/186 (53,8)	85/178 (47,8)	14/28 (50,0)	373/664 (56,2)	499/1004 (49,7)
	% (95 % ДИ)	50,5 (43,9–57,0)	48,7 (40,9–56,5)	47,9 (44,3–51,5)	54,1 (46,6–61,6)	43,9 (36,9–50,8)	53,8 (46,6–60,9)	47,8 (40,4–55,1)	50,0 (31,5–68,5)	56,2 (52,4–60,0)	49,7 (46,6–52,8)
Минорный аллель (С), n (%)	n/N (%)	111/224 (49,5)	80/156 (51,3)	395/758 (52,1)	78/170 (45,9)	110/196 (56,1)	86/186 (46,2)	93/178 (52,2)	14/28 (50,0)	291/664 (43,8)	505/1004 (50,3)
	% (95 % ДИ)	49,5 (43,0–56,1)	51,3 (43,5–59,1)	52,1 (48,6–55,7)	45,9 (38,4–53,4)	56,1 (49,2–63,1)	46,2 (39,1–53,4)	52,2 (44,9–59,6)	50,0 (31,5–68,5)	43,8 (40,0–47,6)	50,3 (47,2–53,4)

**Примечание.** \* – доступно по ссылке: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=6887932](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Variation/Population?db=core;r=1:147760132-147761132;v=rs10465885;vdb=variation;vf=6887932); \*\* – референтный аллель – А, минорный – G; N – общее количество аллелей; CEU – резиденты штата Юта (США), имеющие северно- или восточноевропейское происхождение; TSI – тосканцы (Италия); FIN – финны (Финляндия); GBR – британцы (Англия и Шотландия); IBS – иберийцы (Испания).

нальном исследовании, исследовании [6], а также в популяциях 1000 Genome Project представлена в табл. 5.

Частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, а также референтного и минорного аллелей в оригинальном исследовании (группы ФП и контроля) была сопоставима с данными I. Christophersen и соавторов [6] (груп-

пы ФП и контроля) и в контрольных группах европеоидов. В то же время, I. Christophersen и соавторы [6] показали, что пациенты с «изолированной» ФП чаще являлись носителями аллеля А по сравнению с контрольными лицами (ОШ 1,30 (95 % ДИ 1,07–1,58; P=0,011). При сопоставлении с популяцией европеоидов 1000 Genome Project (n=379) авторы получили те же

Таблица 6

Клинические характеристики групп ФП в оригинальном исследовании и исследовании [6]

Показатель		Оригинальное исследование (n=112)	I. Christophersen и соавт. [6] (n=342)	P
Мужчины, n (%)		86 (76,8)	280 (81,9)	0,270
Женщины, n (%)		26 (23,2)	62 (18,1)	
Возраст дебюта ФП, лет	M±CO	46±10	34±9	< 0,001
	M (95 % ДИ)	46 (44–48)	34 (33–35)	–
Рост, см	M±CO	177,0±8,3	183±9	< 0,001
	M (95 % ДИ)	177 (176–179)	183 (182–184)	–
Масса тела, кг	M±CO	90,0±17,5	89±17	0,591
	M (95 % ДИ)	90 (87–93)	89 (87–91)	–
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	M±CO	28,70±5,04	26,5±4,4	< 0,001
	M (95 % ДИ)	28,7 (27,8–29,6)	26,5 (26,0–27,0)	–
САД, мм рт. ст.	M±CO	116,0±8,9 (n=36) *	128±15	< 0,001
	M (95 % ДИ)	116 (113–119)	128 (126–130)	–
ДАД, мм рт. ст.	M±CO	74,0±6,0 (n=36) *	78±10	< 0,001
	M (95 % ДИ)	74 (72–76)	78 (77–79)	–
Пароксизмальная ФП	n (%)	47 (42,0)	203 (59,4)	< 0,001
Персистирующая ФП	n (%)	45 (40,2)	116 (33,8)	
Постоянная ФП	n (%)	20 (18,0)	23 (6,8)	
Отягощенный по ФП семейный анамнез, n (%)		32/97 ** (33)	123 (36)	0,631

**Примечание.** \* – пациенты без АГ (ГБ). \*\* – пациенты с доступными данными о семейном анамнезе.

результаты (ОШ 1,39 (95 % ДИ 1,13–1,72; P=0,002).

Поскольку частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, а также референтного и минорного аллелей в оригинальной группе лиц с ФП, в отличие от пациентов в исследовании [6], была сопоставима как с оригинальной группой контроля, так и со всеми сравниваемыми контрольными группами, был проведен сравнительный анализ двух указанных групп ФП по доступным данным (табл. 6).

Сравнительный анализ двух групп ФП показал, что в исследовании [6] выборка больных характеризовалась более ранним дебютом аритмии, более высоким средним ростом пациентов и, при сопоставимой массе тела, меньшей величиной ИМТ, более высокими уровнями САД и ДАД (по сравнению с пациентами оригинальной выборки без АГ), а также преобладанием пароксизмальной ФП (и меньшей частотой персистирующей и постоянной форм).

Следует отметить, что интерпретация выявленных отличий в спектре клинических форм ФП в обеих группах затруднительна, поскольку она может быть обусловлена как особенностями отбора пациентов, так и потенциальной патофизиологической связью пароксизмальной ФП с полиморфизмом гена GJA5. В статье [6] нет дан-

ных о распределении генотипов и аллелей rs10465885 в зависимости от клинической формы ФП. Кроме того, необходимо учитывать также достаточно жесткие критерии отбора больных с ФП в указанное исследование по ряду позиций, в том числе возрасту дебюта до 50 лет, отсутствию АГ и метаболических заболеваний, чего не было в оригинальном исследовании. Таким образом, выборка в исследовании [6] была клинически более однородной.

Также неоднозначной является разница среднего роста в сравниваемых группах. Как известно, более высокий средний рост типичен для лиц скандинавского региона по сравнению с другими европеоидами, но на сегодня, исходя из доступной литературы, невозможно утверждать, имеют ли его представители повышенный риск развития ФП. Такое предположение возможно в силу полученных данных M. Rosenberg и соавторов [23, 24] об ассоциации более высокого роста с ФП, однако это исследование не проводилось в скандинавском регионе, и его авторы не указывают, были ли среди участников его представители.

В исследовании R. Wirka и соавторов [27] для изучения ассоциации SNP в промоторах А (rs12408178) и В (rs10465885) гена GJA5 использованы три когорты пациентов с ФП и соответ-

ствующих контрольных лиц. У всех больных была «изолированная» ФП, которая определялась как ФП при отсутствии структурного заболевания сердца; у них всех было европейское происхождение. Пациентами с ранним дебютом ФП считались такие, у которых аритмия была диагностирована в возрасте  $\leq 60$  лет. Показано, что в когорте Cleveland Clinic Lone Atrial Fibrillation GeneBank (CCAF) SNP в промоторе В (аллель G) ассоциировался с ФП с ранним дебютом (частота аллеля G в CCAF – 51,8 %, в группе контроля – 46,9 %; ОШ 1,18 (95 % ДИ 1,00–1,39);  $P=0,046$ ), в отличие от SNP в промоторе А (ОШ 1,11 (95 % ДИ 0,93–1,34);  $P=0,26$ ). Метаанализ, включающий все три когорты больных с ФП, подтвердил результаты, полученные в когорте CCAF, по ассоциации аллеля G rs10465885 с ФП с ранним дебютом (частота аллеля у пациентов с ФП – 50,2 %, общей группе контроля – 47,5 %; ОШ 1,16 (95 % ДИ 1,02–1,31);  $P=0,022$ ). Тот же метаанализ не выявил статистически значимой ассоциации SNP в промоторе А с ФП с ранним дебютом (ОШ 1,07 (95 % ДИ 0,92–1,23);  $P=0,37$ ). Однако метаанализ с включением в когорты лиц с ФП всех возрастов не продемонстрировал статистически значимой ассоциации SNP в обоих промоторах А и В с фенотипом «изолированной» ФП, что свидетельствует о потенциально более значимом влиянии генетических факторов у более молодых лиц.

Как известно, распространенность состояний, которые предрасполагают к развитию ФП (АГ, ИБС, клапанные поражения, СН), с возрастом увеличивается. Поэтому, хотя метаанализ и проводился среди пациентов с «изолированной» ФП, включение лиц старшего возраста (с ФП, вызванной другими, «негенетическими» факторами) в исследуемые когорты может нивелировать потенциальное влияние генетических факторов.

Отличительной чертой исследования [27] стал функциональный фрагмент, выполненный в ткани ушка предсердия, взятой у больных, которым проводили хирургические вмешательства (коронарное шунтирование, на клапанах сердца или операция Maze). Показана статистически значимая ассоциация генотипа SNP rs10465885 GG со снижением как уровня экспрессии мРНК Sx40 в целом, так и транскрипта В. Кроме того, наличие аллеля G ассоциировалось со снижением активности промотора В гена GJA5 в культуре мышечных кардиомиоцитов.

В исследовании I. Christophersen и соавторов [6], в отличие от данных R. Wirka и соавторов [27], выявлена ассоциация «изолированной» ФП с аллелем A rs10465885. В комментарии к статье [6] S. Lubitz и соавторы [15] приводят несколько возможных объяснений таких противоречивых результатов. С одной стороны, различия полученных ассоциаций могут быть связаны с ограниченным размером выборок, а также их формированием из разных популяций. С другой стороны, такие разноречивые данные, возможно, связаны с тем, что оба исследования могут отображать одну и ту же истинную ассоциацию в интересующем локусе. К этой мысли может подводить и то, что выявленные генетические относительные риски умеренны, и аллели А и G rs10465885 примерно одинаково распределены. Более часто встречающийся аллель в одном исследовании был менее распространен в другом, что отображает отличия генетической архитектуры изучаемых популяций (частота аллеля G в группе контроля составляла 50,3 % в исследовании [6] и приблизительно 47 % – в [27]).

I. Christophersen и соавторы [6] предполагают, что у носителей аллеля A rs10465885 повышается экспрессия Sx40 и, соответственно, нарушается естественный баланс коннексинов. Кроме нарушения экспрессии, к ФП могут предрасполагать и изменения распределения коннексинов (латерализация) в кардиомиоцитах предсердий [13]. Это потенциально может влиять на общее функциональное состояние щелевых контактов и кинетики сопряжения, что приводит к снижению скорости проведения, уязвимости предсердий и повышению риска ФП.

В этом контексте, вероятно, могут иметь значение и гендерные особенности распределения полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5, однако на сегодняшний день проведены лишь единичные исследования по этому вопросу. Так, В. Pfanmüller и соавторы [21] показали повышение экспрессии Sx40 в крови у женщин с ФП по сравнению с мужчинами, чего не наблюдалось для Sx43. Анализируя выявленные гендерные особенности изменения экспрессии Sx40 при ФП, авторы предполагают, что они носят вторичный характер, поскольку пока практически ничего не известно о гормональной чувствительности промотора Sx40. Кроме того, необходимо учитывать, что эти результаты получены у пациентов с клапанной ФП. Клиническая интерпретация полученных нами тенденций в



различиях частоты гетерозигот у женщин и мужчин с ФП, а также по сравнению с женщинами контрольной группы требует подтверждения в исследованиях с большей статистической мощностью.

В целом, исследование [27] благодаря функциональному фрагменту стало важным шагом к пониманию генетических детерминант экспрессии Sx40, равно как и потенциальной роли ее вариации как фактора риска развития ФП.

Доступные для сопоставления данные оригинального исследования, а также когорт пациентов с ФП в исследованиях [6] и [27] приведены в табл. 7. К анализу привлечены также данные двух других исследований [8, 16]. В исследовании CCAF (Cleveland Clinic Lone Atrial Fibrillation GeneBank) критериями включения в когорту «изолированной» ФП были: возраст > 18 лет; данные о ФП в анамнезе; отсутствие значимой ИБС (стеноз венечных артерий  $\leq 50$  % на коронароангиограмме, нормальные результаты стресс-теста либо отсутствие предполагаемой ИБС по клиническим критериям; проведение стресс-теста или коронароангиографии было необходимо для включения мужчин в возрасте > 50 лет или женщин > 55 лет); сохраненная ФВ ЛЖ ( $\geq 50$  %); критериями исключения были: значимое поражение клапанов (митральная регургитация > 2+, трикуспидальная регургитация > 2+, аортальная недостаточность > 2+, недостаточность клапана легочной артерии > 2+; или трикуспидальный, аортальный или стеноз устья легочного ствола любой степени); ИБС (стеноз венечных артерий > 50 %; перенесенный ИМ; чрескожное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование в анамнезе); указание в анамнезе либо наличие в настоящий момент врожденного порока сердца (за исключением изолированного незаросшего овального отверстия); указание в анамнезе либо наличие в настоящий момент структурного заболевания сердца. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities study) случаи раннего дебюта ФП отбирались проспективно; критериями включения были: возраст до 66 лет; наличие ФП, документированной по ЭКГ, либо по выписке со стационарной медицинской карты или на основании свидетельства о смерти; отсутствие клинических данных о структурном заболевании сердца. В исследовании MGH (The Massachusetts General Hospital Atrial Fibrillation Study) проспективно отбирали пациен-

тов с ранним дебютом ФП; критерии включения: дебют ФП в возрасте младше 66 лет; ФП документирована по ЭКГ; критерии исключения: структурное заболевание сердца; гипертиреоз; ИМ; сердечная недостаточность. В исследовании I. Christophersen и соавторов [6] критериями включения были: дебют «изолированной» ФП в возрасте до 50 лет. «Изолированная» ФП определялась как ФП при отсутствии клинических или эхокардиографических признаков сердечно-сосудистого заболевания, АГ, метаболических или легочных заболеваний. Структурное заболевание сердца исключалось с помощью эхокардиографии.

Исследования [6] и [27] отличались от оригинального, в первую очередь, более жесткими критериями включения. В частности, необходимо отметить более высокую частоту АГ в оригинальном исследовании (67,9 %) по сравнению с данными [27]: CCAF – 54,2 %; ARIC – 45,9 % и MGH – 22,6 %. Кроме того, важно учитывать гетерогенность исследуемых когорт по возрасту и частоте больных с ранним дебютом ФП.

У пациентов в исследовании [6] ФП дебютировала в младшем возрасте (34; 95 % ДИ 33–35 года) по сравнению с оригинальным исследованием (46,0; 95 % ДИ 44,1–47,9 года), когортами MGH (46,1; 95 % ДИ 44,9–47,2 года) и ARIC (60,5; 95 % ДИ 59,9–61,1 года). Когорту ARIC отличал также и старший возраст дебюта ФП среди лиц с ее дебютом в возрасте  $\leq 60$  лет (56,7; 95 % ДИ 55,9–57,5 года).

Выявленная ассоциация полиморфизма rs10465885 с ранним дебютом ФП в когорте CCAF, несмотря на старший средний возраст пациентов и более широкий его размах (по сравнению с другими когортами в исследовании [27]), а также старший возраст дебюта аритмии (по сравнению с когортами MGH и оригинального исследования), могла быть связана с наиболее жесткими критериями включения, в том числе исключением значимого атеросклероза венечных артерий с помощью коронароангиографии.

Важно также указать на возможные ограничения исследования с когортой CCAF и полученных в нем результатов ассоциации полиморфизма rs10465885 с ФП с ранним дебютом ФП: нижняя граница 95 % ДИ для ОШ является единицей; границы 95 % ДИ для частоты минорного аллеля в группе ФП с ранним дебютом и контроля пересекаются (соответственно 51,8 %; 95 % ДИ 48,3–55,3 % и 46,9; 95 % ДИ 45,1–48,7 %);

Таблица 7  
Клинические характеристики и частота полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 у пациентов с ФП в оригинальном исследовании и в исследованиях [27] и [6]

Показатель	Оригинальное исследование		SCAF [16, 27]		ARIC [8, 27]		MGH [27]		I. Christophersen и соавт. [6]
	I (n=112) n (%)	II (n=106) II (94,6 %) *	I (n=596) n (%)	II (n=384) II (64,4 %) *	I (n=119) n (%)	II (n=45) II (37,8 %) *	I (n=375) n (%)	II (n=335) II (89,3 %) *	
Мужчины	n (%)	86 (76,8)	80 (75,5)	450 (75,5)	306 (79,7)	64 (53,8)	26 (57,8)	304 (81,1)	280 (81,9)
	% (95 % ДИ)	76,8 (69,0–84,6)	75,5 (73,7–88,6)	75,5 (72,1–79,0)	79,7 (75,7–83,7)	53,8 (44,8–62,7)	57,8 (43,4–72,2)	81,1 (77,1–85,0)	82,3 (69,5–94,3)
Женщины	n (%)	26 (23,2)	26 (24,5)	146 (24,5)	78 (20,3)	55 (46,2)	19 (42,2)	71 (18,9)	62 (18,1)
	% (95 % ДИ)	23,2 (23,5–40,8)	24,5 (16,3–32,7)	24,5 (21,0–28,0)	20,3 (16,3–24,3)	46,2 (37,3–55,2)	42,2 (21,6–49,5)	18,9 (13,0–24,9)	17,7 (3,6–32,6)
Возраст, годы	М±СО	50,2±10,43	49,5±10,24	59,1±10,7	НД	52,9±5,4	НД	53,4±10,6	НД
	М (95 % ДИ)	50,2 (48,3–52,1)	49,5 (47,8–51,5)	59,1 (58,2–60,0)	НД	52,9 (51,9–53,9)	НД	53,4 (52,3–54,5)	НД
Размах	М±СО	25–65	25–65	20–84†	НД	45–64	НД	21–77	НД
	М (95 % ДИ)	25–65	25–65	20–84†	НД	45–64	НД	21–77	НД
Возраст манифестации ФП, годы	М±СО	46,0±10,09	45,0±9,59	НД	47,3±9,9	60,5±3,5	56,7±2,7	46,1±11,7	34±9
	М (95 % ДИ)	46,0 (44,1–47,9)	45,0 (43,2–46,8)	НД	47,3 (46,3–48,3)	60,5 (59,9–61,1)	56,7 (55,9–57,5)	46,1 (44,9–47,2)	44,3 (33–35)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	Размах	23–65	23–59	НД	НД	48–65†	НД	13–65	НД
	М±СО	28,7±5,04	28,6±5,11	НД	НД	28,2±5,7 (n=146††)	НД	27,8±5,0	26,5±4,4
АГ, n (%)	М (95 % ДИ)	28,7 (27,8–29,6)	28,6 (27,6–29,6)	НД	НД	28,2 (27,3–29,1)	НД	27,8 (27,3–28,3)	26,5 (26,0–27,0)
	n (%)	76 (67,9)	70 (66,0)	269 (54,2)†	НД	67 (45,9)††	НД	85 (22,6)	НД
СД, n (%)	% (95 % ДИ)	67,9 (59,3–76,6)	66,0 (57,0–75,0)	54,2 (49,8–58,6)	НД	45,9 (37,8–54,0)	НД	22,6 (18,4–26,9)	НД
	n (%)	5 (4,5)	5 (4,7)	НД	НД	12 (8,2)††	НД	12 (3,2)	НД
Референтный аллель‡	% (95 % ДИ)	4,5 (0,7–8,3)	4,7 (0,7–8,7)	НД	НД	8,2 (6,7–17,3)	НД	3,2 (1,4–5,0)	НД
	n (%)	50,5 (44,0–57,1)	50,9 (44,2–57,6)	49,6 (46,8–52,4)	48,2 (44,7–51,7)	53,5 (47,2–59,8)	47,7 (37,4–58,0)	52,2 (44,2–51,4)	51,8 (48,0–55,6)
Минорный аллель‡	% (95 % ДИ)	49,5 (43,0–56,1)	49,1 (42,4–55,8)	50,4 (47,6–53,2)	51,8 (48,3–55,3)	46,5 (40,2–52,8)	52,3 (42,0–62,6)	47,8 (42,7–52,9)	48,2 (40,1–47,6)
	n (%)	43,8 (36,6–50,4)	43,8 (36,6–50,4)	43,8 (40,6–47,0)	43,8 (40,6–47,0)	43,8 (36,6–50,4)	43,8 (36,6–50,4)	43,8 (36,6–50,4)	43,8 (36,6–50,4)

**Примечание.** I – все пациенты с ФП; II – пациенты с дебутом ФП в возрасте ≤ 60 лет; III – все пациенты с ФП (дебют в возрасте до 50 лет). \* Частота пациентов с дебутом ФП в возрасте ≤ 60 лет по отношению к общему числу пациентов. † Когорта SCAF из 496 пациентов с ФП [16]. ‡ Когорта ARIC из 146 пациентов с ФП [8]. †† Референтный аллель: T – в оригинальном исследовании; A – в [6, 27]; минорный аллель: C – в оригинальном исследовании; G – в [6, 27]. НД – нет данных.

контрольные группы взяты из четырех исследований в Illumina iControl Database, в двух из которых были только взрослые (средний возраст на момент включения (50,2±11,1) года, n=1423), а в двух других – только дети (средний возраст на момент включения (9,2±5,5) года, n=1587) [27].

Гендерная структура представленных в табл. 7 групп пациентов с ФП была сопоставимой. Исключение составляла когорта ARIC, однако эта особенность не повлияла на потенциальное выявление ассоциации полиморфизма rs10465885 с ФП. Ее отсутствие также опосредованно может быть связано с тенденцией к большей частоте СД (8,2 %) в когорте ARIC по сравнению с CCAF (4,7 %), хотя здесь нужно учитывать различия в объеме этих выборок.

ИМТ в оригинальном исследовании, как было указано ранее, а также в когортах CCAF, ARIC и MGH, был выше по сравнению с таковым в работе [6], что, вероятно, может быть связано с отличиями среднего роста пациентов изучаемых когорт, однако R. Wirka и соавторы [27] такие данные не приводят.

Необходимо также учесть и наименьший объем когорт ARIC и оригинального исследования по сравнению с тремя другими когортами, а также отличия в аллельной «архитектуре» сравниваемых групп больных с ФП.

Таким образом, возможными причинами отсутствия отличий в частоте полиморфных вариантов rs10465885 гена GJA5 в оригинальном и некоторых других исследованиях могут быть следующие: несоответствие жестким критериям включения с формированием однородной выборки, в том числе исключение пациентов с АГ, значимым поражением венечных артерий, СД, структурным поражением миокарда (что зачастую довольно сложно сделать в условиях реальной клинической практики); несопоставимая статистическая мощность исследований; неоднозначность трактовки понятий «изолированная» и «идиопатическая» ФП и отсутствие четких, унифицированных критериев ее верификации; отличия возрастного диапазона исследуемых больных; разный возраст дебюта аритмии и критерия включения по этому показателю; наличие гендерных отличий и различия в гендерной структуре; особенности этнического происхождения и географического региона, в том числе антропологические; примерно равная частота выявления дикого и минорного аллеля среди пациентов с ФП и в популяции. Кроме

того, в интерпретации результатов генетических исследований необходимо учитывать клиническую форму ФП и особенности ее течения, а также структурно-функциональное состояние миокарда.

Безусловно, нельзя утверждать об исключительной роли полиморфизма генов, кодирующих семейство коннексинов, в патогенезе возникновения и прогрессирования ФП. Как известно, это заболевание ассоциируется с полиморфизмов множества генов, однако даже большее значение имеет не просто факт наличия того или иного полиморфизма, а взаимодействие генетических и эпигенетических факторов. Поэтому перспективным направлением в изучении генетических аспектов ФП являются не только проведение исследований по типу «случай – контроль», а также анализ потенциальных взаимосвязей генетических факторов со всеми возможными характеристиками пациентов с ФП, которые определяют ее гетерогенность – клиническую, гемодинамическую, электрофизиологическую, прогностическую и т. д. Только комплексное изучение многообразия генотипических и фенотипических особенностей даст возможность усовершенствовать индивидуализированный подход к ведению таких больных, в частности – тактику лечения и прогнозирование исходов.

## Выводы

1. Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, среди пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции составила: гомозиготы по референтному (дикому) аллелю Т (Т/Т) – 25,9 %, гетерозиготы (С/Т) – 49,1 %, гомозиготы по минорному аллелю С (С/С) – 25,0 %. Аллель Т встречался у 50,5 %, С – 49,5 % пациентов.

2. Частота выявления полиморфных вариантов rs10465885 гена, кодирующего коннексин-40, у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного генеза в украинской популяции сопоставима с таковой у практически здоровых лиц (генотипы Т/Т, С/Т и С/С: соответственно 28,2, 41,0 и 30,8 %; аллели Т и С: соответственно 48,7 и 51,3 %).

3. Частота выявления генотипа С/Т rs10465885 гена коннексина-40 у пациенток с фибрилляцией предсердий неклапанного гене-

за в украинской популяции выше таковой у практически здоровых женщин (соответственно 69 и 28 %).

## Литература

1. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
2. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – К.: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.
3. Лутай М.І., Волков В.І., Коваль О.А. та ін. Рекомендації з діагностики та лікування стабільної ІХС. – К., 2014. – 48 с.
4. Татарский Б.А., Баталов Р.Е., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. – Томск: STT, 2013. – 484 с.
5. Chaldoupi S., Loh P., Hauer R. et al. The role of connexin40 in atrial fibrillation // *Cardiovasc Res.* – 2009. – Vol. 84. – P. 15–23.
6. Christophersen I., Holmegard H., Jabbari J. et al. Rare variants in GJA5 are associated with early-onset lone atrial fibrillation // *Canad. J. Cardiology.* – 2013. – Vol. 29. – P. 111–116.
7. Dupays L., Mazurais D., Rucker-Martin C. et al. Genomic organization and alternative transcripts of the human Connexin40 gene // *Gene.* – 2003. – Vol. 305. – P. 79–90.
8. Ellinor P., Lunetta K., Glazer N. et al. Common variants in *kcnn3* are associated with lone atrial fibrillation // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 240–244.
9. Firouzi M., Ramanna H., Kok B. et al. Association of human connexin40 gene polymorphisms with atrial vulnerability as a risk factor for idiopathic atrial fibrillation // *Circ Res.* – 2004. – Vol. 95. – P. e29–e33.
10. Go A., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart disease and stroke statistics 2014 update: a report from the American heart association // *Circulation.* – 2014. – Vol. 129. – P. 28–292.
11. Gollob M., Jones D., Krahn A. et al. Somatic mutations in the connexin 40 gene (GJA5) in atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2677–2688.
12. Hong K., Xiong Q. Genetic basis of atrial fibrillation // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29. – P. 220–226.
13. Kato T., Iwasaki Y., Nattel S. Connexins and atrial fibrillation: filling in the gaps // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125. – P. 203–206.
14. Liew R. Almanac 2013: cardiac arrhythmias and pacing // *Heart.* – 2013. – Vol. 99. – P. 1398–1407.
15. Lubitz S., Ellinor P. A Common Connexion Between Gap Junctions, Single Nucleotide Polymorphisms, And Atrial Fibrillation? // *Canadian Journal of Cardiology.* – 2013. – Vol. 29. – P. 3–5.
16. Lubitz S., Lunetta K., Lin H. et al. Novel Genetic Markers Associate with Atrial Fibrillation Risk in Europeans and Japanese // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1200–1210.
17. Mahida S. Genetic Discoveries in Atrial Fibrillation and Implications for Clinical Practice // *Arrhythmia and Electrophysiology Review.* – 2014. – Vol. 3. – P. 69–75.
18. Menezes A., Lavie C., DiNicolantonio J. et al. Atrial fibrillation in the 21st century: a current understanding of risk factors and primary prevention strategies // *Mayo Clin. Proc.* – 2013. – Vol. 88. – P. 394–409.
19. Molica F., Meens M., Morel S., Kwak B. Mutations in cardiovascular connexin genes // *Biol. Cell.* – 2014. – Vol. 106. – P. 1–25.
20. Olesen M.S., Jensen N.F., Holst A.G. et al. A novel nonsense variant in Nav1.5 cofactor MOG1 eliminates its sodium current increasing effect and may increase the risk of arrhythmias [in English, French] // *Can. J. Cardiol.* – 2011. – Vol. 27. – P. 523.e17–523.e23.
21. Pfannmüller B., Boldt A., Reutemann A. et al. Gender-Specific Remodeling in Atrial Fibrillation? // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 61. – P. 66–73.
22. Potpara T., Lip G. Lone atrial fibrillation – an overview // *Int. J. Clin. Pract.* – 2014. – Vol. 68. – P. 418–433.
23. Rosenberg M., Kaplan R., Siscovick D. et al. Genetic variants related to height and risk of atrial fibrillation. the cardiovascular health study // *Am. J. Epidemiol.* – 2014. – Vol. 180. – P. 215–222.
24. Rosenberg M., Patton K., Sotoodehnia N. et al. The impact of height on the risk of atrial fibrillation: the Cardiovascular Health Study // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2709–2717.
25. Sinner M., Ellinor P., Meitinger T. et al. Genome-wide association studies of atrial fibrillation: past, present, and future // *Cardiovasc. Res.* – 2011. – Vol. 89. – P. 701–709.
26. Tucker N., Ellinor P. Emerging directions in the genetics of atrial fibrillation // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1469–1482.
27. Wirka R., Gore S., Van Wagoner D. et al. A common connexin-40 gene promoter variant affects connexin-40 expression in human atria and is associated with atrial fibrillation // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2011. – Vol. 4. – P. 87–93.
28. Wyse D., van Gelder I., Ellinor P. et al. Lone atrial fibrillation: does it exist? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1715–1723.
29. Yang Y., Zhang X., Wang X. et al. Connexin40 nonsense mutation in familial atrial fibrillation // *Int. J. Mol. Med.* – 2010. – Vol. 26. – P. 605–610.

Поступила 23.06.2014 р.

## Алельний поліморфізм гена конексину-40 (rs10465885) в пацієнтів з фібриляцією передсердь неклапанного генезу

О.С. Сичов<sup>1</sup>, Т.В. Міхалєва<sup>1</sup>, Т.В. Талаєва<sup>1</sup>, І.М. Горбась<sup>1</sup>, К.О. Міхалєв<sup>2</sup>, А.С. Жуковська<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ

<sup>3</sup> Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ

**Мета роботи** – дослідити частоту поліморфних варіантів гена, що кодує конексин-40 (rs10465885), в пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) неклапанного генезу в українській популяції.

**Матеріал і методи.** Обстежили 112 пацієнтів з неклапанною ФП (середній вік (50±10) років; чоловіки – 86 (76,8 %), жінки – 26 (23,2 %)), яка розвинулася в основному на тлі гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця (ІХС), їх поєднання, а також міокардіофіброзу. Серед обстежених пацієнтів у 47 (42,0 %) була пароксизмальна форма ФП, у 45 (40,2 %) – персистентна, а у 20 (17,8 %) – постійна. До контрольної групи увійшли 78 практично здорових осіб (60 чоловіків (77 %), 18 жінок (23 %); середній вік (51±11) років) з чинниками ризику ІХС. Основна і контрольна групи були зіставні за віком та гендерною структурою. Алельну дискримінацію T<sup>-26</sup>→C поліморфізму rs10465885 промотора В гена, що кодує конексин-40, вивчали за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі.

**Результати.** Референтний (дикий) алель було представлено тимідином (Т), мінорний – цитидином (С). Частота поліморфних варіантів гена, що кодує конексин-40 (rs10465885), була такою: гомозиготи за референтним (диким) алелем Т (Т/Т) – 25,9 %, гетерозиготи (С/Т) – 49,1 %, гомозиготи за мінорним алелем С (С/С) – 25,0 %; алель Т реєстрували в 50,5 %, С – 49,5 % пацієнтів. Зазначена частота поліморфних варіантів rs10465885 у групі ФП була зіставною з такою в групі контролю: генотипи Т/Т – 28,2 %, С/Т – 41,0 %, С/С – 30,8 %; алелі Т – 48,7 %, С – 51,3 %. Частота генотипу С/Т серед пацієток з ФП була вищою за таку в практично здорових жінок (відповідно 69 і 28 %).

**Ключові слова:** конексин-40, rs10465885, фібриляція передсердь.

## Allelic polymorphism of connexin-40 gene (rs10465885) in patients with non-valvular atrial fibrillation

O.S. Sychov<sup>1</sup>, T.V. Mikhalieva<sup>1</sup>, T.V. Talaieva<sup>1</sup>, I.M. Gorbas<sup>1</sup>, K.O. Mikhaliev<sup>2</sup>, A.S. Zhukovska<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> O.O. Bogomolets Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to study the allelic polymorphism of connexin-40 gene (rs10465885) in patients with non-valvular atrial fibrillation (AF) in the Ukrainian population.

**Material and methods.** We enrolled 112 patients (mean age (50±10) years; males – 86 (76,8 %), females – 26 (23,2 %)) with non-valvular AF, associated mainly with essential hypertension (EH), coronary heart disease (CAD), EH and CAD constellation, and myocardial fibrosis. Among them 47 (42,0 %) patients had paroxysmal AF, 45 (40,2 %) – persistent AF and 20 (17,8 %) – permanent AF. We also enrolled 78 age- and gender-matched healthy controls (60 males (77 %), 18 females (23 %); mean age (51±11) years) with CAD risk factors. The single nucleotide polymorphism rs10465885 (T<sup>-26</sup>→C) in promoter B connexin-40 gene was genotyped by means of real time polymerase chain reaction (T – reference («wild» type) allele, C – minor allele).

**Results.** Genotype and allelic distribution of rs10465885 in patients with AF was as follows: T/T – 25,9 %; C/T – 49,1 %; C/C – 25,0 %; allele T – 50,5 %; C – 49,5 %. The distribution in controls was as follows: T/T – 28,2 %; C/T – 41,0 %; C/C – 30,8 %; allele T – 48,7 %, C – 51,3 %. Distribution of rs10465885 was comparable in both AF patients and controls. Genotype C/T frequency in AF females was higher than in control females (69 % and 28 %, respectively).

**Key words:** connexin-40, rs10465885, atrial fibrillation.

# Ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з фібриляцією передсердь

Л.І. Васильєва, О.С. Калашникова, В.Г. Дзяк

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *фібриляція передсердь, електрична кардіоверсія, черезстравохідна ехокардіографія, тромбоемболічні ускладнення*

Фібриляція передсердь (ФП) – найчастіше хронічне порушення ритму серця, яке трапляється у 1–2 % осіб загальної популяції [7, 11, 18]. За результатами епідеміологічного дослідження, в Україні поширеність ФП досягає 3,2 % [3]. Ця аритмія асоціюється з високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ), інвалідністю та смертністю [2, 14].

Приблизно третина хворих на ФП переносять ішемічні інсульти, пов'язані з кардіогенними тромбоемболіями [6]. Виявлення тромбозу вухка лівого передсердя (ЛП) вважають прогностичним фактором ризику ішемічного інсульту в 10,4 % випадків щорічно або ризику смерті у 15,8 % [4]. Чутливість трансторакальної ехокардіографії для діагностики тромбів у передсердях низька – 39–63 %, за даними різних авторів [9, 16, 17]. Її діагностична цінність для виявлення тромбозу вухок передсердь ще нижча та не досягає навіть 20 % [5]. Чутливість черезстравохідної ехокардіографії у виявленні тромбів становить 92–100 %, специфічність – 98–100 %, тож її вважають методом вибору для вивчення анатомії та функції вухок передсердь, вона дозволяє з досить високою точністю виявляти тромби й оцінювати феномен спонтанного ехоконтрастування (ФСЕК) [1, 10].

При проведенні черезстравохідної ехокардіографії у клінічній практиці обмежуються лише оцінкою вухка та порожнини ЛП [8]. Але тромби при ФП можуть формуватися і у вухку правого передсердя (ПП) [15] та бути чинником тромбоемболій, зокрема тромбоемболії легеневої артерії.

Не у всіх пацієнтів з тромбами у вухках передсердь розвиваються ТЕУ, що може бути

пов'язане з анатомічною структурою вухка передсердя та структурою самого тромбу [12, 19].

Заслугує на увагу проблема профілактики ТЕУ у хворих з персистентною формою ФП при відновленні синусового ритму. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ЄТК, 2012) пацієнтам із ФП, епізод якої триває протягом 48 год або довше, необхідно призначити терапію пероральними антикоагулянтами (ОАК) з підтриманням міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) у межах 2,0–3,0 протягом 3 тиж перед кардіоверсією та 4 тиж після неї, незалежно від методу відновлення ритму. Як альтернатива кардіоверсії з попередньою антикоагулянтною терапією рекомендована кардіоверсія під контролем черезстравохідної ехокардіографії. Кожен із цих підходів має свої переваги та недоліки, але на сьогодні немає чітких критеріїв вибору того чи іншого підходу [8].

Останніми роками простежується тенденція до більш індивідуалізованого підходу в оцінці ризику ТЕУ [8]. Добре відомі ехокардіографічні чинники ризику виникнення ТЕУ при ФП [6, 13], проте вони не входять до шкал стратифікації ризику.

Таким чином, залишається багато невирішених питань ведення пацієнтів із ФП, що підкреслює актуальність вивчення частоти тромбозу вухок передсердь та визначення структури тромбів перед плановим відновленням ритму методом електричної кардіоверсії (ЕКВ), вдосконалення стратифікації ризику ТЕУ для зменшення частоти виникнення цих ускладнень.

Мета роботи – оцінити ефективність та безпечність електричної кардіоверсії у хворих з персистентною формою фібриляції передсердь.

## Матеріал і методи

Серед хворих з персистентною неклапанною формою ФП переважали чоловіки – 95 (71,4 %) осіб. Середній вік пацієнтів становив (60,3±0,9) року (48–81 року), середня тривалість останнього епізоду ФП – (6,5±0,6) міс. У більшості хворих був рецидивний і тривалий перебіг ФП: до року – у 47 (35,3 %) пацієнтів, до 5 років – у 61 (45,9 %), понад 5 років – у 25 (18,8 %) осіб. Основним захворюванням у 14 (10,5 %) пацієнтів визначено ішемічну хворобу серця (ІХС), у 115 (86,5 %) хворих – ІХС у поєднанні з артеріальною гіпертензією. Кардіоміопатію діагностували у 4 (3,0 %) обстежених. Інфаркт міокарда в анамнезі перенесли 18 (13,5 %) осіб. При залученні в дослідження систолічний артеріальний тиск (АТ) ≤ 139 мм рт. ст. був у 47 (35,3 %) пацієнтів, його підвищення у межах 1-го ступеня спостерігали у 86 (64,7 %) осіб. Діастолічний АТ ≤ 89 мм рт. ст. був у 50 (37,6 %) хворих при залученні в дослідження, діастолічний АТ у межах 90–99 мм рт. ст. – у 83 (62,4 %) обстежених. Привертає увагу велика кількість пацієнтів із надлишковою масою тіла (42; 31,6 %) та ожирінням (80; 60,2 %). Серед останніх індекс маси тіла (ІМТ) 30,0–34,9 кг/м<sup>2</sup> реєстрували у 44 (55,0 %) осіб, ІМТ 35,0–39,9 кг/м<sup>2</sup> – у 25 (31,3 %), ІМТ понад 40 кг/м<sup>2</sup> – у 11 (13,7 %) хворих. На цукровий діабет (ЦД) страждали 15 (11,3 %) осіб. Куріння відзначено у 41 (30,8 %) чоловіка, надмірне споживання алкоголю – у 9 (6,8 %). Обтяжений сімейний анамнез щодо серцево-судинних захворювань був у 7 (5,3 %) обстежених. Виразність симптомів аритмії за шкалою Європейської асоціації ритму серця (ЕНРА) відповідала II функціональному класу (ФК) у 81 (60,9 %) хворого, III ФК – у 34 (39,1 %) осіб. Такісistolічну форму ФП діагностували у 72 (54,1 %) хворих, у решти була нормосистолічна форма ФП. Хронічну серцеву недостатність (ХСН) зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ) зареєстровано у 106 (79,7 %) пацієнтів, ХСН з фракцією викиду (ФВ) ЛШ у межах 45–50 % – у 13 (9,8 %) осіб, а систолічну дисфункцію ЛШ – у 14 (10,5 %). За класифікацією NYHA I ФК ХСН був у 8 (6,0 %) хворих, II ФК – у 94 (70,7 %) та III ФК – у 31 (23,3 %) пацієнта.

В анамнезі відновлення ритму методом ЕКВ один раз зазначили 18 (13,5 %) осіб, два та більше разів – 14 (10,5 %). При оцінці ризику ТЕУ за

шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc високий ризик було встановлено у 91 (68,4 %) хворого, помірний – у 32 (24,1 %). Без чинників ризику ТЕУ за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc було 10 (7,5 %) осіб. За шкалою геморагічних ускладнень HAS-BLED 0 балів було у 63 (47,4 %) пацієнтів, 1 бал – у 52 (39,1 %), 2 бали – у 18 (13,5 %) осіб.

За результатами біохімічних досліджень крові середній рівень холестерину в обстежених становив (5,14±0,10) ммоль/л, тригліцеридів – (1,41±0,10) ммоль/л. Лише у 9 (6,8 %) пацієнтів було встановлено нормальну швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) – понад 90 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>), у половини обстежених (n=74; 55,6 %) спостерігали помірне її зниження у межах 60–89 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>), у 50 (37,6 %) хворих – 30–59 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>). Середня тривалість комплексу QRS за даними ЕКГ становила (90,0±1,7) мс, інтервалу QT – (374,9±3,9) мс.

Процедуру відновлення ритму методом ЕКВ на тлі прийому аміодарону в добовій дозі 600–1200 мг проведено 79 (59,4 %) пацієнтам, у комбінації з β-адреноблокатором з титрацією дози – 37 (27,8 %), монотерапії β-адреноблокатором – у 2 (1,5 %) осіб, 10 (7,5 %) хворим було призначено соталол, 5 (3,8 %) – пропафенон. Відповідно до рекомендацій ЄТК (2012) пацієнти одержували upsteam терапію ФП, терапію для контролю АТ та зменшення симптомів ХСН. Антикоагулянтну терапію варфарином проводили всім хворим. Дозу варфарину вважали терапевтичною, якщо вона забезпечувала стабільний рівень гіпокоагуляції (МНВ 2,0–3,0).

ЕКГ реєстрували у 12 загальноприйнятих відведеннях на апараті Heart Screen (Innomed, Угорщина). Ехокардіографічне обстеження проводили на апараті HD-11 (Херphilips, США) за стандартною методикою з урахуванням рекомендацій Американського товариства ехокардіографії. Черезстраховідну ехокардіографію виконували на апараті HDI-5000 (ATL, Philips, США) з використанням мультипланового двомірного трансезофагеального ультразвукового датчика МРТ з частотою 4–7 МГц. У всіх пацієнтів проводили поліпозиційне двомірне сканування вушок ЛП та ПП з реєстрацією у двох взаємно перпендикулярних площинах: поперечній і поздовжній. Діагностували ФСЕК і тромби у вушках передсердь та оцінювали пікову швидкість кровотоку (ПШК) вушка ЛП. ФСЕК діагностували за наявності ехогенного руху часток або картини виру в порожнинах передсердь протягом серцевого циклу.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета Statistica 6.1. Аналіз досліджуваних ознак щодо нормальності розподілу здійснювали за тестом Колмогорова – Смірнова. Описову статистику представляли у вигляді середнього арифметичного та його похибки ( $M \pm m$ ). Якісні показники надано у вигляді абсолютної кількості та відсотків. Достовірність відмінностей середніх величин оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних вибірок, відносних величин – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона, зокрема з поправкою Йейтса. Для з'ясування характеру та сили зв'язку між досліджуваними параметрами використовували коефіцієнт кореляції Спірмена ( $r$ ). Для встановлення впливу досліджуваних показників на клінічний прогноз розраховували показник відношення шансів (ВШ) та 95 % довірчий інтервал (ДІ). Відмінності вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

**Частота, структура та предиктори тромбозу вушок передсердь після 4 тиж антикоагулянтної підготовки до планової ЕКВ.** Визначено частоту виявлення та морфологічну характеристику тромбів у вушках передсердь у 133 пацієнтів із персистентною неклапанною ФП після 4 тиж застосування ОАК. За даними черезстравохідної ехокардіографії тромби у вушках ЛП і ПП виявили у 63 (47,4 %) хворих, із них у 25 (39,7 %) – організовані (таблиця). Організацію тромбів у одному з двох вушок спостерігали у 17 із 63 (27,0 %) пацієнтів. Лише 20 (15,0 %) осіб не мали тромбів у вушках передсердь. У жодного хворого не виявлено тромби у порожнинах передсердь, а ФСЕК діагностовано у кожному випадку.

Проведено порівняльний аналіз демографічних характеристик, супутньої серцевої патології та серцево-судинних чинників ризику в пацієнтів із тромбозом вушок обох передсердь ( $n=63$ ), з локалізацією тромбів в одному вушку – ізольований тромбоз ( $n=50$ ) та без тромбів у вушках передсердь ( $n=20$ ). У хворих із тромбозом вушок обох передсердь частіше, ніж у пацієнтів без тромбозу, реєстрували ІІІ ФК ХСН (34,9 проти 5,0 %;  $P < 0,05$ ), зниження ШКФ менше 59 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) (42,9 проти 15,0 %;  $P < 0,05$ ) та ожиріння (68,3 проти 35,0 %;  $P < 0,01$ ). Серед хворих без тромбозу було більше осіб із ХСН

Таблиця  
Локалізація тромбів у вушках передсердь

Показник	Організовані тромби	Неорганізовані тромби	Разом
Тромб у вушку ЛП	26 (65,0 %)	14 (35,0 %)	40 (30,1 %)
Тромб у вушку ПП	7 (70,0 %)	3 (30,0 %)	10 (7,5 %)
Тромб у вушках ЛП та ПП	25 (39,7 %)	38 (60,3 %)	63 (47,4 %)

ІІ ФК (90,0 проти 63,5 %;  $P < 0,05$ ), із ШКФ 60–89 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) (75,0 проти 47,6 %;  $P < 0,05$ ), без чинників ризику геморагічних ускладнень порівняно з пацієнтами з тромбозом вушок обох передсердь (75,0 проти 41,3 %;  $P < 0,01$ ).

Серед хворих з ізольованим тромбозом вушок передсердь було більше осіб із ожирінням (60,0 проти 35,0 %;  $P < 0,05$ ) та з одним балом за шкалою HAS-BLED (48,0 проти 20,0 %;  $P < 0,05$ ) порівняно з пацієнтами без тромбозу вушок передсердь, серед яких було більше осіб з помірним ризиком ТЕУ (40,0 проти 12,0 %,  $P < 0,01$ ), без факторів ризику геморагічних ускладнень (75,0 проти 44,0 %;  $P < 0,05$ ).

Доведено, що вірогідність формування тромбів у вушках передсердь у хворих на персистентну неклапанну форму ФП за наявності ожиріння збільшується в 3,4 разу (ВШ 3,39; 95 % ДІ 1,25–9,18;  $P < 0,05$ ), при зниженні ШКФ менше 59 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) – в 3,9 разу (ВШ 3,89; 95 % ДІ 1,08–14,04;  $P < 0,05$ ), при ризику за шкалою HAS-BLED 1 бал і більше – в 4,1 разу (ВШ 4,06; 95 % ДІ 1,38–11,95;  $P < 0,01$ ).

Серед пацієнтів із тромбозом вушка ЛП ( $n=103$ ) було більше осіб з ПШК у вушку ЛП менше 40 см/с, ніж серед пацієнтів без тромбозу цього вушка (72,8 проти 50,0 %;  $P < 0,05$ ). Також у цих хворих були вищими індекс маси міокарда (відповідно 155,4 $\pm$ 3,7) та (142,2 $\pm$ 5,1) г/м<sup>2</sup>;  $P < 0,05$ ) і товщина задньої стінки ЛШ (відповідно 1,1 $\pm$ 0,02) та (1,00 $\pm$ 0,03) см;  $P < 0,05$ ).

Вірогідність формування тромбів у вушку ЛП збільшується у 2,6 разу при зниженні ПШК у вушку ЛП менше 40 см/с (ВШ 2,64; 95 % ДІ 1,14–6,11;  $P < 0,05$ ), при збільшенні товщини задньої стінки ЛШ понад 1,2 см – у 2,4 разу (ВШ 2,36; 95 % ДІ 1,03–5,42;  $P < 0,05$ ), при зростанні індексу маси міокарда ЛШ понад 120 г/м<sup>2</sup> – у 2,3 разу (ВШ 2,33; 95 % ДІ 1,0–5,51;  $P < 0,05$ ). Наявність систолічної дисфункції ЛШ зі зниженням ФВ ЛШ менше 45 % збільшує ймовірність



формування тромбів у вушку ПП у 2,4 разу (ВШ 2,44; 95 % ДІ 1,03–5,82;  $P < 0,05$ ).

У роботі порівняно демографічні та клінічні характеристики пацієнтів із організованими ( $n=58$ ) та неорганізованими ( $n=38$ ) тромбами у вушках передсердь. При розрахунку не брали до уваги хворих із тромбозом обох вушок передсердь і організацією тромбів в одному вушку передсердя (17 осіб). Встановлено, що в пацієнтів із неорганізованими тромбами було більше осіб із тривалістю ФП до 1 року (44,7 проти 22,4 %;  $P < 0,05$ ), тоді як у групі з організованими тромбами переважали хворі з тривалістю ФП 1–5 років (55,2 проти 34,2 %;  $P < 0,05$ ). Отже, тривалість аритмії до 1 року у хворих з персистентною ФП обернено корелює з організацією тромбів ( $r=-0,23$ ;  $P < 0,05$ ) і збільшує вірогідність формування неорганізованих тромбів у вушках передсердь в 3,2 разу (ВШ 3,22; 95 % ДІ 1,22–8,47;  $P < 0,05$ ). Достовірні відмінності між групами відзначено також щодо середнього рівня загального холестерину ((5,5±0,2) та (5,0±0,1) ммоль/л відповідно в осіб з неорганізованими і організованими тромбами;  $P < 0,05$ ).

За результатами порівняльного аналізу структурно-функціональних характеристик передсердь та шлуночків у хворих з персистентною неклапанною формою ФП встановлено, що пацієнти з організованими та неорганізованими тромбами вушка ЛП зіставні за функціональними характеристиками ЛП, а також за основними показниками функції ЛШ ( $P > 0,05$  при всіх порівняннях). Водночас у хворих з організованими тромбами вушка ПП більшими були систолічний об'єм ЛП ((100,7±3,5) проти (91,0±3,2) мл;  $P < 0,05$ ), індекс площі ЛП у систолу (13,7±0,3) проти (12,4±0,3) ум. од.;  $P < 0,05$ ) та діастолу (11,3±0,3) проти (10,2±0,3) ум. од.;  $P < 0,05$ ), індекс об'єму ЛП у систолу ((49,7±1,7) проти (42,9±1,6) мл/м<sup>2</sup>;  $P < 0,05$ ) та діастолу ((36,7±1,6) проти (31,7±1,3) мл/м<sup>2</sup>;  $P < 0,05$ ). Індекс площі ПП у діастолу в пацієнтів з організованими тромбами дорівнював (8,9±0,3) ум. од., а в систолу – (10,9±0,3) ум. од. Ці показники в пацієнтів з неорганізованими тромбами були меншими – відповідно (7,8±0,2) та (9,6±0,3) ум. од. ( $P < 0,05$ ).

Пацієнти з організованими тромбами мали більший індекс об'єму ПП у діастолу і систолу порівняно з хворими, в яких тромби у вушку ПП були неорганізованими ((37,2±1,5) проти (32,6±1,5) мл/м<sup>2</sup>;  $P < 0,05$  і (26,6±1,3) проти (22,7±1,2) мл/м<sup>2</sup>;  $P < 0,05$ ). Об'єм та площа ПП у

діастолу були більшими в пацієнтів з організованими тромбами ((55,6±2,5) мл та (18,1±0,5) см<sup>2</sup> проти (48,1±2,5) мл та (16,4±0,5) см<sup>2</sup>;  $P < 0,05$ ), а товщина задньої стінки ЛШ, навпаки, була збільшеною в пацієнтів з неорганізованими тромбами вушка ПП ((1,12±0,03) проти (1,03±0,02) см;  $P < 0,05$ ).

Узагальнення результатів показало, що вірогідність організації тромбів у вушку ПП збільшується у 3,4 разу при збільшенні індексу площі ЛП у діастолу понад 10,5 ум. од. (ВШ 3,38; 95 % ДІ 1,27–8,98;  $P < 0,05$ ), у 3 рази – при збільшенні індексу площі ЛП у систолу понад 13 ум. од. (ВШ 2,96; 95 % ДІ 1,13–7,75;  $P < 0,05$ ), у 2,8 разу – при збільшенні індексу діастолічного об'єму ЛП понад 33 мл/м<sup>2</sup> (ВШ 2,84; 95 % ДІ 1,05–7,67;  $P < 0,05$ ), у 3,3 разу – при збільшенні індексу систолічного об'єму ЛП понад 45 мл/м<sup>2</sup> (ВШ 3,27; 95 % ДІ 1,25–8,56;  $P < 0,05$ ). При збільшенні індексу площі ПП у діастолу понад 8 ум. од. ймовірність організації тромбів у вушку ПП збільшується у 2,6 разу (ВШ 2,58; 95 % ДІ 1,00–6,66;  $P < 0,05$ ), при збільшенні індексу площі ПП у систолу понад 10 ум. од. – у 2,8 разу (ВШ 2,84; 95 % ДІ 1,05–7,67;  $P < 0,05$ ), при збільшенні індексу систолічного об'єму ПП понад 35 мл/м<sup>2</sup> – у 2,6 разу (ВШ 2,60; 95 % ДІ 1,01–6,68;  $P < 0,05$ ). Вірогідність формування неорганізованих тромбів у вушку ПП зростає у 2,7 разу при збільшенні товщини задньої стінки ЛШ понад 1,2 см (ВШ 2,67; 95 % ДІ 1,02–6,98;  $P < 0,05$ ).

Антикоагулянтна терапія в пацієнтів з неклапанною ФП перед плановою ЕКВ. Після 4 тиж терапії ОАК до відновлення ритму були готові 78 (58,6 %) пацієнтів, серед яких було 20 осіб без тромбів та пацієнти з організованими тромбами у вушках передсердь. Антикоагулянтна підготовка виявилася неефективною у 55 (41,4 %) хворих з неорганізованими тромбами. Всім пацієнтам із неорганізованими тромбами ЕКВ було відкладено та продовжено терапію ОАК з наступним контролем за допомогою черезстравохідної ехокардіографії. Організацію тромбів через 8 тиж антикоагулянтної терапії спостерігали в 43 (32,3 %) пацієнтів, через 12 тиж – у 9 (6,8 %) осіб, через 16 тиж – у 2 (1,5 %) хворих, у одного пацієнта (0,8 %) тривалість застосування ОАК становила 20 тиж. Під час підготовки не зафіксовано випадків формування нових тромбів або перетворення організованих у неорганізовані. У 6 (5,3 %) пацієнтів із тромбозом вушок обох передсердь відбувся лізис тромбів у одному вушку.

Кількість організованих та неорганізованих тромбів, які розчинилися, була однаковою. При проведенні ЕКВ пацієнтам із персистентною неклапанною ФП, високим серцево-судинним ризиком та організованими тромбами у вушках передсердь нормалізаційних тромбоемболій не спостерігали.

**Черезстравохідна ехокардіографія в ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком ТЕУ при ФП.** У дослідженні оцінено можливості шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc та черезстравохідної ехокардіографії в ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком виникнення ТЕУ. Серед пацієнтів з високим ризиком ТЕУ (n=91) тромби у вушках передсердь виявлено у 80 (87,9 %) осіб, із них у 42 (46,1 %) тромби були організованими. У 24 (75,0 %) осіб з помірним ризиком діагностовано тромбоз вушок передсердь. Організацію тромбів реєстрували у 10 (31,3 %) із них. Незважаючи на низький ризик ТЕУ в 10 пацієнтів, тромбоз вушок передсердь виявлено у 9 (90,0 %) із них, у 6 (60,0 %) осіб тромби були організованими.

## Висновки

1. У хворих з неклапанною персистентною фібриляцією передсердь для індивідуального визначення готовності до планового відновлення ритму методом електричної кардіоверсії обов'язковим є проведення черезстравохідної ехокардіографії з візуалізацією не тільки вушка лівого передсердя, а й вушка правого передсердя після чотирьох тижнів ефективної пероральної антикоагулянтної терапії з метою виявлення тромбів та визначення їх структури.

2. Тривалість антикоагулянтної терапії перед плановим відновленням ритму методом електричної кардіоверсії у пацієнтів із неклапанною фібриляцією передсердь необхідно визначати за наявністю та ступенем організації тромбів у вушках передсердь.

3. Наявність організованих тромбів у вушках передсердь на тлі антикоагулянтної терапії у пацієнтів з неклапанною фібриляцією передсердь та високим серцево-судинним ризиком не є абсолютним протипоказанням до відновлення ритму методом планової електричної кардіоверсії.

4. Для ідентифікації пацієнтів з низьким ризиком тромбоемболічних ускладнень при фібриляції передсердь, окрім використання шкали CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, необхідно проводити черезстравохідну ехокардіографію.

## Література

1. Атьков О.Ю., Атауллаханова Д.М., Быкова Е.С. Возможности чреспищеводной эхокардиографии в диагностике тромбоза ушка левого предсердия при мерцательной аритмии // Кардиология.– 1999.– № 12.– С. 58–62.
2. Горбась І.М. Фактори ризику мозкового інсульту: поширеність, динаміка, контроль // Судинні захворювання головного мозку.– 2010.– № 5–6.– С. 22–26.
3. Сичов О.С., Горбась І.М., Срібна О.В. Епідеміологічна оцінка поширеності різних форм фібриляції-тріпотіння передсердь та факторів їх виникнення в неорганізованій міській популяції // Кровообіг та гемостаз.– 2005.– № 3 (4).– С. 97–103.
4. Сичов О.С., Бородай А.О. Ознаки тромбоутворення та їх взаємозв'язок із морфофункціональними характеристиками міокарда у хворих із персистуючою формою фібриляції – тріпотіння передсердь // Укр. кардіол. журн.– 2011.– № 1.– С. 13–19.
5. Aschenberg W., Schluter M., Kremer P. Transesophageal two-dimension echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus // J. Am. Coll. Cardiol.– 1986.– Vol. 7.– P. 163–166.
6. Bernhardt P., Schmidt H., Sommer T. Atrial fibrillation – patients at high risk for cerebral embolism // Clin. Res. Cardiol.– 2006.– Vol. 95.– P. 148–153.
7. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y.H. et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Europace.– 2010.– Vol. 12.– P. 1360–1420.
8. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association // Europace.– 2012.– Vol. 14.– P. 1385–1413.
9. De Pace N.L., Soulen R.L., Kotler M. N. et. al. Two dimension echocardiographic detection of intraatrial masses // Am. J. Cardiol.– 1981.– Vol. 48.– P. 954–960.
10. Fatkin D., Kelly P., Feneley M. P. Relations between LAA blood flow velocity, spontaneous echocardiographic contrast (SEC) and thromboembolic risk in vivo // J. Am. Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 23.– P. 961–969.
11. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // JAMA.– 2001.– Vol. 285.– P. 2370–2375.
12. Lazoura O., Reddy T., Shriharan M. Prevalence of left atrial anatomical abnormalities in patients with recurrent atrial fibrillation compared with patients in sinus rhythm using multislice CT // J. Cardiovasc. Comput. Tomogr.– 2012.– Vol. 6 (4).– P. 268–273.
13. Miyazaki S., Ito T., Suwa M. et al. Role of transesophageal echocardiography in the prediction of thromboembolism in patients with chronic nonvalvular atrial fibrillation // Jpn. Circ. J.– 2001.– Vol. 65.– P. 874–878.
14. Potpara T.S., Lip G.Y.H. Ischemic stroke and atrial fibrillation – a deadly serious combination // Cerebrovasc. Dis.– 2011.– Vol. 32.– P. 461–462.
15. Sahin T., Ural D., Kilic T. Right atrial appendage function in different etiologies of permanent atrial fibrillation: a transesophageal echocardiography and tissue Doppler imaging study // Echocardiography.– 2010.– Vol. 27, N 4.– P. 384–393.
16. Schweizer P., Bardos P., Erbel R. Detection of left atrial thrombi by echocardiography // Br. Heart. J.– 1981.– Vol. 45.– P. 148–156.
17. Shrestha C.P., Riley M.F., Narciso F.V. Two-dimension echocardiographic diagnosis of left atrial thrombus in rheumatic heart disease // Circulation.– 1983.– Vol. 67.– P. 341–347.
18. Stewart S., Hart C. L., Hole D.J. et. al. Population prevalence,

incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew // Heart. – 2001. – Vol. 86. – P. 516–521.  
19. Yukihiro A., Tukasa A., Jun G. et al. Prediction of embolism in

atrial fibrillation classification of left atrial thrombi by transesophageal echocardiography // Jpn. Circ. J. – 2000. – Vol. 64. – P. 411–415.

Надійшла 12.11.2014 р.

## Эффективность и безопасность электрической кардиоверсии у больных с фибрилляцией предсердий

Л.И. Васильева, О.С. Калашникова, В.Г. Дзяк

*ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

**Цель работы** – оценить эффективность и безопасность электрической кардиоверсии (ЭКВ) у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** В исследование включены 133 пациента с персистирующей неклапанной ФП, которым запланирована ЭКВ.

**Результаты.** Установлена высокая частота тромбоза ушек обоих предсердий у пациентов с персистирующей неклапанной ФП и высоким сердечно-сосудистым риском через 4 нед эффективной антикоагулянтной подготовки к восстановлению ритма. Впервые установлены клинические и эхокардиографические факторы, связанные с формированием и организацией тромбов. Продолжительность антикоагулянтной терапии перед плановым восстановлением ритма методом электрической кардиоверсии у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий необходимо определять по наличию и степени организации тромбов в ушках предсердий. У пациентов с персистирующей формой ФП, высоким сердечно-сосудистым риском и наличием организованных тромбов по данным чреспищеводной эхокардиографии при проведении ЭКВ на фоне продолжающейся антикоагулянтной терапии нормализационных тромбоземболий не наблюдали.

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, электрическая кардиоверсия, чреспищеводная эхокардиография, тромбоземболические осложнения.

## Efficiency and safety of electrical cardioversion in patients with atrial fibrillation

L.I. Vasilyeva, O.S. Kalashnykova, V.G. Dzyak

*Dnipropetrovsk State Medical Academy, Ukraine*

**The aim** – to assess the efficiency and safety of electrical cardioversion (ECV) in patients with persistent atrial fibrillation (AF).

**Materials and methods.** 133 consecutive patients with non-valvular persistent AF undergoing ECV were included in the study.

**Results.** TEE was performed in all patients after 4 weeks of effective anticoagulant therapy. Both left and right atrial appendages thrombi were present in 63 (47.4 %) patients, left atrial appendage thrombi – in 40 (30.1 %) patients and right atrial appendage thrombi – in 10 (7.5 %) patients, 20 (15 %) patients were without thrombi. In 58 (51.3 %) patients thrombi were organized, in 55 (48.7 %) patients thrombi were non-organized. ECV was performed in patients with organized thrombi and in patients without thrombi. Procedure was delayed in patients with non-organized thrombi in atrial appendages until thrombus organization detected by TEE. Duration of anticoagulant therapy was 8 weeks in 43 (32.3 %), 12 weeks in 9 (6.8 %), 16 weeks in 2 (1.5 %) and 20 weeks in one (0.8 %) patient. There were no cases of ECV-related thromboembolism.

**Conclusions.** For individual definition of readiness for ECV in patients with non-valvular AF TOE with visualization of both atrial appendages should be done after 4 weeks of effective anticoagulant therapy for thrombus detection and studying their structure.

**Key words:** atrial fibrillation, electrical cardioversion, transesophageal echocardiography, thromboembolism.

# Клінічні характеристики та перебіг уперше виявленої неклапанної фібриляції передсердь

О.Й. Жарінов<sup>1</sup>, Ю.І. Залізна<sup>2</sup>, К.О. Міхалев<sup>3</sup>, В.О. Куць<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

<sup>2</sup> Київський обласний кардіологічний диспансер

<sup>3</sup> ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** перший епізод фібриляції передсердь, клінічні характеристики, супутні хвороби, перебіг

Перший епізод фібриляції передсердь (ФП) визначений як її особлива форма в чинних узгоджених рекомендаціях [2, 19]. Але обставини, за яких у пацієнта вперше в житті реєструють ФП, можуть дуже відрізнятись. У багатьох випадках перший епізод ФП («гостра ФП») виникає на тлі гострої хвороби або минущої причини (гострий коронарний синдром, пневмонія, інтоксикація, тиреотоксикоз, післяопераційна ФП), і надалі рецидивів ФП тривало немає. В інших ситуаціях перший епізод ФП – це дебют пароксизмальної або персистентної форми аритмії з притаманним їй рецидивним перебігом. Урешті-решт, якщо точно момент початку ФП з огляду на відсутність серцебиття або інших симптомів встановити неможливо, а кардіоверсія з різних причин недоцільна, діагностують уперше виявлену постійну ФП.

Уявлення про перебіг першого епізоду ФП мають суттєві обмеження. Насамперед, не зовсім чітко визначено критерії диференціації пароксизмальної і персистентної форм, оскільки тривалі епізоди ФП, за яких необхідна кардіоверсія, можуть поєднуватись з короткими безсимптомними або симптомними нападами, що припиняються спонтанно. В окремих випадках нечітко визначена межа між постійною і персистентною формами. Водночас стратегія ведення пацієнтів з ФП значною мірою визначається саме формою аритмії [1, 2, 10, 19].

Загалом клінічні особливості хворих з різними формами хронічної ФП добре відомі [6]. Водночас характеристики пацієнтів із уперше виявленою ФП, які дозволяли б передбачити

перебіг аритмії та її подальшу трансформацію в ту чи іншу форму, до цього часу не описано.

Мета дослідження – порівняти клінічні симптоми, супутні хвороби і структурно-функціональний стан міокарда в пацієнтів із уперше виявленою фібриляцією передсердь залежно від перебігу аритмії та її переходу в пароксизмальну, персистентну або постійну форми.

## Матеріал і методи

У період з жовтня 2011 р. до червня 2012 р. у дослідження послідовно залучили 124 хворих з уперше виявленою ФП, у тому числі 55 чоловіків і 69 жінок віком 24–88 років, у середньому ( $62 \pm 14$ ) років. Із них 32 (25,8 %) пацієнтів доправили в Київський обласний кардіологічний диспансер бригадою швидкої допомоги, 92 (74,2 %) хворих звернулися в поліклінічне відділення або були оглянуті в інших відділеннях терапевтичного профілю Київської обласної клінічної лікарні. У 109 хворих ФП була вперше в житті зареєстрована протягом періоду не більше 30 днів на 12-канальній ЕКГ, у 15 – при проведенні добового моніторингу ЕКГ. У всіх випадках тривалість епізоду ФП становила не менше 30 с. У дослідження не залучали пацієнтів із уперше виявленою ФП на тлі гострих коронарних синдромів, гострих порушень мозкового кровообігу, природжених і набутих вад серця, з післяопераційною ФП.

Артеріальну гіпертензію виявлено в 93 (75,0 %) осіб, ішемічну хворобу серця (ІХС) – у 58 (46,8 %), серед них стенокардію – у 43 (35,5 %),

післяінфарктний кардіосклероз – у 14 (11,3 %). Гострі порушення мозкового кровообігу або транзиторні ішемічні атаки раніше перенесли 14 (11,3 %) пацієнтів. Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу зареєстровано у 23 (18,5 %) хворих, причому в 7 випадках цю хворобу діагностували вперше. Ознаки серцевої недостатності (СН) спостерігали в 78 (63,7 %) осіб, у тому числі I функціонального класу (ФК) за NYHA – в 19, II ФК – в 39, III ФК – в 16, IV ФК – в 4 пацієнтів.

Кожну з найбільш поширених скарг (серцебиття, задишку, набряки, втомлюваність, запаморочення) оцінювали за чотирибальною шкалою: 0 – немає, 1 – турбують незначно, 2 – турбують помірно, 3 – турбують значно. Про виражене серцебиття повідомили 55 хворих, незначне або помірне – 43 пацієнти, не відзначали серцебиття при госпіталізації та принаймні протягом тижня до звернення 26 пацієнтів. У 10 (8,1 %) осіб зареєстровано симптоми I класу, у 32 (25,8 %) – II класу, у 65 (52,4 %) – III класу, у 17 (14,5 %) хворих – IV класу за шкалою EHRA [12]. При опитуванні пацієнтів та аналізі наявної медичної документації отримували дані про супутні хвороби та систематичний прийом ліків. На момент залучення в дослідження більше 59 % хворих регулярно отримували засоби лікування артеріальної гіпертензії, ІХС і СН. Зокрема, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) призначено 52 (41,9 %) пацієнтам, антагоністи рецепторів ангіотензину II – 4 (3,2 %), діуретики – 46 (37,1 %),  $\beta$ -адреноблокатори – 29 (23,3 %), спіронолактон – 2 (1,6 %), нітрати – 26 (20,9 %), ацетилсаліцилову кислоту – 27 (21,7 %) хворим. Усього в двох (1,6 %) із 124 випадків були призначені статини, жоден пацієнт не отримував антикоагулянти.

При огляді та аналізі ЕКГ визначали індекс маси тіла, рівні систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, середню частоту скорочень серця (ЧСС) під час уперше виявленої ФП. Усім хворим виконували біохімічний аналіз крові з визначенням рівня глюкози крові, глікозильованого гемоглобіну ( $HbA_{1c}$ ), креатиніну, калію плазми, С-реактивного протеїну, показників ліпідного профілю, тиреотропного гормону. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД-ЕРІ [15]. Нормальний показник ШКФ (більше 90 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)) зареєстровано у 2 (1,6 %) пацієнтів, II стадію хронічної хвороби нирок (ШКФ 60–89 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)) – у 88 (70,9 %), III стадію (ШКФ

30–59 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)) – у 35 (28,2 %), IV стадію (ШКФ 15–29 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)) – у 6 (4,8 %), V стадію (ниркова недостатність або діаліз, ШКФ менше 15 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)) – в 1 (0,8 %) пацієнтки, яка перебувала на програмному діалізі. Порушення функції щитоподібної залози виявлено у 10 (8,1 %) осіб, з них у 4 рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був знижений, у 6 – підвищений, що відповідає даним Канадського реєстру [13]. Крім того, 14 хворих отримували тироксин з приводу аутоімунного тиреоїдиту або післяопераційного гіпотиреозу.

Ехокардіографічне дослідження здійснювали на ультразвуковій системі SD 800 (Philips, США) за загальноприйнятим протоколом у М- і В-режимах для виявлення або заперечення клапанних вад серця, оцінки розмірів і функції передсердь, систолічної функції ЛШ і структурно-функціонального стану інших камер серця, а також функції клапанів серця. З лівого парастернального доступу по довгій осі у В- і М-режимах вимірювали максимальний і мінімальний розміри лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки (ТЗС) лівого шлуночка (ЛШ). З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за методом дисків. Масу міокарда (ММ) ЛШ визначали за формулою R.V. Devereux у модифікації ASE-cube [14]:

$$MM_{ЛШ} = 0,8 \times \{1,04 \times ([КДР + ТЗС_{д} + ТМШП_{д}]^3 - [КДР]^3)\} + 0,6 (r),$$

де КДР – кінцеводіастолічний розмір ЛШ, ТЗС<sub>д</sub> – товщина задньої стінки ЛШ у діастолу, ТМШП<sub>д</sub> – товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу.

Індекс ММ ЛШ розраховували як співвідношення ММ ЛШ і площі поверхні тіла. Оцінку регургітації на мітральному та/або трикуспідальному клапанах здійснювали за відношенням площі потоку регургітації до площі відповідного передсердя. Стан діастолічного наповнення ЛШ оцінювали у випадку відновлення синусового ритму за такими показниками доплерівського трансмітрального потоку: співвідношення Е/А, час ізвольомічного розслаблення ЛШ, час уповільнення раннього діастолічного потоку. Легеневу гіпертензію діагностували за максимальним систолічним тиском у легеневій артерії, розрахованим за швидкістю регургітації на трикуспідальному клапані.

Показник ФВ ЛШ менше 45 % зареєстровано у 41 (33,1 %) пацієнта. У 69 (55,6 %) випадках передньозадній розмір ЛП був більше 4,5 см. За ступенем регургітації на мітральному та/або трикуспідальному клапанах хворі розподілилися так: I – незначна (до 20 %) – у 50 (40,3 %), II – помірна (20–40 %) – у 33 (26,6 %) випадках, III – значна (40–80 %) – у 5 (4,0 %) пацієнтів.

У 105 хворих здійснювали дуплексне сканування сонної артерії з визначенням товщини комплексу інтима – медіа (KIM). У 43 (34,6 %) пацієнтів середня товщина KIM дорівнювала або перевищувала 0,9 мм. Атеросклеротичні бляшки в сонній артерії виявлені у 48 (38,7 %) хворих.

Перебіг першого епізоду або вперше виявленої ФП та її трансформацію у пароксизмальну, персистентну чи постійну форми оцінювали залежно від скарг, анамнезу, результатів клініко-інструментального обстеження, а також за підсумками проведеного лікування. Зокрема в безсимптомних пацієнтів, коли неможливо було точно встановити момент початку аритмії, обмежувалися контролем ЧСС. З цією метою при тахісistolічній ФП використовували  $\beta$ -адреноблокатори, дигоксин або їх поєднання. У 8 випадках, коли перший епізод ФП поєднувався з клінічно значущими симптомами і був точно відомий час початку ФП, для відновлення синусового ритму застосовували аміодарон (у 5 хворих в умовах стаціонару) або прокаїнамід (у 3 пацієнтів на догоспітальному етапі), ще у 5 пацієнтів з огляду на ознаки гемодинамічної нестабільності ургентно здійснювали електричну кардіоверсію. У 17 пацієнтів з тривалістю пароксизму більше 7 діб ритм відновлювали планово після виконання черезстравохідної ехокардіографії або антикоагулянтної підготовки. Трьох хворих після добового моніторингу ЕКГ скеровано на імплантацію штучного водія ритму: 2 – з огляду на ознаки синдрому слабкості синусового вузла на тлі синусового ритму, 1 – з брадисistolічною формою ФП. Наголосимо також, що у всіх випадках згідно з чинними рекомендаціями призначали антитромботичні засоби [19].

Згідно з чинними рекомендаціями [2, 19], пацієнтів зі спонтанним відновленням синусового ритму в термін до 7 діб віднесено до групи пароксизмальної ФП (n=49). Персистентною вважали ФП тривалістю більше 7 діб або 2–7 діб, коли через клінічні симптоми або порушення гемодинаміки здійснено планову медикаментозну або електричну кардіоверсію, або коли з огля-

ду на симптоми чи гемодинамічну нестабільність електричну кардіоверсію виконували негайно (n=30). У решті-решт, якщо ритм спонтанно не відновлювався протягом 7 діб та/або коли кардіоверсію вважали недоцільною з огляду на безсимптомний перебіг ФП, невідому її тривалість або інші фактори, діагностували вперше виявлену постійну ФП (n=45).

Статистичний аналіз отриманих даних здійснювали за допомогою програмних пакетів Statistica v. 10.0 (StatSoft Inc., США) та SPSS v. 19.0 (SPSS Inc., США). При порівнянні кількісних ознак у трьох незалежних групах використовували непараметричний дисперсійний аналіз за Крускалом – Уоллісом. Центральну тенденцію та варіацію показників позначали як Me ( $Q_{25}$ – $Q_{75}$ ), де Me – медіана,  $Q_{25}$  та  $Q_{75}$  – відповідно нижній та верхній кuartилі. Для подолання проблеми множинних порівнянь кількісних ознак при використанні непараметричних методів застосовували поправку Бонферроні та рівень статистичної значущості  $P < 0,017$  для трьох груп. Для всіх інших методів рівень статистичної значущості становив  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Особливістю вікової структури порівнюваних груп був молодший вік групи пацієнтів з персистентною формою ФП порівняно з пароксизмальною і постійною формами ФП (табл. 1). Крім того, ЧСС у хворих з постійною формою ФП була значуще нижчою, ніж при пароксизмальної ФП. Варто наголосити також, що в пацієнтів з постійною формою ФП більшою була частота виявлення церебросудинних хвороб та III–IV ФК СН (табл. 2). Тому постійну форму ФП асоціювали зі значуще більшим ризиком тромбоемболічних ускладнень за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc порівняно з минулими формами ФП.

Старший вік пацієнтів з постійною формою ФП загалом відповідає уявленням про прогресування ФП від пароксизмальної до постійної форми та даним сучасних оглядових досліджень [1, 18]. Очевидно, виявлення постійної форми ФП може свідчити про тривалу хворобу серця та відображати тяжкість її перебігу. Втім, наймолодшою виявилася група хворих з персистентною ФП, а вік пацієнтів з пароксизмальною ФП був подібним до такого в групі постійної ФП. Виникнення в осіб похилого віку першого пароксизму ФП, який припинився спонтанно, можна пояснити фіброзуванням міокарда без

Таблиця 1  
Вік, індекс маси тіла, рівень артеріального тиску та ЧСС залежно від форми ФП

Показник	Величина показника (медіана, квартилі) у пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
Вік, років	67 (57–74)	54 (44–62) *	69 (58–75) °
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,6 (24,6–31,7)	27,4 (24,6–31,2)	30,9 (27,6–34,5)
САТ, мм рт. ст.	140 (120–160)	128 (120–140)	150 (130–160)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70–90)	80 (70–90)	90 (70–95)
ЧСС за 1 хв	118 (98–136)	113 (80–136)	90 (80–120) *

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів: \* – з пароксизмальною ФП; ° – з персистентною ФП (P<0,001).

виражених порушень глобальної функції серця і СН. Водночас уперше виявлена персистентна ФП могла бути виявом «електричної» хвороби серця, яка формувалася в осіб, молодших за віком. При цьому в обстежених пацієнтів не виявлено значущих відмінностей щодо статі, індексу маси тіла та рівня артеріального тиску на момент звернення.

Хоча відмінності щодо частоти виявлення ЦД у порівнюваних групах не досягли рівня статистичної значущості, постійна форма ФП асоціювалася з вищими рівнями HbA<sub>1c</sub> та ТТГ. Не виявлено відмінностей щодо показників ліпідного обміну, креатиніну та ШКФ (табл. 3).

Очевидно, вищий рівень HbA<sub>1c</sub> в пацієнтів з постійною формою ФП зумовлений старшим віком цих хворих, частою наявністю помірної і тяжкої СН, яка своєю чергою нерідко асоціюється з порушенням толерантності до глюкози та ЦД [8]. Формування СН у пацієнтів з ЦД пов'язують з

Таблиця 2  
Демографічні особливості, фактори ризику, супутні хвороби та ФК СН за NYHA у пацієнтів з різними формами ФП

Показник	Частота виявлення показника у пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
	1	2	3
ІХС	19 (39 %)	8 (27 %)	20 (44 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	8 (16 %)	2 (7 %)	4 (9 %)
ІХС, стенокардія	17 (35 %)	7 (23 %)	19 (42 %)
Артеріальна гіпертензія	41 (84 %)	18 (60 %)	34 (76 %)
ЦД	4 (8 %)	4 (13 %)	10 (22 %)
Церебросудинні хвороби	4 (8 %)	0	10 (22 %) <sup>1</sup>
Бали за CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc (медіана, квартилі)	3 (2–4)	2 (1–3)	4 (2–6) <sup>2, 3</sup>
	3 (1–4)		4 (2–6) <sup>4</sup>
ФК за NYHA			
0	19 (39 %)	17 (57 %)	10 (22 %)
I	12 (24,5 %)	7 (23 %)	1 (2 %)
II	13 (26,5 %)	5 (17 %)	20 (44,5 %)
III	4 (8 %)	1 (3 %)	11 (24,5 %)
IV	1 (2 %)	0	3 (7 %) <sup>4</sup>

**Примітка.** Статистична значущість відмінностей: <sup>1</sup> – P=0,008; <sup>2</sup> – P<sub>1-3</sub>=0,104; <sup>3</sup> – P<sub>2-3</sub><0,001; <sup>4</sup> P<0,001.

атеросклеротичним ураженням вінцевих артерій, мікроангіопатією та первинною дисфункцією кардіоміоцитів [16]. Встановлено, що підвищення рівня HbA<sub>1c</sub> на кожний 1 % асоціюється зі збільшенням відносного ризику виникнення СН на 8 % [8]. З іншого боку, СН сприяє декомпенсації ЦД, посилюючи оксидантний стрес та збільшуючи інсулінорезистентність [17].

Зв'язком субклінічного гіпотиреозу з прогресуванням СН можна пояснити вищий рівень ТТГ у хворих з постійною формою ФП [11]. Часта

Таблиця 3  
Показники вуглеводного, ліпідного обміну, функції нирок та щитоподібної залози залежно від форми ФП

Показник	Величина показника (медіана, квартилі) у пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
	1	2	3
HbA <sub>1c</sub> , %	5,8 (5,1–6,1) (n=46)	5,5 (5,1–6,1) (n=30)	6,5 (5,9–7,3) <sup>1</sup> (n=38)
	5,7 (5,1–6,1) (n=76)		6,5 (5,9–7,3) <sup>2</sup> (n=31)
Глюкоза, ммоль/л	4,1 (3,8–4,5) (n=49)	4,6 (4,2–5,2) (n=30)	4,3 (4,0–5,2) (n=45)
Креатинін, мкмоль/л	90 (80–113) (n=49)	85 (75–104) (n=30)	100 (80–128) (n=45)
ШКФ, л/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	65 (49–74) (n=49)	71 (56–76) (n=30)	63 (49–72) (n=45)
ТТГ, мМО/мл	1,50 (0,90–3,40) (n=46)	1,32 (0,82–3,26) (n=28)	2,80 (1,25–3,95) (n=36)
	1,40 (0,90–3,40) (n=74)		2,80 (1,25–3,95) <sup>3</sup> (n=36)

**Примітка.** Статистична значущість відмінностей: <sup>1</sup> – P<sub>1-3</sub><0,001; P<sub>2-3</sub><0,001; <sup>2</sup> – P<0,001; <sup>3</sup> – P=0,028.

наявність ознак СН у пацієнтів з постійною формою ФП підтверджується також більшою потребою цих хворих у застосуванні діуретиків та нітратів (табл. 4). Водночас відмінності щодо частоти фонового застосування  $\beta$ -адреноблокаторів та ІАПФ у порівнюваних групах не досягли рівня статистичної значущості. Інші препарати, зокрема, статини і спіронолактон, призначали рідко, що не дозволило виявити відмінності щодо лікування ними в порівнюваних групах.

Більшість пацієнтів не отримували адекватної терапії з приводу наявної, але не завжди діагностованої фогової хвороби серця, а лікування СН переважно було симптоматичним.

За даними ехокардіографічного дослідження, розміри лівих відділів серця, правого шлуночка, ММ ЛШ, ступінь мітральної регургітації були найменшими у хворих з персистентною формою ФП, найбільшими – у хворих з постійною формою ФП (табл. 5). Постійна форма ФП асоціювалася зі зниженою ФВ ЛШ і більшою товщиною КІМ. Водночас відмінності між групами за товщиною стінок ЛШ та величиною систолічного тиску в легеневій артерії не були значущими.

Таким чином, постійна форма ФП асоціювалася з дилатацією шлуночків серця, ЛП, збільшенням ММ ЛШ, а також зниженням ФВ ЛШ і клапанними регургітаціями. З іншого боку, виявлення структурної хвороби серця нерідко є аргументом на користь стратегії контролю ЧСС, а не відновлення синусового ритму серця [5].

При аналізі клінічних симптомів виявилось, що серцебиття значуще частіше турбувало пацієнтів з минущими формами, ніж з постійною ФП. При цьому задишка, набряки і втомлюваність, які тісніше пов'язані з СН, частіше реєстрували в осіб з постійною формою ФП. Аналіз частоти виявлення різних класів EHRA не показав значущих відмінностей між порівнюваними групами (табл. 6).

Виникнення сильного серцебиття і вираженої тахісistolії свідчать на користь першого епізоду ФП, який надалі трансформується в пароксизмальну або персистентну форму ФП. Водночас домінування симптомів, характерних для СН, а також помірне збільшення ЧСС у поєднанні з вираженими структурно-функціональними змінами міокарда характерні для вперше виявленої хронічної ФП.

Оглядові дослідження останніх років свідчать про відмінності клінічних характеристик та значуще збільшення ризику серцево-

Таблиця 4

Фонова медикаментозна терапія в пацієнтів з різними формами ФП

Препарат	Кількість пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
Діуретики	14 (29 %)	3 (10 %)	28 (62 %) *
ІАПФ	19 (39 %)	8 (27 %)	24 (53 %)
Блокатори рецепторів ангіотензину	2 (4 %)	1 (3 %)	1 (2 %)
Бета-адреноблокатори	14 (29 %)	8 (27 %)	6 (13 %)
Блокатори кальцієвих каналів	5 (10 %)	1 (3 %)	2 (4 %)
Статини	1 (2 %)	0	1 (2 %)
Спіронолактон	1 (2 %)	1 (3 %)	3 (7 %)
Антиагреганти	14 (29 %)	2 (7 %)	11 (24 %)
Нітрати	6 (12 %)	1 (3 %)	19 (42 %) *
Пероральні цукорознижувальні	3 (6 %)	2 (7 %)	4 (9 %)

**Примітка.** \* – різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів з пароксизмальною та персистентною ФП ( $P < 0,001$ ).

судинних ускладнень у пацієнтів з постійною ФП порівняно з минущими формами ФП [6]. З іншого боку, з'явилось чимало переконливих даних на користь більш агресивного ведення хворих з персистентною формою ФП та пріоритету стратегії контролю серцевого ритму [4, 7]. Втім, залишаються нез'ясованими особливості перебігу першого епізоду ФП, який може бути виявлений за різних обставин, поєднуватися з різноманітними супутніми хворобами і надалі трансформуватися в різні форми ФП. За даними здійсненого нещодавно шведського національного дослідження «випадок – контроль» за участю більш ніж 272 тис. осіб, перша госпіталізація, спричинена ФП, є незалежним фактором ризику смерті, обумовленого не лише компонентами традиційних шкал ризику [3]. З огляду на це, вивчення клінічного перебігу першого епізоду ФП і чинників, від яких залежить прогноз хвороби, заслуговує на особливу увагу. Тому метою дослідження стало порівняння клінічних характеристик пацієнтів з різним перебігом першого епізоду ФП.

Отримані дані свідчать про суттєві відмінності «портрету» хворих, в яких перший епізод ФП у подальшому трансформувався в різні форми аритмії. Найвагомими є особливості груп пацієнтів із першим епізодом (найчастіше –



Таблиця 5

Структурно-функціональні зміни міокарда та судин у пацієнтів з уперше виявленою ФП залежно від форми ФП

Показник	Величина показника (медіана, квартилі) у пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
	1	2	3
КДО ЛШ, мл	107 (94–113)	118 (96–148)	158 (117–197) <sup>1</sup>
ФВ ЛШ, %	56 (50–60)	57 (49–60)	47 (40–52) <sup>1</sup>
ЛП, см	4,4 (4,0–4,9)	4,5 (4,2–4,7)	5,1 (4,6–5,6) <sup>1</sup>
Правий шлуночок, см	3,2 (3,0–3,4)	3,1 (2,8–3,5)	3,5 (3,1–3,6)
	3,2 (3,0–3,4)		3,5 (3,1–3,6) <sup>2</sup>
ТМШП, см	1,04 (0,92–1,20)	1,00 (0,94–1,12)	1,16 (1,06–1,28) <sup>3,4</sup>
	1,04 (0,92–1,20)		1,16 (1,06–1,28) <sup>2</sup>
ТЗС ЛШ, см	1,00 (0,88–1,00)	0,96 (0,76–1,00)	0,98 (0,90–1,10)
ИММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	121,5 (97,7–138,4)	108,5 (86,8–143,1)	143,7 (117,3–184,5) <sup>5,6</sup>
	119,0 (93,1–143,1)		143,7 (117,3–184,5) <sup>2</sup>
СТЛА, мм рт. ст.	37 (34–50) (n=11)	38 (37–45) (n=9)	42 (36–46) (n=21)
Товщина КІМ, мм	0,80 (0,70–0,90)	0,70 (0,60–0,75)	0,90 (0,70–1,00) <sup>7,8</sup>
	0,70 (0,70–0,90)		0,90 (0,70–1,00) <sup>9</sup>
<b>Частота виявлення показника</b>			
Ступінь мітральної регургітації			
0	21 (43 %)	9 (30 %)	4 (8,9 %)
1-й	23 (47 %)	16 (53 %)	12 (26,7 %)
2-й	5 (10 %)	3 (10 %)	26 (57,8 %)
3-й	0	2 (7 %)	3 (6,6 %) <sup>2</sup>
Ступінь трикуспідальної регургітації			
0	38 (78 %)	21 (70 %)	22 (49 %)
1-й	9 (18 %)	7 (23,4 %)	14 (31 %)
2-й	2 (4 %)	1 (3,3 %)	7 (16 %)
3-й	0	1 (3,3 %)	2 (4 %)

**Примітка.** Статистична значущість відмінностей: <sup>1</sup> –  $P_{1-3} < 0,001$ ; <sup>2</sup> –  $P < 0,001$ ; <sup>3</sup> –  $P_{1-3} = 0,028$ ; <sup>4</sup> –  $P_{2-3} = 0,004$ ; <sup>5</sup> –  $P_{1-3} = 0,011$ ; <sup>6</sup> –  $P_{2-3} < 0,001$ ; <sup>7</sup> –  $P_{1-2} = 0,069$ ; <sup>8</sup> –  $P_{2-3} = 0,002$ ; <sup>9</sup> –  $P = 0,012$ . КДО – кінцеводіастолічний об'єм; СТЛА – систолічний тиск у легеневої артерії.

пароксизмальною або персистентною) і вперше виявленою (переважно – постійною формою) ФП. Групи хворих з минулими формами ФП характеризувалися більш вираженим серцебиттям, більшою ЧСС, нижчими рівнями ТТГ і НbA<sub>1c</sub>. Пацієнтів з постійною формою ФП серцебиття турбувало менше, у клінічній картині в них домінували симптоми СН. Загалом вказані особливості узгоджуються з даними, отриманими у здійснених раніше оглядових дослідженнях [6]. Певною мірою несподіваними стали відмінності груп хворих з пароксизмальною і персистентною ФП. Зокрема, пацієнти з пароксизмальною ФП були старшими за віком, характеризувалися більш вираженими змінами структурно-функціонального стану лівих камер серця і вищим рівнем ризику емболічних ускладнень, частіше приймали діуретики та нітрати. Тоді як формування першого епізоду персистентної ФП було меншою мірою пов'язане з хронічною патологією міокарда і СН. Логічно припускати, що в цих

хворих більше значення у виникненні аритмії мали супутні хвороби, фіброзування та власне «електричне ремоделювання» серця.

Безумовно, визначення форми ФП у випадку першого епізоду аритмії має певні обмеження. Подібно до хронічних форм ФП, в обстежених пацієнтів у випадку негайного виконання кардіоверсії з огляду на виражені розлади гемодинаміки, планової кардіоверсії протягом 2–7 діб від початку аритмії або у випадку тривалості ФП більше 7 діб діагностували персистентну ФП. Водночас у випадку спонтанного відновлення синусового ритму протягом 7 діб реєстрували пароксизмальну форму ФП. Врешті-решт, якщо аритмію виявляли випадково, термін її початку не був відомий і відновлення синусового ритму визнавали недоцільним, діагностували постійну ФП. Проте, за даними тривалого спостереження, траплялися випадки трансформації однієї форми аритмії в іншу. Зокрема, частина хворих з діагностованою пер-

Таблиця 6  
Клінічні симптоми у пацієнтів залежно від форми ФП

Показник	Частота виявлення показника у пацієнтів з ФП		
	пароксизмальною (n=49)	персистентною (n=30)	постійною (n=45)
Синусовий ритм під час візиту	35 (71 %)	4 (13 %)	1 (2 %)
ФП під час візиту	14 (29 %)	26 (87 %)	44 (98 %) P<0,001
Серцебиття, бали			
0	9 (18,4 %)	4 (13 %)	14 (31 %)
1	6 (12,2 %)	2 (7 %)	11 (24,5 %)
2	8 (16,3 %)	6 (20 %)	9 (20 %)
3	26 (53,1 %)	18 (60 %)	11 (24,5 %) P=0,030
Втомлюваність, бали			
0	22 (45 %)	13 (43 %)	5 (11 %)
1	2 (4 %)	3 (10 %)	4 (9 %)
2	19 (39 %)	8 (27 %)	17 (38 %)
3	6 (12 %)	6 (20 %)	19 (42 %) P=0,001
Задишка, бали			
0	8 (16,3 %)	6 (20 %)	2 (4,5 %)
1	3 (6,1 %)	1 (3,3 %)	0
2	31 (63,3 %)	13 (43,4 %)	15 (33,3 %)
3	7 (14,3 %)	10 (33,3 %)	28 (62,2 %) P=0,010
Набряки, бали			
0	42 (86 %)	26 (87 %)	18 (40 %)
1	1 (2 %)	1 (3 %)	3 (6,7 %)
2	3 (6 %)	1 (3 %)	17 (37,7 %)
3	3 (6 %)	2 (7 %)	7 (15,6 %) P<0,001
Запаморочення, бали			
0	36 (74 %)	20 (66,7 %)	26 (57,8 %)
1	4 (8 %)	3 (10 %)	3 (6,6 %)
2	5 (10 %)	2 (6,6 %)	8 (17,8 %)
3	4 (8 %)	5 (16,7 %)	8 (17,8 %)
Клас EHRA			
I	3 (6 %)	0	7 (16 %)
II	15 (31 %)	8 (26,7 %)	9 (20 %)
III	27 (55 %)	14 (46,6 %)	24 (53 %)
IV	4 (8 %)	8 (26,7 %)	5 (11 %)

систентною ФП у подальшому не мали рецидивів ФП, або в них виникали пароксизми ФП. З іншого боку, потреба в негайному здійсненні кардіоверсії була одним із критеріїв діагностики персистентної ФП у пацієнтів з тривалістю епізоду аритмії менше 7 діб, а в окремих випадках – менше 2 діб. Безумовно, суттєво вплинути на клінічний перебіг аритмії та потенційне формування постійної форми ФП могла також хронічна антиаритмічна терапія, призначена у 18 (14,5 %) хворих.

Таким чином, отримані дані свідчать про суттєві відмінності клінічних симптомів, супутніх хвороб і гемодинамічних показників у хворих з минулими формами ФП і вперше виявленою постійною ФП у реальній клінічній практиці. Пацієнти з першим епізодом пароксизмальної ФП характеризуються старшим віком, більш вираженими змінами структурно-функціонального стану лівих камер серця і вищим рівнем ризику емболічних ускладнень, порівняно з хворими з персистентною ФП. Встановлені особливості повинні враховуватися при здійсненні стратифікації ризику ускладнень та визначенні оптимальної тактики антиаритмічної й антитромботичної терапії у хворих з першим епізодом ФП.

## Література

- Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– К.: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.
- Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України // Аритмологія.– 2012.– № 1.– P. 5–88.
- Andersson T., Magnuson A., Bryngelsson I.-L. et al. All-cause mortality in 272186 patients hospitalized with incident atrial fibrillation 1995–2008: a Swedish nationwide case-control study // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 1061–1067.
- Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33. 2719–2747.
- Camm A.J., Breithardt G., Crijns H. et al Real-life observations of clinical outcomes with rhythm- and rate-control therapies for atrial fibrillation RECORDAF (Registry on Cardiac Rhythm Disorders Assessing the Control of Atrial Fibrillation) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58.– P. 493–501.
- Chiang C.-E., Naditch-Brule L., Murin J. et al. Distribution and risk profile of paroxysmal, persistent and permanent atrial fibrillation in routine clinical practice: insights from the real-life global survey evaluating patients with atrial fibrillation international registry // Circul. Arrh. Electrophysiol.– 2012.– Vol. 5.– P. 632–639.
- Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P., et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // Circulation.– 2004.– Vol. 109.– P. 1509–1513.
- Cubbon R.M., Adams B., Rajwani A. et al. Diabetes mellitus is associated with adverse prognosis in chronic heart failure of ischaemic and non-ischaemic aetiology // Diab. Vasc. Dis. Res.– 2013.
- Iribarren C., Karter A.J., Go A.S. et al. Glycaemic control and heart failure among adult patients with diabetes // Circulation.– 2001.– Vol. 103.– P. 2668–2673.
- January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. JACC; 2014; DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021
- Kinugasa Y., Yamamoto K. Subclinical hypothyroidism as a new therapeutic target for patients with heart failure with preserved ejection fraction // Circ. J.– 2014. 78 (6).– P. 1333–1334.
- Kirchhof P., Auricchio A., Bax J. et al. Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: Recommendations from a Consensus

Conference organized by the German Atrial Fibrillation Competence NETwork and European Heart Rhythm Association // *Europace*.– 2007.– Vol. 9.– P. 1006–1023.

13. Krahn A.D., Klein G.J., Kerr C.R. et al. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? // *Arch. Intern. Med.*– 1996.– Vol. 156.– P. 2221–2224.

14. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for chamber quantification: A report from the American society of echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology// *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– 1440–1457.

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

16. Peter R., Cox A., Evans M. Management of diabetes in cardiovascular patients: Diabetic heart disease // *Heart*.– 2008.– Vol. 94.– P. 369–375.

17. Schulze P.C., Biolo A., Gopal D., et al. Dynamics in insulin resistance and plasma levels of adipokines in patients with acute decompensated and chronic stable heart failure // *J. Card. Fail.*– 2011.– Vol. 17.– P. 1004–1011.

18. Steg P.G., Alam S., Chiang C.-E., et al., on behalf of the RealiseAF Investigators. Symptoms, functional status and quality of life in patients with controlled and uncontrolled atrial fibrillation: data from the RealiseAF cross-sectional international registry // *Heart*.– 2012.– Vol. 98.– P. 195–201.

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

Надійшла 5.12.2014 р.

### Клинические характеристики и течение впервые выявленной неклапанной фибрилляции предсердий

О.И. Жаринов<sup>1</sup>, Ю.И. Зализна<sup>2</sup>, К.А. Михалев<sup>3</sup>, В.А. Куць<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев*

<sup>2</sup> *Киевский областной кардиологический диспансер*

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

**Цель работы** – сравнить клинические симптомы, сопутствующие заболевания и структурно-функциональное состояние миокарда у пациентов с впервые выявленной фибрилляцией предсердий (ФП) в зависимости от течения аритмии и ее перехода в пароксизмальную, персистирующую или постоянную форму.

**Материал и методы.** Обследовано 124 пациента, среди них у 49 зарегистрировано спонтанное восстановление синусового ритма в срок до 7 суток (пароксизмальная ФП), у 30 проведена кардиоверсия (персистирующая ФП), у 45 диагностировали впервые выявленную постоянную ФП. Оценивали симптомы, наличие фоновой сердечно-сосудистой патологии, факторов риска, сопутствующих болезней, нарушения функции почек и щитовидной железы, результаты эхокардиографического исследования сердца.

**Результаты.** Группы больных с преходящими формами ФП характеризовались более выраженным сердцебиением, большей частотой сокращений сердца, более низкими уровнями тиреотропного гормона и гликозилированного гемоглобина. Пациентов с постоянной формой ФП сердцебиение беспокоило меньше, и в клинической картине у них доминировали симптомы сердечной недостаточности. Больные с пароксизмальной ФП были старше по возрасту, характеризовались более выраженными изменениями структурно-функционального состояния миокарда и уровнем риска тромбоэмболических осложнений, в то время как формирование первого эпизода персистирующей ФП было в меньшей степени связано с хронической патологией миокарда и сердечной недостаточностью.

**Ключевые слова:** первый эпизод фибрилляции предсердий, клинические характеристики, сопутствующие болезни, течение.

### Clinical features and course of first-detected non-valvular atrial fibrillation

О.И. Жаринов<sup>1</sup>, Ю.И. Зализна<sup>2</sup>, К.О. Михалев<sup>3</sup>, В.О. Куць<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine*

<sup>2</sup> *Kyiv Regional Cardiology Clinics, Ukraine*

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

**The aim** – to compare clinical symptoms, concomitant diseases, myocardial structure and function parameters in patients with first-detected atrial fibrillation (AF) depending on further course of arrhythmia.

**Material and methods.** The study group included 124 patients, including 49 with spontaneous restoration of sinus rhythm up to 7 days (paroxysmal AF), 30 in which cardioversion was performed (persistent AF) and 45 with first-detected permanent AF. We evaluated symptoms, cardiovascular disease, risk factors, comorbidities, renal and thyroid function, results of echocardiography.

**Results.** Groups of patients with recurrent forms of AF were characterized by more severe palpitations, higher heart rate, lower levels of thyroid-stimulating hormone and glycosylated hemoglobin. In contrast, in patients with permanent AF form palpitation was less important and the clinical picture was dominated by symptoms of heart failure. Patients with paroxysmal AF were older, were characterized by pronounced changes in myocardial structure and function parameters and higher risk of thromboembolic complications, while the formation of the first episode of persistent AF was less associated with chronic myocardial pathology and heart failure.

**Key words:** first episode of atrial fibrillation, clinical characteristics, associated disease, course.

# Качество жизни, тревога, депрессия и когнитивная дисфункция у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения и немymi инфарктами головного мозга

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

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, качество жизни, тревога, депрессия, немые инфаркты головного мозга

Несмотря на множество публикаций, проблему качества жизни (КЖ), эмоционального состояния и когнитивных функций у больных с фибрилляцией предсердий (ФП) продолжают активно изучать. Интерес связан с поиском антиаритмических препаратов и инвазивных или микрохирургических методов лечения ФП, необходимостью длительной антикоагулянтной терапии и, наконец, с выраженностью симптомов и формой аритмии, которая даже на небольшом временном отрезке может изменяться от персистирующей до пароксизмальной и наоборот. С другой стороны, КЖ касается непосредственно больного и его мироощущения, поэтому окончательная оценка может лежать в иной плоскости по сравнению с расчетами влияния факторов риска на абсолютный и относительный риск возникновения конечных точек.

Цель исследования – проанализировать уровень качества жизни, частоту выявления тревоги, депрессии и когнитивной дисфункции у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий и оценить их взаимосвязь с клиническими, эхокардиографическими показателями и немymi инфарктами головного мозга.

## Материал и методы

В проспективном срезовом исследовании приняли участие последовательные больные (n=101) с ФП неклапанного происхождения без анамнеза острого нарушения мозгового крово-

обращения. Основные клиничко-анамнестические, инструментальные и лабораторные показатели пациентов представлены в табл. 1 и 2.

Всем больным провели стандартное клиничческое исследование, биохимическое исследование крови, электрокардиографию, чреспищеводную и трансторакальную эхокардиографию, дуплексное сканирование сонных артерий, мультисрезовую компьютерную томографию (МСКТ). Исследование проводили на фоне стандартной терапии согласно национальным рекомендациям по ведению больных с ФП [1]. Все пациенты заполняли опросники эмоционального состояния и КЖ. Основными критериями исключения из исследования были острый инсульт и/или инсульт в анамнезе, клапанный порок ревматического происхождения любой выраженности или клапанный порок любой другой этиологии выраженной степени, острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия, тромбозмболия легочной артерии.

МСКТ без контрастирования выполнили всем больным до проведения кардиоверсии. Согласно современным представлениям, под НИМ подразумевали визуализацию (размер поражения  $\geq 3$  мм) или нейрпатологические доказательства инфаркта центральной нервной системы без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к участку поражения [2, 3]. НИМ разделены на большие ( $\geq 15$  мм – максимальный размер области поражения) и небольшие ( $< 15$  мм) [16]; поверхност-

Таблица 1  
Основные характеристики обследованных больных (n=101)

Показатель	Величина показателя (M±CO)
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,1±1,4
Возраст, годы	60,5±9,6
Анамнез аритмии, годы	3,3±4,3
Длительность эпизода ФП, мес	7,1±15,6
Количество баллов по MMSE	27,7±1,9
HADS общий, баллы	9,8±5,2
HADS тревога, баллы	5,8±3,0
HADS депрессия, баллы	4,1±3,1
HeartQoI общий, баллы	1,7±0,7
HeartQoI физическое функционирование, баллы	1,6±0,8
Heart QoI эмоциональное состояние, баллы	2,0±0,9
Количество баллов по шкале EHRA	2,5±0,8
ФК по NYHA	1,7±0,7
МНО	1,5±0,5
ППТ, м <sup>2</sup>	30,4±4,8
САД, мм рт. ст.	132,2±17,9
ДАД, мм рт. ст.	83,7±12,9
Индекс КДО, мл/м <sup>2</sup>	51,1±14,4
ФВ ЛЖ, %	55,6±10,4
Em, см/с	11,8±3,6
Sm, см/с	7,5±1,9
E/Em	9,3±4,2
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	38,6±9,3
Диаметр ЛП, см	4,7±0,6
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	108,1±27,4
ССУЛП, см/с	36,2±16,2
СДЛА, мм рт. ст.	34,2±12,8
Глюкоза, ммоль/л	6,0±1,5
Холестерин, ммоль/л	5,3±1,2
КК, мл/мин	88,7±30,4

**Примечание.** CO – стандартное отклонение; ФК – функциональный класс; МНО – международное нормализованное отношение; ППТ – площадь поверхности тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; КДО – конечнодиастолический объем; ФВ – фракция выброса; ЛЖ – левый желудочек; Em – ранняя диастолическая скорость на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана; Sm – систолическая скорость на латеральном сегменте кольца митрального клапана; E/Em – отношение ранней диастолической скорости импульсного доплера к ранней диастолической скорости на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана; ЛП – левое предсердие; ССУЛП – средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии.

ные (включая инфаркты коры, семиовального центра) и глубокие или базальные (стриато-кап-

Таблица 2  
Частота выявления различных клинико-функциональных показателей в общей группе больных (n=101)

Показатель	Частота выявления показателя
НИМ	35 (34,7 %)
Все	11 (10,9 %)
Поверхностные	24 (23,8 %)
Базальные	8 (7,9 %)
≥ 15 мм	
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	64 (63,4 %)
Возраст ≥ 65 лет	36 (36,2 %)
Женщины	28 (27,2 %)
СД	25,7 % (26)
Первый эпизод ФП	31,7 % (32)
Персистирующая форма ФП	89 (88,1 %)
III–V класс по EHRA	56 (55,5 %)
III–IV ФК по NYHA	13 (12,9 %)
Сопутствующее ТП	26 (25,7 %)
АГ	80 (79,2 %)
ПИК	9 (8,9 %)
Варфарин > 6 мес	16 (15,8 %)
Не принимает АКТ	60 (59,4 %)
ППТ > 30 м <sup>2</sup>	47 (48 %)
ФВ ЛЖ < 45 %	21 (20,8 %)
Акинез / гипокинез стенок ЛЖ	33 (33 %)
ТМЖП > 1,5 см	19 (18,8 %)
Тромб в УЛП	6 (7 %)
ССУЛП < 30 см/с	37 (40,2 %)
Тромб в ЛЖ	3 (3 %)
ФСК 4+	11 (12 %)
Em < 10 см/с	39 (33,8 %)
Sm < 7 см/с	48 (48 %)
Индекс ЛП > 45 мл/м <sup>2</sup>	17 (16,8 %)
Атеромы в дуге аорты > 5 мм	27 (29,3 %)
КК < 90 мл/мин	56 (55,5 %)

**Примечание.** НИМ – немые инфаркты головного мозга; СД – сахарный диабет; ТП – трепетание предсердий; АГ – артериальная гипертензия; ПИК – постинфарктный кардиосклероз; АКТ – антикоагулянтная терапия; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; УЛП – ушко левого предсердия; ФСК – феномен спонтанного контрастирования; КК – клиренс креатинина.

сулярные инфаркты в базальных ганглиях, лучистом венце, таламусе, мозжечке и мосту).

Для оценки КЖ все больные заполняли опросники HeartQoL и EuroQoL 3D, а эмоциональное состояние оценивали с помощью опросника госпитальной тревоги и депрессии HADS. Также больных просили самостоятельно оценить степень влияния симптомов ФП на их повседневную активность согласно функциональной классификации EHRA. Опросник

EuroQOL является генерической описательной системой, которая покрывает 5 областей статуса здоровья: подвижность, самообслуживание, обычная активность, боль/дискомфорт, тревожность/депрессия, каждую из которых оценивают по трем пунктам, начиная от «отсутствия симптомов» и заканчивая «выраженными проблемами» [17]. Опросник HeartQoL является генерическим психометрическим инструментом оценки КЖ с валидизацией и надежностью, доказанной на международной когорте больных со стенокардией, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью (СН) ишемического происхождения. Он состоит из 14 пунктов, 10 из которых представляют подшкалу оценки физического функционирования, а 4 – эмоционального. Подсчет осуществляется от 0 (плохое КЖ) до 3 (лучшее КЖ) баллов, с возможной оценкой глобального показателя [15].

Показана хорошая внутренняя согласованность и внешняя валидность шкалы HADS в различных исследованиях по оценке тяжести симптомов и соответствию тревожным расстройствам и депрессии в соматических, психиатрических стационарах, на уровне первичной медицинской помощи и в общей популяции [4]. Она состоит из 14 вопросов, 7 из которых относятся к тревоге, а остальные – к депрессии, а подсчет осуществляется от 0 (отсутствие симптомов) до 3 (наиболее выраженные симптомы) баллов. Для оценки когнитивных нарушений 41 больного, принявшего участие в исследовании, протестировали с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE), которая представляет собой короткий опросник из 30 пунктов, широко используемый для скрининга когнитивных нарушений, в том числе деменции [13].

Для исключения стеноза сонных артерий  $\geq 50\%$  всем пациентам проведено дуплексное сканирование сонных артерий. Измеряли толщину комплекса интима – медиа, а степень стеноза оценивали согласно [6].

Всем больным проводили трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию на ультразвуковых аппаратах Toshiba apollo XG и Phillips HD 11 XE с использованием мультиплановых чреспищеводных датчиков 5 МГц и 2–7 МГц по общепринятой методике с одновременным мониторингом ЭКГ. Во время исследования выполняли двухмерное сканирование ушка ЛП (УЛП) с регистрацией в двух взаимно перпенди-

кулярных плоскостях – поперечной и продольной. Оценивали ССУЛП, степень ФСК и наличие тромбов в УЛП. Для измерения скорости опорожнения УЛП использовали импульсно-волновую доплерографию с размещением контрольного объема в устье УЛП, как среднее значение измерений скоростей 6 последовательных кардиоциклов на кривой спектра. Тромбом считали умеренно или гиперэхогенное образование различной плотности, формы, размеров и подвижности, которое определялось в полости УЛП больше чем в одной проекции на протяжении всего кардиоцикла. ФСК по степени разделяли на отсутствует или 0, небольшой (1+), небольшой-умеренный (2+), умеренный (3+) и выраженный (4+, сладж). Признаки небольшого, умеренного и выраженного ФСК детально описаны в других исследованиях [21]. Показатели трансторакальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [12]: индекс объема ЛП, диаметр ЛП, КДО ЛЖ, конечно-систолический объем ЛЖ, ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ (по методу площадь – длина), толщина межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ в диастолу.

Индексы объемов рассчитаны путем деления объемов полостей на ППТ. Для оценки наполнения ЛЖ использовали импульсную доплерографию в апикальной 4-камерной позиции для получения ранней скорости наполнения ЛЖ (волна E) и тканевую доплерографию для оценки скорости ранней диастолической волны (Em) на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана. С помощью тканевой доплерографии оценивали систолическую волну (Sm) на тех же сегментах митрального клапана для дополнительного исследования систолической функции ЛЖ [14].

МНО оценивали в первые сутки госпитализации, выполняя протромбиновый (тромбопластиновый) тест, с использованием стандартизованного тромбопластина с международным индексом чувствительности к действию антикоагулянта.

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Различия между группами больных анализировали с помощью критерия  $\chi^2$  для дискретных переменных. Для оценки связи между набором независимых переменных и КЖ выполнено нелинейное

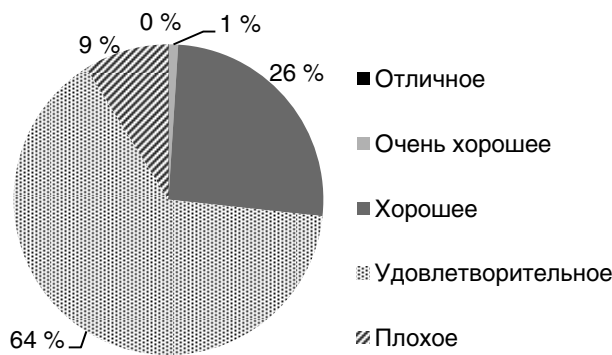


Рис. 1. Структура ответов на вопрос «Как в общем Вы бы охарактеризовали состояние своего здоровья в настоящее время?»

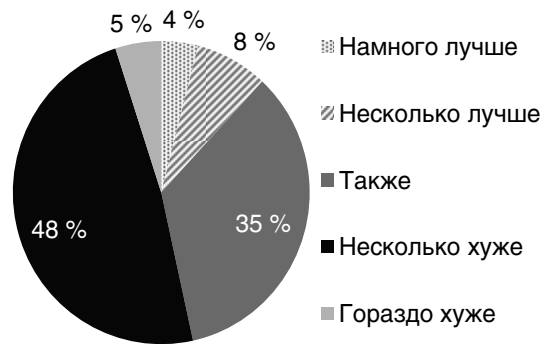


Рис. 2. Структура ответов на вопрос «Как бы Вы охарактеризовали состояние своего здоровья по сравнению со сроком год назад?»

оценивание с помощью пошаговой логит-регрессии. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для оценки дисперсии отношения риска [11]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Значения  $P < 0,05$  рассматривали как статистически значимые.

### Результаты и их обсуждение

При ответе на вопрос «Как в общем Вы бы охарактеризовали состояние своего здоровья в настоящее время?» только 26 % респондентов охарактеризовали его как «хорошее» (рис. 1). Большинство (64 %) больных дали ответ «удовлетворительное», а 9 % – «плохое».

При ответе на вопрос «Как бы Вы охарактеризовали состояние своего здоровья по сравне-

нию со сроком год назад?» 35 % охарактеризовали его как «такое же», в то время как более 50 % больных отметили, что состояние здоровья стало «хуже или гораздо хуже» (рис. 2). При анализе ответов на данные вопросы не обнаружено достоверных различий между больными с впервые выявленной ФП и с повторными эпизодами.

По результатам EUROQoI3D, более 50 % больных отмечали, что они имели проблемы с подвижностью, испытывали боль или дискомфорт, тревогу или депрессию, а более 40 % больных имели проблемы с повседневной активностью (рис. 3).

В целом у исследуемых больных достаточно часто обнаруживали значимые тревожные и депрессивные расстройства (рис. 4).

Женщины с ФП имели более высокий уровень тревоги, достоверно более сниженную как физическую, так и эмоциональную составляю-

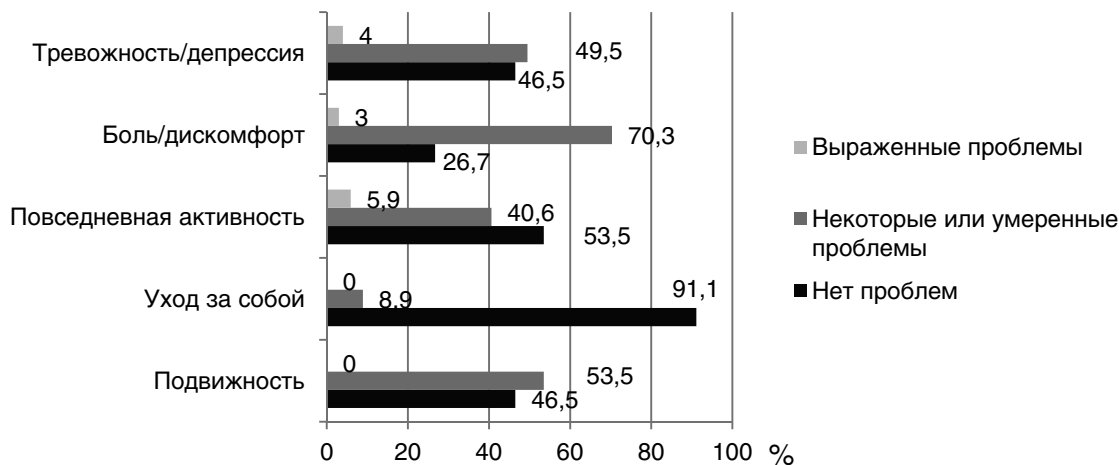


Рис. 3. Структура ответов на часть 1 опросника EUROQoI3D.

Таблиця 3

Уровень тревоги, депрессии и КЖ у больных с различными возможными факторами влияния

Показатель	HADS				HeartQoI			
	Тревога	P	Депрессия	P	Физическое функционирование	P	Эмоциональное состояние	P
Мужской пол	5,1	0,0001	3,8	0,1	1,8	<0,0001	2,2	<0,0001
Женский пол	7,5		5,0		1,0		1,4	
АГ нет	5,2	0,3	2,3	0,004	1,9	0,07	1,9	0,08
АГ есть	5,9		4,5		1,5		2,3	
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc < 2	5	0,04	3,2	0,03	2,0	0,0001	2,1	0,0002
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	6,3		4,6		1,5		1,4	
СД нет	5	0,1	4,1	0,9	1,6	0,7	2,0	0,6
СД есть	6,1		4,0		1,6		1,9	
Первый эпизод ФП	4,6	0,008	3,5	0,2	1,8	0,2	2,2	0,1
Повторный эпизод ФП	6,3		4,3		1,6		1,9	
Возраст < 65 лет	5,9	0,8	3,8	0,2	1,7	0,03	2,0	0,2
Возраст ≥ 65 лет	5,7		4,6		1,4		1,8	
I-II класс по EHRA	5,4	0,3	3,5	0,09	2,0	0,0001	2,1	0,1
III-IV класс по EHRA	6,1		4,5		1,3		1,8	
I-II ФК по NYHA	5,7	0,25	3,8	0,03	1,8	<0,0001	2,0	0,04
III-IV ФК по NYHA	6,7		5,8		0,7		1,5	
ППТ ≤ 30 м <sup>2</sup>	5,3	0,09	4,1	0,7	1,7	0,1	2,0	0,7
ППТ > 30 м <sup>2</sup>	6,3		3,8		1,5		1,9	
КК ≥ 90 мл/мин	5,7	0,9	3,2	0,01	1,8	0,09	2,0	0,5
КК < 90 мл/мин	5,8		4,8		1,5		1,9	
Варфарин < 6 мес	5,7	0,6	4,2	0,5	1,7	0,3	2,0	0,9
Варфарин ≥ 6 мес	6,1		3,6		1,4		2,0	
НИМ нет	5,8	0,9	3,8	0,3	1,7	0,5	1,9	0,8
НИМ есть	5,8		4,5		1,5		2,0	
ФВ ЛЖ ≥ 45 %	6,0	0,2	4,0	0,9	1,7	0,1	2,0	0,8
ФВ ЛЖ < 45 %	5,0		4,1		1,4		2,0	
ССУЛП ≥ 30 см/с	5,9	0,3	4,1	0,7	1,8	0,06	2,0	0,9
ССУЛП < 30 см/с	5,2		3,9		1,5		2,0	

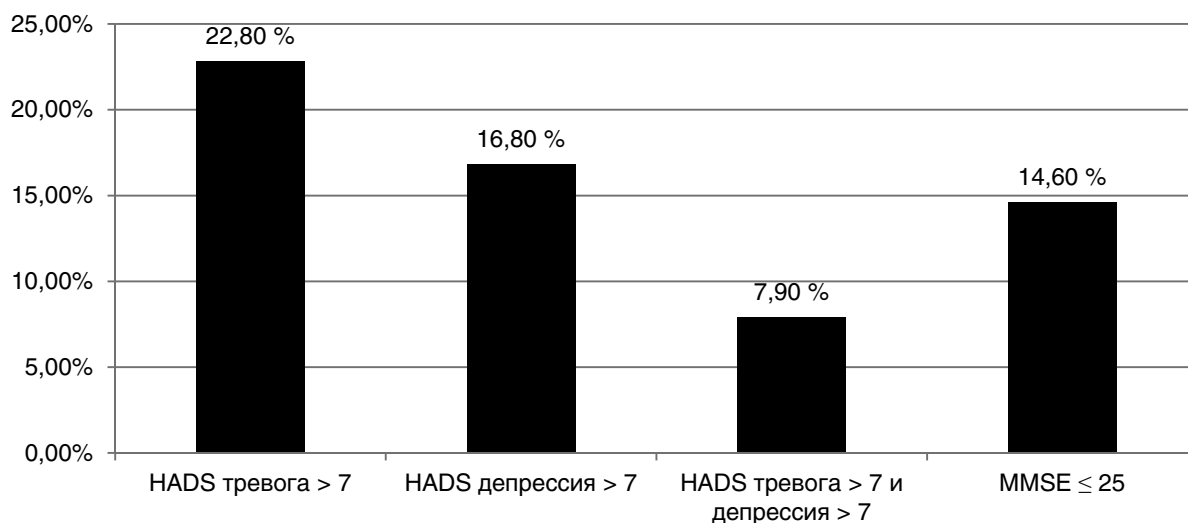


Рис. 4. Частота выявления тревожно-депрессивных и когнитивных нарушений у обследованных больных.



Таблица 4

Отношение шансов и уровень достоверности для высокого уровня тревоги, депрессии и низкого физического и эмоционального компонентов КЖ в различных группах исследуемых больных

Показатель	ОШ (95 % ДИ)			
	HADS тревога > 7 баллов	HADS депрессия > 7 баллов	HeartQoI физическое функционирование < 2	HeartQoI эмоциональное состояние < 2
Количество баллов по шкале CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 2	3,5 (2,8–4,2) P=0,02	2,1 (1,3–2,9) P=0,2	4,9 (4,2–5,7) P=0,0002	4,9 (4,2–5,5) P=0,0005
СД	0,5 (-0,6–1,6) P=0,3	0,9 (-0,3–2,0) P=0,9	0,8 (-0,1–1,7) P=0,7	1,4 (0,5–2,2) P=0,5
Возраст ≥ 65 лет	1,2 (0,4–2,1) P=0,7	1,8 (0,9–2,6) P=0,3	2,6 (1,7–3,4) P=0,03	2,2 (1,4–2,9) P=0,06
Повторный пароксизм ФП	2,7 (1,9–3,4) P=0,08	0,8 (-0,1–1,6) P=0,7	1,4 (0,6–2,2) P=0,5	2,2 (1,5–2,9) P=0,07
Женский пол	4,2 (3,4–5,0) P=0,0005	1,5 (0,5–2,5) P=0,4	8,1 (6,8–9,4) P=0,0001	6,2 (5,3–7,1) P=0,0001
III–IV класс по EHRA	2,2 (1,4–2,9) P=0,1	1,2 (0,4–2,0) P=0,8	4,5 (3,7–5,3) P=0,0003	2,1 (1,4–2,8) P=0,08
III–IV ФК по NYHA	3,6 (2,6–4,6) P=0,04	1,6 (0,3–2,8) P=0,5	4,0 (3,2–4,8) P=0,05	3,9 (3,1–4,8) P=0,02
ППТ > 30 м <sup>2</sup>	2,0 (1,2–2,7) P=0,2	1,8 (0,9–2,6) P=0,3	1,8 (1,0–2,5) P=0,2	1,1 (0,4–1,9) P=0,7
Варфарин > 6 мес	1,2 (0,0–2,4) P=0,8	0,3 (-1,8–2,4) P=0,2	3,2 (1,9–4,5) P=0,06	0,9 (-0,2–1,9) P=0,8
НИМ все	1,3 (0,4–2,1) P=0,6	1 (0,1–2) P=0,9	2,4 (1,5–3,3) P=0,05	1,1 (0,4–1,9) P=0,7
НИМ поверхностные	0,7 (0,8–2,2) P=0,6	0,5 (-1,6–2,5) P=0,5	7,3 (5,2–9,4) P=0,02	0,5 (-0,9–1,9) P=0,3
ФВ ЛЖ < 45 %	0,8 (-0,4–1,9) P=0,7	1,2 (0,1–2,3) P=0,8	2,4 (1,3–3,4) P=0,1	0,7 (-0,3–1,7) P=0,4
КК < 90 мл/мин	1,7 (1–2,4) P=0,3	2,2 (1,4–2,9) P=0,2	2,2 (1,4–2,9) P=0,06	1,5 (0,8–2,2) P=0,4
ССУЛП < 30 см/с	1,1 (0,2–2,0) P=0,9	0,9 (-0,1–1,8)	2,0 (1,2–2,8) P=0,1	0,8 (0,0–1,6) P=0,6

щие КЖ по сравнению с мужчинами (табл. 3). У пациентов с АГ выявлен достоверно более высокий уровень депрессии. Больные с суммой баллов CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 имели более высокий уровень и тревоги, и депрессии, и значимо худшую как физическую, так и эмоциональную составляющие КЖ. Наличие СД 2-го типа никак не отразилось на эмоциональном статусе и на обоих компонентах HeartQoI. Интересно, что по сравнению с больными с впервые выявленной ФП пациенты с повторной ФП имели достоверно более высокий уровень тревоги. У больных в возрасте ≥ 65 лет показатели физического компонента HeartQoI были закономерно худшими, и в то же время не выявлено каких-либо различий в их эмоциональном статусе. Пациенты с III–IV классом по EHRA по сравнению с более низким классом имели достоверно более худший физический компонент КЖ, что закономерно, так как оба показателя отражают функциональный статус, а также только на уровне тенденции – более высокий уровень депрессии. Пациенты с III–IV ФК по NYHA имели достоверно более высокий уровень депрессии и худшие как физический, так и эмоциональный компоненты КЖ. Больные с ППТ > 30 м<sup>2</sup> в целом не имели никаких достоверных различий в анализируемых показателях. У больных с КК < 90 мл/мин была более выражена депрессия по сравнению с больными с нормальным КК, в то время как в

физическом компоненте КЖ различия были только на уровне тенденции, что, вероятно, обусловлено взаимосвязью между КК и возрастом, артериальным давлением и проявлениями атеросклероза. Прием варфарина ≥ 6 мес никак не отразился на эмоциональном состоянии больных и не был достоверно связан с физическим компонентом HeartQoI в данной выборке. То же самое – и для переменных НИМ и сниженной сократительной функции ЛЖ. Показатели физического компонента КЖ на уровне тенденции различались между группами больных с ССУЛП < 30 см/с и ≥ 30 см/с, что, вероятно, обусловлено достоверной ассоциацией данного показателя с другими факторами, которые более тесно влияли на исследуемую переменную.

Рассчитано ОШ с 95 % ДИ и уровнем достоверности для оценки взаимосвязи между изучаемыми факторами с тревожным (>7 баллов по HADS), депрессивным (>7 баллов по HADS) расстройствами и низким КЖ согласно физическому и эмоциональному компонентам HeartQoI < 2. Больные с CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc ≥ 2 имели достоверно более высокий риск развития тревожного расстройства, обнаружения низкого физического и эмоционального компонентов КЖ (табл. 4). Женщины с ФП также имели достоверно более высокий риск тревожного расстройства, низкого физического и эмоционального компонентов КЖ. Интересно, что уровень достоверности для

Таблиця 5

Модель множественной логистической регрессии для физического и общего КЖ HeartQoI

Показатель	HeartQoI физическое функционирование < 2 баллов		HeartQoI общее состояние < 2 баллов	
	$\chi^2$	P	$\chi^2$	P
Женский пол	5,0	0,02	7,3	0,008
Возраст $\geq$ 65 лет	0,8	0,4	0,4	0,5
ФВ ЛЖ < 45 %	4,5	0,03	2,1	0,14
Поверхностные НИМ	3,7	0,05	0,4	0,5
III–IV класс по EHRA	4,6	0,03	5,7	0,02
III–IV ФК по NYHA	0,2	0,6	0,24	0,6
HADS тревога	0,3	0,7	0,6	0,4
HADS депрессия	5,8	0,02	7,4	0,007

развития данных расстройств у женщин был даже выше по сравнению с больными  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} \geq 2$ . С высоким уровнем депрессии ( $> 7$  баллов по HADS), но не тревоги ( $P=0,06$ ) был связан низкий физический компонент HeartQoI ( $< 2$ ),  $P=0,007$ . У больных с поверхностными НИМ был достоверно более высокий риск обнаружения низкого ( $< 2$ ) физического компонента HeartQoI ( $P=0,02$ ), но не выявлено значимой связи с их эмоциональным статусом. Больные в возрасте  $\geq 65$  лет имели достоверно более высокие шансы худшего физического компонента КЖ ( $P=0,03$ ). Показатели низкой ФВ ЛЖ ( $< 45\%$ ), КК  $< 90$  мл/мин, ССУЛП  $< 30$  см/с не были достоверно взаимосвязаны с указанными переменными при унивариантном анализе. Также самостоятельная оценка выраженности симптомов аритмии III–IV класса по EHRA была достоверно взаимосвязана с физическим компонентом КЖ, в то время как III–IV ФК по NYHA был достоверно связан с уровнем тревоги и эмоциональным компонентом HeartQoI.

Для определения влияния на физическое функционирование и общее КЖ независимых предикторов с потенциально различным механизмом действия проведено нелинейное оценивание с помощью множественной регрессии. Женский пол, депрессия и самостоятельная оценка симптомов аритмии (как умеренных или выраженных согласно EHRA) были независимо связаны как с физическим, так и с общим уровнем КЖ (табл. 5). В рамках выбранной модели систолическая дисфункция ЛЖ была независимым предиктором физического компонента

Таблиця 6

Сравнение средних значений некоторых показателей с помощью теста Манна – Уитни у больных с  $\text{MMSE} \leq 25$

Показатель	MMSE > 25 (n=35)	MMSE $\leq$ 25 (n=6)	P
Количество баллов по шкале $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$	2,0	2,5	0,5
Возраст, годы	60,5	64,0	0,4
ФВ ЛЖ, %	59,4	51,9	0,06
ССУЛП, см/с	39,1	18,6	0,01
КК, мл/мин	89,9	64,2	0,03
HADS тревога	5,5	6,5	0,4
HADS депрессия	3,7	5,7	0,1
HeartQoI физическое функционирование	1,7	0,8	0,005
HeartQoI эмоциональное состояние	1,9	1,7	0,5

HeartQoI, но не общего уровня КЖ. Поверхностные НИМ ассоциировались с физическим HeartQoI на уровне тенденции. ФК по NYHA, оцененный врачом, не был независимо связан ни с физическим, ни с общим уровнем КЖ.

При анализе небольшой ( $n=41$ ) группы больных с помощью MMSE 14,6 % больных были с суммой баллов  $\leq 25$ . При сравнении средних с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни обнаружено, что пациенты с  $\text{MMSE} \leq 25$  отличались достоверно более низкой ССУЛП ( $P=0,01$ ), более низким уровнем КК ( $P=0,03$ ), физическим компонентом HeartQoI ( $P=0,005$ ) и не отличались по возрасту, сократительной функции ЛЖ (на уровне тенденции), эмоциональному статусу, анамнезу аритмии (табл. 6).

В нашем исследовании у больных с персистирующей формой ФП часто встречались тревожные и депрессивные расстройства. Несмотря на то, что большинство исследований, в которых изучали тревожные и депрессивные расстройства у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, проводились в популяции пациентов с ишемической болезнью сердца, сходные результаты получены и в других работах, посвященных ФП. При сравнении пациентов с АГ ( $n=97$ ) и ФП ( $n=101$ ) 38 % больных с ФП соответствовали критериям депрессии по шкале Beck Depression Inventory. Более того, 28 и 38 % больных были в состоянии или склонны к тревожным расстройствам, согласно State-Trait Anxiety Inventory. Депрессия, тревога и склонность к тревоге у больных АГ были обнаружены соответственно у 30, 23 и 22 % лиц. Таким обра-

зом, хотя количество больных с депрессией достоверно не отличалось в двух группах, однако склонность к тревоге была значительно выше у больных с ФП ( $P=0,03$ ). Кроме того, у больных с ФП в исходе исследования симптомы депрессии ( $P<0,001$ ), тревоги ( $P<0,001$ ), а также женский пол ( $P=0,01$ ), этническая принадлежность ( $P=0,01$ ) и отсутствие работы ( $P=0,03$ ) достоверно коррелировали с КЖ через 6 мес, а в рамках множественного регрессионного анализа именно депрессия была наиболее значимым предиктором [19]. В исследовании S. Tiffany и соавторов, включавшем 378 больных с ФП, сумма баллов по шкале HADS тревога  $> 7$  была обнаружена у 17,6 % лиц, 39,4 % пациентов имели небольшую-умеренную степень депрессии, а 16,9 % имели признаки тяжелой депрессии по данным опросника Patient Health Questionnaire-9. Авторы пришли к выводу, что выраженность депрессии и тревоги с высоким уровнем достоверности ассоциировалась с выраженностью симптомов аритмии [18]. G. Thrall и соавторы показали, что у больных с ФП ( $n=198$ ) значительно повышена распространенность психологического дистресса [19]. В другом исследовании 118 пациентов с персистирующей формой ФП продемонстрировано, что больные с ФП имеют более высокий уровень тревоги и депрессии по сравнению с общей популяцией, а больные с депрессией значительно чаще испытывают симптомы ФП [10]. A.K. Gehi и соавторы при исследовании 300 больных с ФП сделали вывод, что больные с ФП имели более высокий уровень выраженности симптомов по данным опросника Toronto Atrial Fibrillation Severity Scale (AFSS) при наличии тревожного или депрессивного расстройства независимо от выраженности аритмии. Авторы считают, что причиной худших результатов AFSS является отнесение больными непропорционально большей части дистресса к органическому заболеванию, а не к реальному течению и тяжести ФП. Также такие пациенты потребляют для лечения значительно больше ресурсов системы здравоохранения по сравнению с больными без сопутствующих психологических проблем. В частности, обнаружена достоверная корреляционная связь между депрессией и опросником, в котором измерялась частота посещений врача или скорой помощи. Это является иллюстрацией порочного круга, с помощью которого некоторые больные осуществляют перенос психологического дистресса, обуслов-

ленного заболеванием, в их восприятие телесной дисфункции. Также в данном исследовании выявлена склонность больных с ФП к соматизированным расстройствам [7].

Продемонстрировано, что лечение ФП значительно снижает выраженность симптомов и улучшает КЖ. Однако при этом не получено достоверных изменений уровня тревоги и депрессии, связанных с уменьшением симптомов аритмии. Результаты указывают на то, что симптомы ФП сами по себе не приводят к тревоге и депрессии, а именно тревога и депрессия усиливают симптомы ФП [10, 18]. Это согласуется с линейной моделью современных тревог, связанных со здоровьем, согласно которой склонность к соматосенсорным преувеличениям приводит к субъективным симптомам, что, в свою очередь, приводит к обеспокоенности здоровьем (является объяснением физических симптомов или возможной угрозой от окружающей среды, которой следует избегать) [9].

ФП приводит к значительному снижению КЖ. В нашем исследовании физический компонент HeartQoI был низким у 61,4 %, а общий – у 54,5 % больных. Если сравнить данные исследователей, которые проводили анализ HeartQoI у больных с ишемической болезнью сердца, то по сравнению с пациентами со стенокардией напряжения (2,2), постинфарктным кардиосклерозом (2,4) и СН (2,0), у исследованных больных с ФП HeartQoI в целом был достоверно ниже (1,7), чем в каждой из указанных групп. Следует отметить, что в нашем исследовании только у 12,1 % отсутствовали какие-либо симптомы, связанные с аритмией, и в этой группе больных физический компонент HeartQoI равнялся 2,1 и не отличался от такового у больных со стенокардией и СН. Эмоциональный компонент HeartQoI также был значительно ниже аналогичного в вышеперечисленных группах [15].

В нашем исследовании в рамках модели множественной логистической регрессии общий уровень КЖ был независимо связан с женским полом, депрессией, степенью выраженности симптомов аритмии и не зависел от состояния сократительной функции ЛЖ. Сходные результаты получены P. Dorian и соавторами (152 пациента с ФП, средний возраст – 58 лет, 60,5 % больных с пароксизмальной ФП, 39,5 % – с персистирующей, 99 % больных во время синусового ритма имели I-II ФК по NYHA, в то время как во время эпизода ФП только 38 %

больных были с таким ФК). В данном исследовании сопоставляли КЖ больных с ФП с таковым в группе здоровых лиц, а также с группой больных после ангиопластики (через 6 мес), после инфаркта миокарда и больных с хронической СН. КЖ пациентов с ФП в некоторых случаях было хуже, а в некоторых – достоверно не отличалось по сравнению с больными с более выраженной структурной патологией сердца, несмотря на старший возраст и более низкую ФВ ЛЖ в этих группах. Так, при сравнении с группой ангиопластики по данным шкалы SF-36 как физические, так и ментальные компоненты достоверно не различались. У больных с ХСН показатели физической активности были хуже, за исключением жизненной активности. В то же время психологическое здоровье и социальное функционирование были значительно лучше в группе с ХСН. При сравнении с пациентами, перенесшими ИМ, больные с ФП имели или одинаковое количество в отдельных сферах (физическое, ролевое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием, и интенсивность боли) или более выраженные нарушения (общее здоровье, жизненная активность, социальное функционирование). Также, по данным опросника Specific Activity Scale, пациенты с ФП имели более низкую глобальную удовлетворенность жизнью и, в то же время, большую частоту и интенсивность симптомов по сравнению с группой ангиопластики. Основным результатом исследования явилось то, что больные с ФП имели значительно худшие показатели КЖ по сравнению со здоровыми, а по сравнению с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые характеризовались более выраженным структурным поражением сердца, эти показатели были в большинстве случаев одинаковыми. Также продемонстрировано, что субъективное ощущение КЖ плохо коррелирует с традиционной оценкой тяжести заболевания – такими показателями, как частота срывов, длительность, систолическая дисфункция и ФК по NYHA. Более того, другие нарушения у больных с ФП (интрузивность, физическая активность и специфические симптомы) были такими же или даже более выраженными, по сравнению с больными после ангиопластики [5]. Описанные результаты доказывают, что субъективно воспринимаемое больным воздействие ФП на КЖ влияет не только на физическую сферу, но и на социальные,

эмоциональные аспекты жизни и общего качества здоровья. Такое глобальное нарушение КЖ может являться характеристикой и многих других хронических рецидивирующих заболеваний с непредсказуемым клиническим течением. Таким образом, ФП может приводить к ухудшениям во всех аспектах КЖ независимо от объективной тяжести основного заболевания.

ФП ассоциируется с дисфункцией в когнитивной сфере. Вероятное влияние ФП на снижение когнитивной функции активно изучают. В комбинированном анализе 14 исследований связи между ФП и деменцией или когнитивной дисфункцией, 9 из которых были проспективными, ФП значительно ассоциировалась с риском когнитивных нарушений (относительный риск (ОР) 1,4; 95 % ДИ 1,22–1,56). Даже в случае сужения анализа до такой конечной точки, как развитие деменции, диагноз которой устанавливается более жестко, качество этой взаимосвязи существенно не изменилось (ОР 1,38; 95 % ДИ, 1,22–1,56).

В 7 исследованиях, посвященных когнитивным нарушениям или деменции после инсульта, ФП была взаимосвязана с более чем 2-кратным увеличением риска (ОР 2,7; 95 % ДИ 1,8–4,0).

Именно потому, что у больных с ФП риск развития инсульта значительно выше по сравнению с таким в популяции, часть исследователей объясняла взаимосвязь ФП и когнитивных нарушений предыдущими инсультами.

Для оценки независимой от инсульта в анамнезе ассоциации проведен метаанализ исследований, которые либо исключали анамнез инсульта, либо проводили коррекцию к инульту в рамках мультивариантной модели. Результаты данного анализа были также достоверными (ОР 1,34; 95 % ДИ 1,13–1,58).

Объяснений для связи между ФП и когнитивными нарушениями может быть несколько. Во-первых, общие факторы риска, такие как АГ, СН и СД, социальная изоляция, которые накапливаются по мере старения популяции, могут объяснить взаимосвязь между ФП и когнитивными нарушениями. Другим объяснением может быть состояние гиперкоагуляции у больных с ФП, с дальнейшим формированием тромботических масс в УЛП и затем к инульту. Еще одним недоказанным механизмом может быть церебральная гипоперфузия или провоспалительное состояние как при ФП, так и при деменции.

Также одной из возможных причин могут быть НИМ. В нашем исследовании только небольшая группа больных была обследована с помощью MMSE. Группа с когнитивной дисфункцией характеризовалась низкой ССУЛП, но связи с НИМ не получено. В современной литературе также пока нет убедительных данных в поддержку этой гипотезы, и ее проверка требует дальнейших исследований [8, 20].

## Выводы

1. У больных с фибрилляцией предсердий часто обнаруживают тревожные и депрессивные расстройства, сниженное качество жизни и когнитивные нарушения.

2. Женский пол, депрессия и самостоятельная оценка симптомов аритмии (как умеренных или выраженных) независимо связаны как с физическим, так и с общим уровнем качества жизни.

3. Систолическая дисфункция левого желудочка независимо ассоциировалась с физическим компонентом HeartQoL, но не с общим уровнем качества жизни, и не была связана с тревогой и депрессией.

4. Поверхностные немые инфаркты головного мозга не были независимо связаны с уровнем качества жизни у больных с фибрилляцией предсердий.

## Литература

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України.– К., 2011.– 159 с.
2. Сичов О.С., Бородай А.О., Федьків С.В. та ін. Предиктори німих кардіоемболічних інфарктів головного мозку у хворих з персистентною формою фібриляції передсердь неклапанного походження // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 5.– С. 65–73.
3. Сычев О.С., Бородай А.А., Бородай Э.С. Немые инфаркты головного мозга: определение, клиническое значение, прогноз и взаимосвязь с фибрилляцией предсердий // Аритмология.– 2014.– № 3 (11).– С.26–37.
4. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // J. Psychosom. Res.–2002.– Vol. 52 (2).– P. 69–77.
5. Dorian P., Jung W., Newman D. et al. The impairment of health-related quality of life in patients with intermittent atrial fibrillation: implications for the assessment of investigational therapy // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 36 (4).– P. 1303–1309.
6. Ferguson G., Eliasziw M., Barr H. et al. Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Surgical Results in 1415 Patients for the North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) Collaborators // Stroke.– 1999.– Vol. 30.– P. 1751–1758.
7. Gehi A.K., Sears S., Goli N. et al. Psychopathology and symptoms of atrial fibrillation: implications for therapy // J. Cardiovasc. Electrophysiology.– 2012.– Vol. 23.– № 5.– P. 473–478.
8. Kalantarian S., Stern T.A., Mansour M., Ruskin J. Cognitive impairment associated with atrial fibrillation: a meta-analysis // Ann. Intern. Med.– 2013.– Vol. 158.– P. 338–346.
9. Koteles F., Simor P. Modern health worries, somatosensory amplification and subjective symptoms: A longitudinal study // Int. J. Behav. Med.– 2013.– Vol. 20.– P. 38–41.
10. Kupper N., Van den Broek K.C., Widdershoven J., Denollet J. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress // Front. Psychol.– 2013.– Vol. 4.– P. 1–9.
11. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. Applied linear regression models.– 4th ed. 2004.
12. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
13. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // CMAJ.– 2012.– Vol. 184 (6).– P. 329–336.
14. 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.
15. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al., for the HeartQoL Project Investigators. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2014.– Vol. 21(1).– P. 98–106.
16. Russmann H., Vingerhoets F., Ghika J. et al. Acute infarction limited to the lenticular nucleus: clinical, etiologic, and topographic features // Arch. Neurol.– 2003.– Vol. 60 (3).– P. 351–355.
17. The EuroQol Group: Euro-Qol: A new facility for measurement of health-related quality of life // Health Policy.– 1990.– Vol. 16.– P. 199–208.
18. Thompson T.S., Barksdale D.J., Sears S.F. et al. The effect of anxiety and depression on symptoms attributed to atrial fibrillation // Pacing. Clin. Electrophysiol.– 2014.– Vol. 37 (4).– P. 439–446.
19. Thrall G., Lip G.Y., Carroll D., Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation // Chest.– 2007.– Vol. 132.– P. 1259–1264.
20. Udompanich S., Lip G.Y., Apostolakis S., Lane D.A. Atrial fibrillation as a risk factor for cognitive impairment: a semi-systematic review // QJM.– 2013.– Vol. 106 (9).– P. 795–802.
21. Vincelj J., Sokol I., Jaksic O. Prevalence and clinical significance of left atrial spontaneous echo contrast detected by transesophageal echocardiography // Echocardiography.– 2002.– Vol. 19.– P. 319–324.

Поступила 29.11.2014 г.

## Якість життя, тривога, депресія і когнітивна дисфункція у хворих з фібриляцією передсердь неклапанного походження та німими інфарктами головного мозку

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

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

**Мета роботи** – проаналізувати рівень якості життя (ЯЖ), частоту виникнення тривоги, депресії і когнітивної дисфункції у хворих з персистентною формою фібриляції передсердь (ФП) і оцінити їх взаємозв'язок з клінічними, ехокардіографічними показниками та німими інфарктами головного мозку (НІМ).

**Матеріал і методи.** У проспективному зрізовому дослідженні взяв участь 101 хворий з ФП неклапанного походження без анамнезу гострого порушення мозкового кровообігу.

**Результати.** НІМ загалом виявлено в 34,7 % хворих, поверхневі НІМ – у 10,9 % випадків, базальні НІМ – у 23,8 %, а НІМ  $\geq 15$  мм у 7,9 % пацієнтів. Середній фізичний компонент HeartQol дорівнював ( $1,6 \pm 0,8$ ) бала, емоційний – ( $2,0 \pm 0,9$ ) бала, середній бал HADS за шкалою тривоги HADS становив ( $5,8 \pm 3,0$ ), а за шкалою депресії HADS – ( $4,1 \pm 3,1$ ), середній клас за EHRA, вказаний хворим самостійно, – ( $2,5 \pm 0,8$ ), середній бал за MMSE – ( $27,7 \pm 1,9$ ). У хворих з ФП часто реєстрували тривогу ( $> 7$  балів за HADS) – 22,8 %, депресію ( $> 7$  балів за HADS) – 16,8 %, низький рівень як фізичного ( $< 2$ ) – 61,4 %, так і емоційного ( $< 2$ ) – 40,6 % аспектів ЯЖ за HADS, а також когнітивні порушення (MMSE  $\leq 25$ ) у 14,6 %.

**Висновки.** У хворих з ФП часто виявляють тривожні й депресивні розлади, знижену ЯЖ і когнітивні порушення. Жіноча стать, депресія і самостійна оцінка симптомів аритмії (як помірних або виражених) були незалежно пов'язані як із фізичним, так і з загальним рівнем ЯЖ. Систолічна дисфункція ЛШ незалежно асоціювалася з фізичним компонентом HeartQol, але не із загальним рівнем ЯЖ, і не була пов'язана з тривогою і депресією. Наявність НІМ не була пов'язана з рівнем якості життя.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, якість життя, тривога, депресія, німі інфаркти головного мозку.

## Quality of life, anxiety, depression and cognitive impairment in patients with non-valvular atrial fibrillation and silent cerebral infarctions

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

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

**The aim** – to analyze quality of life (QoL), rate of anxiety, depression and cognitive dysfunction in patients with persistent atrial fibrillation (AF) and to evaluate their relationship with clinical, echocardiographic predictors and silent cerebral infarctions (SCI).

**Material and methods.** In prospective cross-sectional study we examined 101 patients with non-valvular AF without history of prior stroke.

**Results.** SCI were detected in 34.7 % of patients, superficial SCI in 10.9 % of cases, basal SCI in 23.8 % and SCI  $\geq 15$  mm in 7.9 % of patients. Mean physical HeartQol (HeartQol phys) subscale score was  $1.6 \pm 0.8$ , emotional (HeartQol em)  $2.0 \pm 0.9$ . By HADS anxiety subscale (HADS A) mean score was  $5.8 \pm 3.0$ , and mean depression (HADS D) score was  $4.1 \pm 3.1$ . The self reported EHRA score was  $2.5 \pm 0.8$ , and mean MMSE score  $27.7 \pm 1.9$ . Anxiety (HADS A  $> 7$ ) – 22.8 %, depression (HADS D  $> 7$ ) – 16.8 %, low level of both physical (HeartQol phys  $< 2$ ) – 61.4 % and emotional (HeartQol em  $< 2$ ) – 40.6 % aspects of QoL and cognitive impairment (MMSE  $\leq 25$ ) in 14.6 % were found in patients with AF.

**Conclusions.** Anxiety, depressive disorders, decreased quality of life and cognitive impairment were often found in study patients. Female gender, depression, and self-reported AF-specific symptoms severity were independent predictors of low physical and general QoL. Low left ventricular systolic function was an independent predictor of physical QoL, but was not associated with general QoL and emotional disturbances in the study patients.

**Key words:** atrial fibrillation, quality of life, anxiety, depression, silent cerebral infarction.

# Взаємозв'язок тону́су та об'єму заповнення центральних вен у хворих на есенціальну гіпертензію II стадії з різним циркадним ритмом артеріального тиску

І.А. Плеш, Л.І. Гайдич

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *вени, есенціальна гіпертензія, діагностика*

Проблема діагностики різних форм перебігу есенціальної гіпертензії (ЕГ) залишається актуальною. Визначення провідних механізмів її становлення та прогресування дозволяє застосовувати патогенетично обґрунтоване та персоналізоване лікування цієї поширеної групи хворих [1, 3, 9, 15, 17, 18].

У більшості наукових праць, присвячених вказаній проблемі, значну увагу зосереджено на виявленні функціональної та морфологічної структури серця й артеріальних судин. На сьогодні недостатньо уваги приділяють важливим компонентам циркуляторної системи – центральним венозним судинам та мікроциркуляції у хворих на ЕГ [2, 5, 10, 18]. Мало відомостей про можливе поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) з венозною гіпертензією. Наприкінці 1990-х рр. сформульовано концепцію патогенезу АГ, що полягає у первинності функціональних змін венозного русла [11]. Спазм артеріол і зростання загального периферичного опору судин розглядають як вторинний адаптаційний механізм, здатний оберігати від надмірного перевантаження об'ємом кінцеву ланку системи кровоплину і, можливо, мале коло кровоплину, що має обмежені можливості до депонування крові [12]. Недостатньо вивчено вплив високоактивних антигіпертензивних засобів на венозну та мікроциркуляторну ланку кровоплину, характер динамічного перерозподілу об'єму циркуляційної крові (ОЦК) серед артеріальних, мікроциркуляторних та венозних судин. Проте такі дослідження мають перспективу для досягнення бажаних

результатів лікування, дозволяють більш диференційовано застосовувати антигіпертензивні препарати, уникати резистентності в лікуванні, уповільнювати прогресування АГ, продовжувати якісне життя.

Мета роботи – поліпшити діагностику окремих форм перебігу есенціальної гіпертензії II стадії на підставі комплексного вивчення тону́су центральних венозних судин, смакової чутливості до кухонної солі, окремих аспектів водно-сольового обміну залежно від характеру добового ритму артеріального тиску.

## Матеріал і методи

Обстежено 84 хворих на ЕГ II стадії за класифікацією ВООЗ 2010 р. – 52 чоловіки та 32 жінки віком у середньому ( $52,30 \pm 2,37$ ) року. Хворі перебували на стаціонарному лікуванні. Обстеження проводили на 2-гу добу після госпіталізації. Крім загальноклінічних обстежень, виконували добове моніторування артеріального тиску (АТ) на апаратному комплексі АВРЕ-02 («Сольвейг», Україна) з відповідним програмним забезпеченням. Венозний тонус визначали за даними центрального венозного тиску (ЦВТ) з використанням апарата Вальдмана у власній модифікації [6]. Тонус артеріовенозної рівноваги оцінювали за допомогою ангіотензіотонореографії за власною методикою [4], яка базується на об'ємно-імпедансній залежності тканин передпліччя у відповідь на повільну компресію – декомпресію плеча. Визначали тиск замикання вен

(ТЗВ) і артерій (ТЗА) та їх відмикання (відповідно ТВА, ТВВ). Усім хворим з метою вивчення окремих ланок водно-натрієвого обміну визначали поріг смакової чутливості до кухонної солі (ПСЧКС) за методикою R.G. Henkin [16], концентрацію іонів  $\text{Na}^+$  у сироватці крові та в сечі колориметричним методом. Оцінювали діурез та розраховували добову екскрецію іонів натрію.

У дослідження не залучали пацієнтів з ЕГ I та III стадії та із супутньою патологією: цукровим діабетом, метаболічним синдромом, хронічною хворобою нирок, захворюваннями бронхолегеневого апарату, клапанними вадами серця, серцевою недостатністю IIБ–III стадії, ревматологічною патологією, онкологічними та інфекційними захворюваннями, пацієнтів із психічними розладами, осіб у період вагітності та лактації, пацієнтів із гострими запальними процесами будь-якої етіології, хворобами вен кінцівок та легеневою гіпертензією, іншими некомпенсованими захворюваннями або станами, здатними вплинути на результати дослідження.

При виконанні роботи керувалися загальноприйнятими світовими та вітчизняними нормативно-правовими директивними документами: основними стандартами GCP (Good Clinical Practice, 1996), Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.); Гельсінською декларацією світової медичної асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2004); Міжнародними рекомендаціями щодо етики біомедичних досліджень; наказами МОЗ України за № 281 від 01.11.2000 р., № 66 від 13.02.2006 р. та № 142 від 22.03.2007 р.

## Результати та їх обговорення

За величиною добового індексу (ДІ) хворих розподілили на групи: з ДІ 10–20 % (dipper) – 32 (38,1 %) пацієнти, з ДІ 0–10 % (non-dipper) – 44 (52,4 %) та з від'ємним ДІ –10–0 % (night-peacker) – 8 (9,5 %). У більшості хворих циркадна структура АТ відповідала низькому ДІ, що підтверджувало стабільну стадію ЕГ і стабілізацію АТ на високому рівні впродовж доби.

Середньодобовий рівень систолічного АТ за даними добового моніторингу становив (140,10±1,91) мм рт. ст. у групі з добовим профілем АТ dipper, (143,53±2,13) мм рт. ст. – у групі non-dipper та (144,14±2,19) мм рт. ст. – у групі

Таблиця 1

Результати компресійно-декомпресійної проби у хворих на ЕГ II стадії залежно від величини добового індексу

Показник	Величина показника (M±m) в групах		
	dipper (n=30)	non-dipper (n=41)	night-peacker (n=8)
ТЗВ, мм рт. ст.	12,2±1,3	20,3±1,7*	21,4±1,5*
ТЗА, мм рт. ст.	140,8±3,4	142,9±4,2	144,4±4,6
ТВА, мм рт. ст.	142,1±3,6	131,3±4,8	138,9±4,7
ТВВ, мм рт. ст.	49,2±2,7	43,6±2,2	42,1±1,4*

**Примітка.** \* – різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів групи dipper ( $P<0,05$ ). Те саме в табл. 2.

night-peacker; середньодобовий рівень діастолічного АТ – відповідно (79,21±1,34), (80,84±1,37) та (80,07±1,48) мм рт. ст.

Порівнюючи їх з даними випадкового «палатного» визначення АТ у 1-шу добу госпіталізації хворих, встановили певну залежність, що підтверджує пришвидшення стабілізації АТ на вищому рівні у хворих з добовим профілем АТ non-dipper та night-peacker.

Суттєва додаткова інформація для встановлення форми перебігу АГ та вибору лікувальної тактики можлива за умови аналізу функціонального стану венозних та артеріальних судин – визначення у них тисків артеріовенозного співвідношення. Для цього в обстежених вивчали ЦВТ та визначали тиски замикавання та відмикання артерій і вен у відповідь на компресійно-декомпресійну пробу на плечі (табл. 1).

Виявлено прогресивне і достовірне зростання ТЗВ у хворих з добовим профілем АТ non-dipper та night-peacker порівняно з таким у групі dipper.

У результаті кореляційного аналізу показників ЦВТ та ТЗВ зареєстровано високий та середній ступінь кореляційного зв'язку: у групі dipper –  $r=0,48$  ( $P<0,05$ ), у групі non-dipper –  $r=0,65$  ( $P<0,05$ ), у групі night-peacker –  $r=0,58$  ( $P<0,05$ ).

Отже, за умови стабілізації та прогресування ЕГ у значної частини хворих з низьким ДІ зростає тонус магістральних венозних судин. Отримані нами дані подібні до результатів інших дослідників [10, 14, 18].

За рівнем ТЗА та ТВА групи обстежених достовірно не відрізнялися. Дещо вищий рівень ТЗА та ТВА реєстрували у хворих з низьким ДІ – профілем non-dipper. Подібна тенденція до зниження тисків на відмикання виявлена і на магістральних венах, що підтверджує положення про підвищений тонус центральних вен.



Таблиця 2

Показники водно-натрієвого обміну у хворих на ЕГ II стадії залежно від добового індексу

Показник	Величина показника (M±m) в групах		
	dipper (n=32)	non-dipper (n=44)	night-peacker (n=8)
Концентрація Na <sup>+</sup> в сироватці, ммоль/л	142,30±0,38	143,70±0,21	143,90±0,34*
Добовий діурез, мл	1582±176	1333±162	1358±173
Екскреція Na <sup>+</sup> на добу, ммоль	157,72±8,01	179,58±6,45*	190,92±5,86*
ПСЧКС, % розчину NaCl	0,29±0,05	0,34±0,07	0,51±0,08*

Відомо, що при високому тонусі артерій, який спостерігається у хворих на ЕГ II стадії, частина ОЦК, імовірно, переходить до мікроциркуляторного та венозного русла. Для з'ясування діапазону цих змін визначали маркери ОЦК за даними окремих компонентів водно-сольового обміну. Відомо, що концентрація Na<sup>+</sup> у біологічних рідинах прямо пов'язана з об'ємом води. З цією метою визначено концентрацію іонів натрію у сироватці крові та в добовій сечі обстежених хворих (табл. 2).

Привертають увагу відносно стабільні концентрації Na<sup>+</sup> в сироватці крові хворих, які не виходять за рамки нормальних показників, але мають тенденцію до зростання у хворих з низьким ДІ. Порівнюючи концентрації Na<sup>+</sup> в сечі та, особливо, показники його добової екскреції, виявили достовірне зростання їх у хворих груп non-dipper та night-peacker порівняно з dipper, незважаючи на тенденцію до зниження добового діурезу. У цих же хворих ПСЧКС суттєво відрізнявся і наростав у зворотній залежності до ДІ.

Отже, в обстежених нами 69 % хворих зі стабільно високим за добу рівнем АТ та з переважанням нічного рівня АТ над денним високий та підвищений рівень ЦВТ, ймовірно, зумовлений суттєвим сольовим та водним навантаженням за рахунок високого порогу смакової чутливості до кухонної солі, особливим режимом функціональної активності нирок з виявами «гіперфільтрації», «уникненням» від перевантаження натрієм [7, 8, 13, 14]. Ефективність зазначених механізмів знижується з прогресуванням хвороби.

За даними ВООЗ, добова норма споживання кухонної солі у здорових людей становить близько 6 г. Відомо, що близько 90 % добового харчового навантаження кухонною сіллю екскретується нирками. Отже, хворі з добовим профілем АТ non-dipper та night-peacker споживають достовірно вищу кількість кухонної солі, що створює умови для формування у них особливих («сільзалежних») варіантів ЕГ та обґрунтовує поряд з основними антигіпертензивними препаратами застосування натрійгідролітичних засобів.

## Висновки

1. За даними добового моніторингу артеріального тиску серед загальної групи пацієнтів з есенціальною гіпертензією II стадії переважають хворі з низьким та від'ємним добовим індексом артеріального тиску (non-dipper – 52,4 % і night-peacker – 9,5 %).

2. За даними комплексної оцінки судинної гемодинаміки встановлено, що у групах хворих зі стабільно високим артеріальним тиском упродовж доби (non-dipper та night-peacker) у більшості хворих (69 %) артеріальна гіпертензія поєднана з венозною гіпертензією.

3. У хворих з циркадною структурою артеріального тиску non-dipper та night-peacker артеріовенозна гіпертензія значною мірою зумовлена гіперволемічним варіантом перебігу захворювання.

## Література

- Бобришев К.А. Стан центральної гемодинаміки за різних солерективних форм есенціальної артеріальної гіпертензії // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 4. – С. 52–55.
- Васильев А.П., Стрельцова Н.Н., Секисова М.А. Характер изменения микроциркуляции у больных гипертонической болезнью в период повышения артериального давления // Терапевт. архив. – 2013. – № 9. – С. 46–51.
- Національна стратегія профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні / За ред. Р.В. Богатирьової та В.М. Коваленка. – К.: Моріон, 2012. – 120 с.
- Плеш І.А., Владковський І.К., Ковальчук П.Є. Пристрій для імпульсної ангіотензіонографії. Патент України № 99073959. Опубл. 15.03.2001 р., бюл. № 2.
- Плеш І.А., Борейко Л.Д., Гайдич Л.И. и др. Новые диагностические возможности изучения тонуса артериальных и венозных сосудов у больных эссенциальной гипертонией // X Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» 19–21 марта 2014 г. – М., 2014. – С. 27.
- Плеш І.А., Коновчук В.М., Гайдуков В.А. та ін. Посвідчення на раціоналізаторську пропозицію № 42/03 Модифікація обладнання (штативу) для визначення рівня центрального венозного тиску. – 21.04.2003 р.
- Поселюгина О.Б., Аль Гальбан Нахед, Поселюгина Е.Б. и др. Профилактика артериальной гипертонии в свете уменьшения потребления поваренной соли // X Всероссийский конгресс «Артериальная гипертония как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний» 19–21 марта 2014 г. – М., 2014. – С. 11.
- Потешкина Н.Г. Потребление соли, артериальная гипер-

тензия и риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Часть II // Рос. кардиол. журн.– 2011.– № 5 (91).– С. 93–102.

9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії: посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії – 5-те вид. – К.: ПП ВМБ, 2011.– 80 с.

10. Туев А.В., Хлынова О.В., Щекотав В.В. Варианты венозной дисфункции у больных гипертонической болезнью с различными гемодинамическими вариантами заболевания // Терапевт. архив.– 2003.– № 12.– С. 36–39.

11. Устинова С.Е., Еренкова Е.А., Беккер А.А. Состояние венозной гемодинамики при артериальной гипертонии // Кардиология.– 1976.– № 11.– С. 53–56.

12. Чеберев Н.С. Фомина Г.Б., Недугова Н.П. Особенности периферического кровообращения и тканевого метаболизма у больных с функциональной венозной гипертонией и различными формами артериальной гипертонии // Кардиология.– 1990.– № 7.– С. 23.

13. Bobrie G., Chatellier G., Genes N. et al. Cardiovascular prognosis of «masked hypertension» detected by blood pressure

self-measurement in elderly treated hypertensive patients // J. Am. Med. Assoc.– 2004.– Vol. 291.– P. 1342–1349.

14. Cook N.R. Long term effects of dietary salt reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP) // British. Medical. J.– 2007.– P. 1126.

15. Fagard R.H., Van Den Broeke C., De Cort P. Prognostic significance of blood pressure measured in the office, at home and during ambulatory monitoring in older patients in general practice // J. Hum. Hypertens.– 2005.– N 19.– P. 801–807.

16. Henkin R.G., Jill J.R., Barter F.C. Studies on taste thresholds in normal man and patients with adrenal cortical insufficiency – the role of adrenal cortical steroids and serum sodium concentration // J. Clin. Investig.– 1963.– N 43.– P. 727–735.

17. Sega R., Facchetti R., Bombelli M. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study // Circulation.– 2005.– Vol. 111.– P. 1777–1783.

18. Wenzel R.R., Wenzel M.Q. Hypertonic 2012: was ist neu? // J. Hypertonie.– 2012.– Vol. 17 (1).– P. 11–13.

Надійшла 23.06.2014 р.

## Взаимосвязь тонуса и объема заполнения центральных вен у больных с эссенциальной гипертонией II стадии с разным циркадным ритмом артериального давления

И.А. Плеш, Л.И. Гайдич

*Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы*

**Цель работы** – улучшить диагностику отдельных форм течения эссенциальной гипертонии (ЭГ) II стадии на основании комплексного изучения тонуса центральных венозных сосудов, вкусовой чувствительности к поваренной соли, отдельных аспектов водно-солевого обмена в зависимости от характера суточного ритма артериального давления (АД).

**Материал и методы.** У 84 больных с ЭГ II стадии с циркадной структурой АД dipper, non-dipper и night-picker изучали тонус венозных сосудов по данным центрального венозного давления (ЦВД) и компрессионно-декомпрессионной пробы на предплечье по авторской методике, порог вкусовой чувствительности к поваренной соли (ПСЧКС), концентрацию  $\text{Na}^+$  в сыворотке крови и суточную экскрецию  $\text{Na}^+$  с мочой.

**Результаты.** По данным суточного мониторирования АД установлено, что среди обследованных преобладают больные с низким суточным индексом АД (non-dipper и night-picker) – соответственно 52,4 и 9,5 % пациентов. В этих группах у большинства больных АГ сочетается с венозной гипертонией.

**Выводы.** Увеличение ПСЧКС и уровня суточной экскреции  $\text{Na}^+$  при умеренном снижении суточного диуреза у больных с циркадной структурой АД non-dipper и night-picker показывает, что артериовенозная гипертония у них обусловлена гипертоническим вариантом течения заболевания.

**Ключевые слова:** вены, эссенциальная гипертония, диагностика.

## Interrelation between tone and filling volume of central veins in patients with essential hypertension stage II and different structure of blood pressure circadian rhythm

I.A. Plesh, L.I. Haydich

*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

**The aim** – to improve the diagnosis of some forms of essential hypertension (EH) II stage based on study of the central venous tone, salt taste sensitivity, water and electrolyte exchange depending on circadian rhythm of blood pressure (BP).

**Material and methods.** We studied the tone of venous vessels by data of central venous pressure (CVP) and compression-decompression test on forearm using original methods, the threshold of a taste sensitivity to a salt (TSS), serum sodium concentration and daily sodium urine excretion in 84 patients with EH stage II and circadian structure of arterial pressure «D» – dipper, «ND» – non dipper and «NP» – night peaker.

**Results.** According to the data of daily blood pressure monitoring, among all examined patients predominated persons with the low daily index – ND and NP, that was 52.4 % and 9.5 % respectively. In these groups arterial hypertension in most patients was associated with venous hypertension. Increase of TSS and urine sodium excretion indicate that arterial and venous hypertension is caused by hypervolumic type of the disease.

**Conclusions.** Increase of the threshold of TSS and daily sodium urine excretion associated with moderate decrease of the daily diuresis in patients with non-dipper and night peaker circadian structure of blood pressure show that arteriovenous hypertension is caused by hypervolemic course of the disease.

**Key words:** veins, essential hypertension, diagnosis.

# Поліморфізм $T^{-786} \rightarrow C$ гена ендотеліальної NO-синтази в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю залежно від наявності інсулінорезистентності

Л.Г. Воронков<sup>1</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>2</sup>, М.Р. Ільницька<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, поліморфізм  $T^{-786} \rightarrow C$  гена ендотеліальної NO-синтази, інсулінорезистентність

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається актуальною проблемою кардіології, оскільки вона і сьогодні зумовлює високий рівень смертності та частоти госпіталізації пацієнтів, істотне зниження якості їх життя та значні фінансові витрати держави й суспільства в цілому [3]. Незважаючи на застосування сучасних медикаментозних засобів лікування, ефективність впливу яких на клінічний перебіг синдрому ХСН доведена у великих рандомізованих дослідженнях (CIBIS-II, MERIT-HF, COPERNICUS, SOLVD, EMPHASIS-HF та ін.), тривалість життя пацієнтів із ХСН та систолічною дисфункцією лівого шлуночка (СДЛШ) залишається обмеженою. Тому пошук чинників, які впливають на перебіг ХСН, вбачається актуальним. З огляду на це все більший інтерес дослідників викликає феномен інсулінорезистентності (ІР) [12, 16]. Показано, що ІР асоціюється з гіршою виживаністю [18, 26], а також із гіршим станом потокозалежної вазодилаторної відповіді в таких хворих [15, 19, 21].

Одним із чинників розвитку ІР є зниження адаптативних можливостей периферичного кровообігу, зокрема ендотеліязалежного компонента регуляції кровотоку [8, 25, 30]. Продемонстровано, що в реалізації ендотеліязалежної вазодилаторної відповіді відіграє роль генетичний поліморфізм, зокрема поліморфізм  $T^{-786} \rightarrow C$  гена ендотеліальної NO-синтази (eNOS) [4, 10, 13, 29].

Мета дослідження – оцінити поліморфні варіанти  $T^{-786} \rightarrow C$  гена ендотеліальної NO-синтази залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів із хронічною систолічною серцевою недостатністю.

## Матеріал і методи

У дослідження залучено 107 хворих на ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA з фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ)  $\leq 40\%$  на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) або дилатаційної кардіоміопатії (ДКМП), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

У дослідження не вводили пацієнтів з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 6 міс, набутими та природженими вадами серця, запальними і рестриктивними ураженнями серця, онкологічними та хронічними інфекційними захворюваннями, ендокринними захворюваннями (зокрема порушенням толерантності до глюкози та глюкози натще, цукровим діабетом 2-го типу, гіпер- та гіпотиреозом), хронічною хворобою нирок з рівнем креатиніну  $> 200$  мкмоль/л, хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV стадії.

Діагноз основного захворювання встановлювали на підставі загальноклінічного обстежен-

ня і спеціальних лабораторних та інструментальних методів. ХСН діагностували згідно з чинними рекомендаціями Асоціації кардіологів України з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності в дорослих (2012) [2]. Усім хворим проводили ехокардіографічне дослідження в М- та В- режимах, зокрема тканинну доплерографію із застосуванням загальноприйнятих методів на апараті Medison SonoAce 9900 (Samsung Medison, Республіка Корея) відповідно до рекомендацій робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії (2013) [1]. Функцію ендотелію плечової артерії досліджували методом доплерографії з пробою з реактивною гіперемією у режимі триплексного ультразвукового сканування на апараті Siemens Sonoline Omnia (Німеччина) за загальноприйнятою методикою [14]. Рівень інсуліну визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням тест-системи DRG-Instruments (Німеччина). Стан чутливості до інсуліну оцінювали з використанням розрахункового індексу НОМА за формулою D. Matthews та співавторів (1985) [24]:

$$\text{НОМА} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)}}{22,5}$$

Критерієм ІР вважали величину індексу НОМА  $\geq 2,77$  згідно з чинними національними рекомендаціями [9]. Для визначення вмісту цитокінів (фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкіну-6) у сироватці крові використовували імуноферментні тест-системи фірми ТОВ «Протеїновий контур» (Росія). Біохімічний аналіз периферійної крові виконували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора «А-25» (Biosystems, Іспанія).

Молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму  $T^{-786} \rightarrow C$  за геном eNOS проводили на базі кафедри медичної та лабораторної генетики Національної медичної академії післядипломної

освіти ім. П.Л. Шупика. Для генотипування венозну кров набирали в стерильних умовах в моновети об'ємом 2,7 мл із калієвою сіллю етилендіамінтетраоцтової кислоти як антикоагулянта (Sarstedt, Німеччина), заморожували та зберігали при  $t -20^{\circ}\text{C}$ . Із зразків периферійної крові виділяли геномну ДНК за допомогою комерційного набору «ДНК-сорб-В» (відповідно до інструкції, наданої виробником). Методом алель-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) визначали поліморфні варіанти  $T^{-786} \rightarrow C$  гена eNOS за модифікованими методиками [29]. Для цього ампліфікували ділянку промотора гена eNOS за допомогою пари специфічних праймерів (Metabion, Німеччина). Для ампліфікації брали 3 мкл ДНК та додавали до суміші, що містить 12,5 мкл Dream Taq Green PCR робочого розчину, по 20 пмоль праймера 1 та 2, об'єм доводили до 25 мкл деіонізованою водою. ПЛР проводили в термоциклері FlexCycler BU (Analytik Jena, Німеччина). Ампліфікація фрагментів складалася із 30 циклів: денатурація –  $94^{\circ}\text{C}$  (30 с), відпал праймерів –  $58^{\circ}\text{C}$  (30 с) та елонгація –  $72^{\circ}\text{C}$  (20 с). Стан ампліфікаційних фрагментів аналізували за допомогою горизонтального електрофорезу в 2,5 % агарозному гелі протягом 40 хв. Візуалізацію отриманих результатів проводили за допомогою транслюмінатора («Біоком», Росія). Наявність ампліфікаційних фрагментів з молекулярною масою 387 та 250 пар нуклеотидів (п. н.) відповідала генотипу ТТ, з молекулярною масою 387 п. н., 250 п. н. та 176 п. н. – генотип ТС, з молекулярною масою 387 п. н. та 176 п. н. – генотипу СС за геном eNOS (рисунки).

Вихідне обстеження проводили після першого етапу лікування (1–2 тиж), спрямованого на усунення клінічних ознак декомпенсації. На момент залучення в дослідження пацієнти отримували стандартну фармакотерапію згідно з чинними рекомендаціями [2].

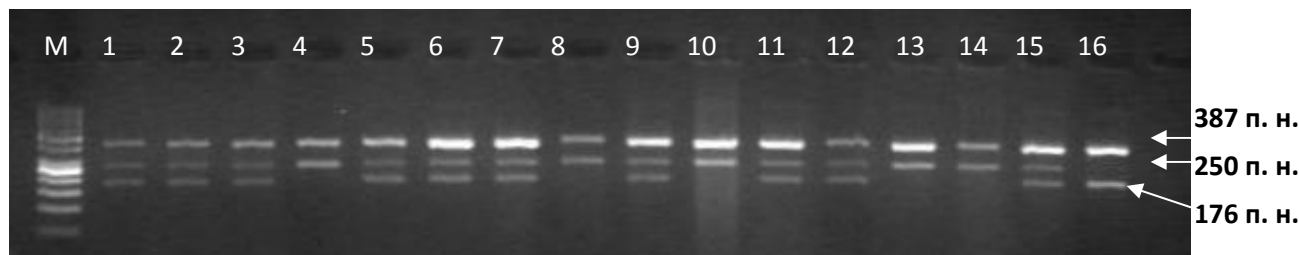


Рисунок. Електрофореграма фрагментів ДНК гена eNOS ( $T^{-786} \rightarrow C$ ) у 2 % агарозному гелі. Зразки 1–3, 5–9, 11, 12, 15 – генотип ТТ, зразки 4, 8, 10, 13, 14 – генотип ТТ, зразок 16 – генотип СС, М – маркер молекулярної маси.

Дані опрацьовували за допомогою електронних таблиць Excel 2000 та пакета програм SPSS Statistics 13.0. Для аналізу даних використовували методи описової статистики (для кількісних параметрів –  $n$ , середнє арифметичне, медіана, стандартне відхилення, мінімум та максимум, нижній та верхній квантилі; для категоріальних параметрів – частота та частка у відсотках). З метою порівняння підгруп за категоріальними змінними використовували точний критерій Фішера. Для порівняння груп за кількісними параметрами використовували критерій Стюдента для незалежних змінних або критерій Манна – Уїтні залежно від нормальності розподілу даних, що порівнювалися. У разі нормального розподілу даних наводили середні арифметичні значення і стандартні відхилення, при ненормальному розподілі – медіану, нижній та верхній квантилі ( $Me$  ( $Q_1$ ;  $Q_4$ )). Нормальність розподілу даних перевіряли за допомогою критерію Шапіро – Вілка. Рівнем значущості для критерію Шапіро – Вілка вважали 0,01, а для інших критеріїв – 0,05 [11].

## Результати та їх обговорення

IP реєстрували у 45 (42 %) пацієнтів з ХСН та СДЛШ. Середній вік хворих без IP становив ( $60,03 \pm 11,3$ ) року, з IP – ( $58,11 \pm 11,23$ ) року; серед обстежених було 94 (87,85 %) чоловіки та 13 (12,14 %) жінок. У дослідженні переважали хворі з ІХС (84 (78,5 %)), у тому числі в поєднанні з гіпертонічною хворобою (75 (70,0 %)) та з перенесеним у минулому інфарктом міокарда (30 (28,0 %)), з ДКМП було 23 (21,5 %) пацієнти. Постійну форму фібриляції передсердь спостерігали в 60 (56,0 %) обстежених, у 47 (43,9 %) хворих зберігався синусовий ритм. У 43 (40,2 %) пацієнтів відзначено II ФК за NYHA, у 64 (59,8 %) – III–IV ФК за NYHA. Індекс НОМА у хворих з IP становив 3,58 (2,96; 5,74) (значення подано у вигляді  $Me$  ( $Q_1$ ;  $Q_4$ )) порівняно з 1,85 (0,95; 2,31) у хворих без IP ( $P < 0,001$ ). Близько третини осіб (33 зі 107) мали значення індексу НОМА від 3,0 і більше. Пацієнти з IP мали достовірно вищі рівні глюкози натще ( $(5,39 \pm 0,59)$  проти  $(4,98 \pm 0,62)$  ммоль/л;  $P = 0,001$ ). Рівень інсуліну також був суттєво вищим ( $15,34$  ( $12,97$ ;  $24,27$ ) мкОд/мл), ніж у хворих без IP ( $7,87$  ( $4,87$ ;  $10,39$ ) мкОд/мл;  $P < 0,001$ ). За співвідношенням статей, етіологічним чинником ХСН, перенесеним інфарктом міокарда, частотою пацієнтів з постійною/персис-

Таблиця 1

Основні клініко-демографічні та інструментальні показники у пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Величина та частота виявлення показника у групах	
	НОМА < 2,77 (n=62)	НОМА $\geq$ 2,77 (n=45)
Чоловіки, n (%)	54 (87,1 %)	40 (88,49 %)
ІХС, n (%)	49 (79,0 %)	35 (77,8 %)
Гіпертонічна хвороба, n (%)	43 (69,4 %)	32 (71,1 %)
Інфаркт міокарда, n (%)	17 (27,4 %)	13 (28,9 %)
ДКМП, n (%)	13 (21,0 %)	10 (22,2 %)
Фібриляція передсердь, n (%)	33 (53,2 %)	27 (60,0 %)
ФК за NYHA, n (%)		
II	25 (40,3 %)	18 (40,0 %)
III–IV	37 (59,7 %)	27 (60,0 %)
Вік, років, $M \pm SD$	$60,03 \pm 11,30$	$58,11 \pm 11,23$
Індекс маси тіла, $kg/m^2$ , $M \pm SD$	$29,30 \pm 5,93$	$29,89 \pm 5,02$
САТ, мм рт. ст., $Me$ ( $Q_1$ ; $Q_4$ )	117,5 (108,75; 121,25)	115,0 (110; 120)
ФВ ЛШ, %, $M \pm SD$	$27,56 \pm 7,94$	$27,51 \pm 8,45$
ШКФ, мл/(хв · $1,73 m^2$ ), $M \pm SD$	$65,35 \pm 13,42$	$64,27 \pm 13,81$

**Примітка.** Усі відмінності між групами статистично не значущі ( $P > 0,05$ ). САТ – систолічний артеріальний тиск; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

тентною фібриляцією передсердь, розподілом за ФК за NYHA групи достовірно не розрізнялися (табл. 1). Також не виявлено достовірних відмінностей за середнім віком, індексом маси тіла, рівнем САТ, ФВ ЛШ, а також розрахованими величинами ШКФ.

Водночас у пацієнтів з IP спостерігали достовірно гіршу потокозалежну вазодилаторну відповідь плечової артерії порівняно з хворими без IP – відповідно 5,40 (4,63; 7,95) та 7,99 (5,21; 11,50) %;  $P = 0,033$  [5].

Серед 104 обстежених із ХСН та СДЛШ (три пацієнти відмовилися від генетичного обстеження з релігійних міркувань) генотип ТТ поліморфізму промотора  $T^{-786} \rightarrow C$  гена eNOS відзначено у 43,2 % осіб з IP, 31,7 % – без IP; гетерозигот ТС було відповідно 45,5 та 55,0 %; так званий рідкісний генотип СС реєстрували в групах з майже однаковою частотою. Відмінностей за частотою виявлення різних поліморфних варіантів  $T^{-786} \rightarrow C$  гена eNOS між групами хворих з IP та без IP не виявлено (табл. 2).

Про самостійну роль ендотелію в регуляції судинного тонуусу було відомо з 1980 р., коли

Таблиця 2

Поліморфні варіанти  $T^{-786} \rightarrow C$  гена ендотеліальної NO-синтази у пацієнтів з ХСН залежно від наявності інсулінорезистентності

Показник	Частота виявлення показника у групах	
	НОМА < 2,77 (n=60)	НОМА ≥ 2,77 (n=44)
ТТ	19 (31,7 %)	19 (43,2 %)
ТС	33 (55,0 %)	20 (45,5 %)
СС	8 (13,3 %)	5 (11,4 %)

**Примітка.** Усі відмінності між групами статистично не значущі ( $P > 0,05$ ).

R. Furchgott та J. Zawadzki виявили здатність ізольованої артерії до самостійної зміни м'язового тону у відповідь на ацетилхолін без участі центральних механізмів. Головну роль при цьому відводили ендотеліальним клітинам [20]. Оксид азоту (NO) бере активну участь у регуляції судинного тону та кровотоку (зокрема базального), системної та регіональної гемодинаміки. Відомо, що судини дрібного та середнього діаметра синтезують більшу кількість NO, ніж судини великого діаметра [28]. За рахунок цього NO регулює периферичний опір, артеріальний тиск та розподіл кровотоку в кровоносній системі [23]. Щодо системної вазоконстрикції, яка є характерною для ХСН, NO, як ендогенний вазодилатор, виконує контррегуляторну роль.

Показано, що наявність алеля С гена eNOS  $T^{-786} \rightarrow C$  у промоторі пов'язана з феноменом IP у пацієнтів як з цукровим діабетом 2-го типу, так і без нього [29]. У цьому дослідженні особи з генотипом СС мали вищий системний артеріальний тиск, вищі рівні глюкози та інсуліну в плазмі крові та вищий індекс НОМА, ніж хворі з генотипом ТТ; за даними мультиваріантної логістичної регресії, предикторами IP були наявність артеріальної гіпертензії та генотип. Зокрема генотип СС підвищував ризик IP у 4,5 разу [29].

Згідно з отриманими нами даними, в обстеженої когорти пацієнтів із систолічною ХСН генетичний поліморфізм  $T^{-786} \rightarrow C$  гена eNOS у промоторі не був чинником, асоційованим з наявністю IP. Ймовірно, що в значному погіршенні потокозалежної вазодилаторної відповіді, яку спостерігали саме в пацієнтів з IP, більшу роль відігравали інші чинники, зокрема вищий рівень системного запалення, виявлений у таких хворих. Зокрема, рівень ФНП- $\alpha$  у хворих на ХСН з IP виявився достовірно вищим, ніж у пацієнтів без IP (відповідно 3,4 (1,35; 19,25) та 2,8 (0,82; 5,38) пг/мл;  $P=0,041$ ) [7]. Рівень інтерлейкіну-6 плазми крові в

осіб з ХСН та IP теж мав тенденцію до підвищення (5,03 (2,25; 9,82) пг/мл) порівняно з таким у хворих на ХСН без IP (2,99 (1,55; 9,23) пг/мл) [7]. На гірший стан потокозалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії у пацієнтів з IP міг, ймовірно, також вплинути і вищий рівень оксидантного стресу [22], маркером якого є рівень сечової кислоти в сироватці крові [17, 27]. У пацієнтів із ХСН та IP виявився достовірно вищий ( $P=0,003$ ) рівень сечової кислоти ((549,37±155,23) мкмоль/л) порівняно з таким у хворих на ХСН без IP ((463,55±131,15) мкмоль/л) [7]. Це підтверджують і результати кластерного аналізу, за даними якого головними предикторами IP були рівень ФНП- $\alpha$  (відношення шансів (ВШ) 3,9; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,257–12,102) та рівень сечової кислоти в сироватці крові (ВШ 3,2; 95 % ДІ 1,276–8,027) [6].

Отже, феномен IP при ХСН асоційований з гіршим станом вазодилаторної функції ендотелію. Водночас, отримані нами дані свідчать, що в пацієнтів з ХСН та IP на функцію ендотелію можуть впливати такі чинники, як ступінь вираження системного оксидантного стресу та рівень прозапальних цитокінів, а роль поліморфізму  $T^{-786} \rightarrow C$  гена eNOS у промоторі вимагає подальшого з'ясування. Обмеження цього дослідження – відносно невелика абсолютна кількість пацієнтів, які є носіями рідкісного, потенційно несприятливого щодо експресії eNOS генотипу СС, що могло вплинути на оцінку його ролі при IP.

## Висновки

1. У 42 % пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка спостерігається інсулінорезистентність.
2. Серед обстежених пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка частота генотипів ТТ, ТС, СС  $T^{-786} \rightarrow C$  гена ендотеліальної NO-синтази достовірно не відрізнялася у групах з інсулінорезистентністю та без неї.
3. Гірший стан потокозалежної вазодилаторної відповіді плечової артерії в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та інсулінорезистентністю порівняно з хворими без інсулінорезистентності асоціювався з вищими рівнями фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та сечової кислоти сироватки крові.

## Література

1. Асоціація кардіологів України, Всеукраїнська асоціація фахівців з ехокардіографії. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики (2013) // <http://www.webcardio.org/Data/Sites/1/lecture/rekomendacii-colichestva.pdf>.
2. Асоціація кардіологів України, Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012) // <http://strazhesko.org.ua/upload/2014/02/20/skor-variantrekomen-daciy-2012.pdf>.
3. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012.– № 1.– С. 8–13.
4. Воронков Л.Г., Горovenko Н.Г., Мазур І.Д. та ін. Поліморфні варіанти T(–786)C і G894T гена ендотеліальної NO-синтази та стан вазодилатаційної функції ендотелію у хворих із хронічною серцевою недостатністю // Серце і судини.– 2012.– № 4.– С. 43–51.
5. Воронков Л.Г., Ильницкая М.Р., Рей Е.С., Шкурат И.А. Магистральный периферический кровоток и потокзависимая вазодилатация у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия феномена инсулинорезистентности // Кардиология в Беларуси.– 2014.– № 5 (36).– С. 31–39.
6. Воронков Л.Г., Ильницкая М.Р., Бабич П.М., Мхітарян Л.С. Предиктори інсулінорезистентності у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. мед. часопис.– 2014.– № 5 (103).– С. 134–138.
7. Воронков Л.Г., Ильницкая М.Р., Гавриленко Т.І. та ін. Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактора некрозу пухлини- $\alpha$  та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 5.– С. 80–87.
8. Воронков Л.Г., Шкурат І.А., Бесага Є.М. Ендотелійзалежна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 6 – С. 86–90.
9. Мітченко О.І., Корпачев В.В. Робоча група з проблем метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань. Українська асоціація кардіологів, Українська асоціація ендокринологів. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: Методичні рекомендації.– К., 2009.– 42 с.
10. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Досенко В.Е. и др. Распространенность, патогенетическое и прогностическое значение полиморфизма промотора гена эндотелиальной NO-синтазы у больных с острым коронарным синдромом // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 20–26.
11. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине / Пер. с англ. В. Леонова.– М.: Гэотар-Мед, 2003.– 144 с.
12. Banerjee D., Biggs M., Mercer L. et al. Insulin resistance and risk of incident heart failure. Cardiovascular health study // Circ. Heart Fail.– 2013.– Vol. 6(3).– P. 364–370.
13. Casas J.P., Cavalleri G.L., Bautista L.E. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review // Am. J. Epidemiol.– 2006.– Vol. 164 (10).– P. 921–935.
14. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340.– P. 1111–1115.
15. Cersosimo E., De Fronzo R. Insulin resistance and endothelial dysfunction: the road map to cardiovascular diseases // Diabetes Metab. Res. Rev.– 2006.– Vol. 22 (6).– P. 423–436.
16. Coast A., Anker S. Insulin resistance in chronic heart failure // J. Cardiovasc. Pharmacol.– 2000.– Vol. 35.– P. 9–14.
17. Doehner W., Anker S. Uric acid in chronic heart failure // Semin. Nephrol.– 2005.– Vol. 25.– P. 61–66.
18. Doehner W., Rauchhaus M., Ponikowski P. et al. Impaired insulin sensitivity as an independent risk factor for mortality in patients with stable chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 46 (6).– P. 1019–1026.
19. Fischer D., Rossa S., Landmesser U. et al. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure is independently associated with increased incidence of hospitalization, cardiac transplantation, or death // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26 (1).– P. 65–69.
20. Furchgott R., Zawadzki J. The obligatory role endothelial cells in the relaxation of arterial smooth by acetylcholine // Nature.– 1980.– Vol. 288.– P. 373–376.
21. Hsueh W.A., Quiñones M.J. Role of endothelial dysfunction in insulin resistance // Am. J. Cardiol.– 2003.– Vol. 18, Issue 92 (4A).– P. 10J–17J.
22. Kovacs I., Toth J., Tarjan J., Koller A. Correlation of flow mediated dilation with inflammatory markers in patients with impaired cardiac function. Beneficial effects of inhibition of ACE // Eur. J. Heart Failure.– 2006.– Vol. 8.– P. 451–459.
23. Marín J., Rodríguez-Martínez M.A. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions // Pharmacol. Ther.– 1997.– Vol. 75 (2) – P. 111–134.
24. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia.– 1985.– Vol. 28 (7).– P. 412–419.
25. Miniello V.L., Faienza M.F., Scicchitano P. et al. Insulin resistance and endothelial function in children and adolescents // Int. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 174 (2).– P. 343–347.
26. Mohan M., Deshmukh H., Baig F. et al. Insulin resistance is associated with all-cause mortality and accelerates the risk of progression to diabetes in non diabetic heart failure patients // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63 (Issue 12).
27. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A. et al. Uric acid and inflammatory markers // Eur. Heart J.– 2006.– Vol. 27.– P. 1174–1181.
28. Umans J.G., Levi R. Nitric oxide in the regulation of blood flow and arterial pressure // Ann. Rev. Physiol.– 1995.– Vol. 57.– P. 771–790.
29. Vecoli C., Andreassi M.G., Liga R. et al. T<sup>-786</sup>→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with insulin resistance in patients with ischemic or non ischemic cardiomyopathy // Medical. Genetics.– 2012.– Vol. 13.– P. 92.
30. Voronkov L., Shkurat I., Besaga E. Exercise capacity, peripheral arterial blood flow and endothelium-dependent vasodilation under long-term carvedilol treatment in chronic heart failure // Eur. J. Heart Failure.– 2005.– Vol. 4 (Suppl. 1).– P. 89.

Надійшла 20.11.2014 р.

## Полиморфизм T<sup>-786</sup>→C гена эндотелиальной NO-синтазы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью в зависимости от наличия инсулинорезистентности

Л.Г. Воронков<sup>1</sup>, Н.Г. Горovenko<sup>2</sup>, М.Р. Ильницкая<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

**Цель работы** – оценить полиморфные варианты T<sup>-786</sup>→C гена эндотелиальной NO-синтазы в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР) у пациентов с хронической систолической сердечной недостаточностью (ХСН).

**Материал и методы.** Обследовано 107 пациентов с ХСН II–IV функционального класса по NYHA с фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ) ≤ 40 % без сахарного диабета на фоне ишемической болезни сердца или дилатационной кардиомиопатии. Пациентам проводили общеклинические исследования, электрокардиографию, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, эхокардиографию, доплерографию плечевой артерии с пробой на реактивную гиперемию. Уровень инсулина определяли иммуноферментным методом. Критерием ИР служила величина индекса HOMA ≥ 2,77. Для определения уровня фактора некроза опухоли α (ФНО-α) в плазме крови использовали иммуноферментные тест-системы. Молекулярно-генетическое исследование полиморфизма T<sup>-786</sup>→C гена эндотелиальной NO-синтазы проводили методом полимеразной цепной реакции, определяли полиморфные варианты T<sup>-786</sup>→C гена eNOS по модифицированным методикам.

**Результаты.** Феномен ИР наблюдали у 45 (42 %) пациентов с ХСН. Около трети пациентов (33 из 107) имели значение индекса HOMA от 3,0 и более. Сравнение групп пациентов с ХСН в зависимости от наличия ИР не показало достоверных различий по основным клинико-демографическим, гемодинамическим и эхокардиографическим показателям. Однако пациенты с ХСН и ИР имели достоверно худший потокзависимый вазодилаторный ответ плечевой артерии по сравнению с группой без ИР (соответственно 5,40 (4,63; 7,95) и 7,99 (5,21; 11,50) %; P=0,033). Среди 104 обследованных пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ генотип TT полиморфизма промотора T<sup>-786</sup>→C гена eNOS наблюдали у 43,2 % лиц с ИР и 31,7 % пациентов без ИР; гетерозигот TC было 45,5 % с ИР, 55,0 % без ИР; генотип CC регистрировали в группах с одинаковой частотой. Различий по частоте выявления различных полиморфизмов T<sup>-786</sup>→C гена eNOS между группами пациентов с ИР и без ИР не обнаружено. Однако пациенты с ХСН и ИР имели достоверно более высокие уровни ФНО-α и мочевой кислоты в сыворотке крови по сравнению с группой пациентов с ХСН без ИР.

**Выводы.** У 42 % пациентов с ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ наблюдают ИР. Частота выявления генотипов TT, TC, CC T<sup>-786</sup>→C гена эндотелиальной NO-синтазы достоверно не отличалась в группах больных с ИР и без таковой. Худший ответ потокзависимой вазодилатации плечевой артерии у пациентов с ХСН и наличием феномена ИР ассоциировался с более высокими уровнями ФНО-α и мочевой кислоты в сыворотке крови.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, полиморфизм T<sup>-786</sup>→C гена эндотелиальной NO-синтазы, инсулинорезистентность.

## T<sup>-786</sup>→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene in patients with chronic heart failure, depending on the insulin resistance

L.G. Voronkov<sup>1</sup>, N.G. Gorovenko<sup>2</sup>, M.R. Ilynska<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to assess polymorphic variants of T<sup>-786</sup>→C gene of endothelial NO-synthase depending on presence of insulin resistance (IR) in patients with systolic chronic heart failure (CHF).

**Material and methods.** We have examined 107 patients (pts) with CHF of II–IV NYHA class with left ventricular systolic dysfunction without diabetes, with coronary heart disease or dilated cardiomyopathy. The pts have undergone general clinical studies, echocardiography, flow-mediated vasodilatory response (FMD) of arteria brachialis. Insulin was determined by the automatic enzyme immunoassay method. Index HOMA ≥ 2.77 was taken into account as a criterion for IR. To determine plasma level of TNF-α we have used enzyme immunoassay test system. The molecular genetic study of polymorphism T<sup>-786</sup>→C gene of endothelial NO-synthase based on method of the polymerase chain reaction determined polymorphic variants of T<sup>-786</sup>→C eNOS gene according to modified procedures.

**Results.** IR phenomenon has been found in 45 pts (42 %) with chronic heart failure. About a third of pts (33 of 107) had the HOMA index value between 3.0 or higher. The main clinic-demographic, hemodynamic, echo parameters have not shown a statistically significant difference between pts with CHF with or without IR. However, pts with CHF and IR had significantly lower FMD (5.40 (4.63; 7.95) %) of arteria brachialis than pts without IR, where correspondingly (7.99 (5.21; 11.50) %; P=0.033). Among 104 examined pts with CHF (three patients refused genetic testing for religious reasons) the promoter polymorphism genotype TT T<sup>-786</sup>→C eNOS gene has been observed in 43.2 % (n=19) pts with IR, and in 31.7 % (n=19) without IR; there have been 45.5 % of TC heterozygotes (n=20) with IR, and 55.0 % (n=33) without IR; the so-called rare genotype CC has been observed in both groups almost equally.

**Conclusions.** Insulin resistance has been detected in 42 % patients with CHF and left ventricular systolic dysfunction. Among examined pts with systolic CHF frequency of genotypes TT, TC, CC T<sup>-786</sup>→C gene of endothelial NO-synthase has not differed significantly in the groups with and without IR. Poor flow-mediated vasodilatory response of arteria brachialis in pts with CHF and the presence of phenomenon of IR has been associated with higher levels of TNF-α and uric acid in the blood serum.

**Key words:** chronic heart failure, T<sup>-786</sup>→C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene, insulin resistance.



# Методологія профілактики і ранньої діагностики хвороб системи кровообігу в сучасних умовах

В.М. Корнацький, А.П. Дорогой, Д.М. Мороз

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** психічна дезадаптація, тривога, депресія, бойові дії, скринінг

Непсихотичні психічні розлади – одна з головних проблем охорони здоров'я в європейському регіоні з точки зору тяжкості захворювання або інвалідності. Більше третини населення щорічно піддається психічним розладам, найпоширеніші з яких – депресія і тривога [6].

Проблема актуальна як для оцінки стану здоров'я населення в цілому, так і в зв'язку з погіршенням психічного здоров'я через кризовий стан в Україні, що обумовило проведення дослідження для обґрунтування моделі скринінгу, профілактики і ранньої діагностики захворювань, перш за все, доступної на етапі первинної медико-санітарної допомоги.

Рівень здоров'я громадян, а відповідно середня тривалість їх якісного життя, формуються під впливом визнаних у світі чотирьох складових: природних (генетичних і екологічних) та соціально-економічних умов; суспільно-політичних умов (безпечних умов праці й стабільної прогнозованості); профілактичних умов; медичної допомоги [2].

У 2012 р. ВООЗ прийняла Глобальний комплексний план дій у галузі психічного здоров'я (WHA 65.4), який ґрунтується на твердженні «немає здоров'я без психічного здоров'я».

Населення України в сучасних умовах перебуває в стані постійного стресу, який посилюється, бо пов'язаний із базовою потребою людини – виживанням. Війна накладає серйозний відбиток на психічний стан тих, хто перебуває в зоні бойових дій: психіка людини здатна відтворювати поведінку в межах тих моделей, які вже є в її досвіді, а тому, опинившись в ситуації військового конфлікту, людина не має програми поведінки, крім того, в критичних обставинах загострюється інстинкт самозбереження.

Постраждали внаслідок бойових дій – насамперед населення, що проживає на території конфлікту, та військові – піддаються впливу надмірних психотравмивних факторів, пролонгованих у часі. Наслідки травми можуть виявитися раптово або через тривалий період на тлі повного зовнішнього добробуту людини. Виникає дезадаптація – невідповідність між силою чинників, що впливають на психіку людини, і наявних психічних ресурсів, щоб їм протистояти [4].

Друга група – родичі учасників дій. Найпотужнішим фактором впливу на їхню психіку є невідомість. На відміну від безпосередніх учасників, вони не можуть спрямувати адаптаційні психологічні можливості на вирішення конкретних задач, не мають перспективного погляду в майбутнє. Таким чином, накопичуються емоції страху та тривоги – формується хронічний стрес.

Медичні працівники, психологи, рятувальники, що надають допомогу постраждалим поза зоною відкритого вогню, перебувають під опосередкованим впливом бойових дій, але в прямому спілкуванні з безпосередніми учасниками та постраждалими. Саме тому небезпека їхньої участі полягає в професійному вигоранні через вплив комунікативних, інформаційних та емоційних факторів.

Віддалене населення перебуває під постійним інформаційним впливом, у першу чергу, джерел масової інформації, що веде до появи або нарощування тривожного компонента, зміни усталених основ життя та поведінкових патернів. Фактор невідомості та наявна загроза майбутньому провокують появу страху. Наявні чинники спричиняють перехід найбільш вразливої частини населення до стану непередбачуваної кризової свідомості.

1. П.І.Б. \_\_\_\_\_

2. Вік (повних років) \_\_\_\_\_

3. Стать: чоловіча / жіноча

4. Зріст (см) \_\_\_\_\_

5. Маса тіла (кг) \_\_\_\_\_

6. Адреса \_\_\_\_\_

7. Телефон \_\_\_\_\_

8. Освіта

<b>Неповна середня</b>	<b>Середня</b>	<b>Середня спеціальна</b>	<b>Незакінчена вища</b>	<b>Вища</b>
------------------------	----------------	---------------------------	-------------------------	-------------

9. Основне захворювання (початок, ускладнення – дати) \_\_\_\_\_

10. Супутні захворювання \_\_\_\_\_

11. Характер лікування

Постійне	Курсове	Періодичне	Диспансерний нагляд
----------	---------	------------	---------------------

12. Хто з родичів мав таке захворювання, як і Ви?

	Мати	Батько	Дід	Баба	Брати / Сестри
Так					
Ні					
Не знаю / Не пам'ятаю					

13. Рівень Вашої фізичної активності з метою оздоровлення?

Регулярно	Інколи	Не займаюсь
-----------	--------	-------------

14. Позначте, як часто Ви вживаєте:

	<b>Кожного дня</b>	<b>2–3 рази на тиждень</b>	<b>1 раз на тиждень</b>	<b>2–3 рази на місяць</b>	<b>1 раз на місяць</b>	<b>Інше</b>
Овочі та фрукти						
Морську рибу						
Солоне, гостре						

15. Скільки грамів солі на добу Ви вживаєте? До 5 г / Більше 5 г

16. Як часто Ви вживаєте алкогольні напої?

Щоденно	2–3 рази на тиждень	Кілька разів на місяць	Кілька разів на рік	Не вживаю
---------	---------------------	------------------------	---------------------	-----------

17. Чи курите Ви? Так / Ні

18. Професійна зайнятість:

Учень	Працює повний день	Часткова зайнятість	Безробітний	Пенсіонер
-------	--------------------	---------------------	-------------	-----------

19. Якою мірою Ви задоволені санітарно-технічними умовами на роботі? (0 – дуже погані, 10 – дуже добрі)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

20. Якою мірою Ви задоволені психологічними умовами на роботі? (0 – дуже погані, 10 – дуже добрі)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## 21. Сімейний стан

Заміжня, одружений	Повторний шлюб
Розлучена(ний)	Громадянський шлюб
Вдова, вдівець	Незаміжня, неодружений

## 22. Позначте, будь ласка, якою мірою Ви задоволені стосунками з рідними

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

## 23. Як Ви оцінюєте своє матеріальне становище?

Дуже погане	Погане	Середнє	Добре	Дуже добре
-------------	--------	---------	-------	------------

## 24. Чи вірите Ви в Бога?

## 25. Як часто відвідуєте богослужіння?

## 26. Чи дотримуєтеся Ви посту?

Рисунок. Анкета вивчення медико-соціальних факторів впливу на розвиток і перебіг хвороб системи кровообігу

Центральне місце у вченні про розлади, що зумовлені факторами бойової ситуації й виникають як на догоспітальному, так і на госпітальному етапі, посідають дослідження закономірностей їх формування, динаміки та результатів, а також пошук науково обґрунтованих рішень щодо організації допомоги в умовах сьогоденного військового конфлікту. Швидкий перехід до мирної дійсності часто не дозволяє учасникам військових подій адекватно реагувати на ті чи інші обставини. Лікарі та психологи визначили сукупність різних симптомів цього процесу як в'єтнамський, афганський, чеченський синдром, який починає спостерігатися в сучасних умовах, а тому потребує невідкладного адекватного реагування [3].

Мета роботи – визначити негативні чинники впливу на розвиток і перебіг серцево-судинної патології в сучасних умовах, зокрема серед постраждалих у результаті військових дій.

## Матеріал і методи

За допомогою опитувальників досліджено анамнестичні, соціальні, психічні чинники впливу, наявність депресії, тривоги, соматоформного розладу, розладів переїдання та зловживання алкоголем у 213 пацієнтів з усіх регіонів, зокрема зі східних областей, постраждалих унаслідок бойових дій, що перебували на стаціонарному або амбулаторному лікуванні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед обстежених – 61 чоловік та 152 жінки віком 21–65 років. Артеріальну гіпертензію (АГ) відзначено у 92 осіб; ішемічну хворобу серця (ІХС) –

у 29; АГ у поєднанні з ІХС – у 48; некоронарогенні захворювання серця – у 44 осіб.

Для проведення дослідження психосоціальних факторів застосовано метод анкетування. Для цього використані:

- госпітальна шкала тривоги та депресії – HADS;
- опитувальник PHQ – діагностичний інструмент для виявлення психічних розладів непсихотичного реєстру на етапі ПМСД;
- шкала оцінки якості життя (О.С. Чабан, О.О. Хаустова);
- опитувальник соціальних факторів (О.С. Чабан).

Також у відділі медико-соціальних проблем кардіології розроблено спеціалізовану анкету для комплексної оцінки соматичного, соціального, психічного та духовного здоров'я (рисунок).

Соціально-економічні умови – друга складова формування і збереження здоров'я. До них відносять сімейний стан і взаємовідносини, добробут, якість харчування і фізичної активності, шкідливі звички, рівень культури та спосіб життя, а також прогнозованість стабільності.

Вплив умов праці на психосоматичний рівень здоров'я можна оцінювати блоком відповідей на запитання та їх аналізом, що в комплексі із попередніми складовими характеризуватиме ступінь ризику розвитку захворювання, можливості ускладненого перебігу, напрямки індивідуальної профілактики і сприяння в оздоровленні.

Збір даних стосовно проблем здоров'я і медичної допомоги визначить якість лікування та

Таблиця 1

Опитувальники тривожних розладів та здоров'я пацієнта

Як часто за останні 2 тиж Вас турбували такі проблеми?	Зовсім не турбували	Декілька днів	Більше половини днів	Майже щоденно
	GAD-2			
Ви нервували, відчували тривогу або були дуже напружені	0	1	2	3
Ви не могли зупинити або контролювати своє хвилювання	0	1	2	3
PHQ-2				
Ви не хотіли нічого робити	0	1	2	3
Ви почувалися сумними, пригніченими або пригніченими	0	1	2	3

необхідність його корекції, доступність і психо-соціальні особливості для реабілітації, при цьому психологічна допомога повинна бути обов'язковою, як у напрямку подолання хвороби, так і профілактики її виявів надалі на всіх рівнях системи охорони здоров'я.

Особливо в сучасних умовах негативний вплив на розвиток і ускладнений перебіг хвороби мають перенесений стрес і хронічний стресовий стан, а тому визначення причин та їх можлива мінімізація впливають на ефективність медичної допомоги в цілому, що підтверджується проведеними дослідженнями.

Значними виявами стресу є тривога і депресія, які діагностуються за допомогою модифікованих анкет та характеризують рівень психічного здоров'я, а також його вплив на соматичні вияви, перш за все, хвороби системи кровообігу.

Незважаючи на те, що сьогодні є достатньо валідних скринінгових опитувальників, продовжується пошук оптимальних психодіагностичних інструментів, для яких характерна стислість, простота опрацювання результатів, багатофункціональність, що дасть можливість використання не лише для скринінгу, а й для оцінки впливу на розвиток і перебіг серцево-судинної патології [5].

Всі ці переваги мають опитувальники PHQ (Patient Health Questionnaire – Опитувальник здоров'я пацієнта) та GAD-7 (Generalised Anxiety Disorder Assessment – Опитувальник тривожних розладів). З огляду на те, що скринінг афективних порушень проводиться в умовах загальної медичної практики, рекомендуємо застосовувати їх скорочені версії (табл. 1), а в разі виявлення трьох та більше балів стосовно депресії та/або тривоги можна застосувати розширені версії зазначених опитувальників.

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за психопатологічним синдромом

Показник	Частота виявлення, %	
	Чоловіки	Жінки
Соматоформний розлад	3,5	8
Великий депресивний синдром	1	5
Інший депресивний розлад	2	6
Панічний синдром	2	14
Інший тривожний синдром	9	21

Таким чином, розробка і обґрунтування алгоритму скринінгу, доступного для фахівців будь-яких спеціальностей, перш за все на етапі первинної медико-санітарної допомоги, особливо в сучасних умовах, дасть реальну можливість ранньої діагностики захворювань, профілактики їх ускладненого перебігу та ефективного лікування.

Впровадження запропонованої методології позитивно вплине на поліпшення рівня здоров'я, зменшення втрат працездатності та продовження середньої тривалості якісного життя громадян, а отже, на підвищення благополуччя народу та зміцнення національної безпеки і стабільного розвитку.

## Результати та їх обговорення

За допомогою опитувальника стану здоров'я PHQ досліджено поширеність негативних чинників впливу. Найбільшу частку афективних порушень становили тривожні розлади (46 %), соматоформні розлади виявлено у 20 % осіб, депресивні – у 16 %, поєднання тривожної та депресивної симптоматики – у 12 %. Встановлено гендерні особливості: значно переважає тривожно-депресивна симптоматика в жінок (табл. 2).

Таблиця 3  
Оцінка якості життя обстежених

Рівень якості життя	Частота виявлення, %
Дуже високий	1
Високий	34
Середній	48
Низький	15
Украй низький	2

Таблиця 4  
Соціальні фактори впливу за анкетною О.С. Чабана

Соціальні фактори	Частота виявлення, %
Вплив засобів масової інформації	59
Матеріальні труднощі	47
Політичні події	36
Вплив навколишнього середовища	36
Наявна загроза майбутньому	32
Зміни стосунків між людьми	31
Погіршення здоров'я членів сім'ї	30
Зменшення спілкування за межами сім'ї	30

Вивчали якість життя як чинник впливу на здоров'я і біосоціальний статус людини, оскільки змінюється не тільки її фізичний стан, а й когнітивна та поведінкова сфери, емоційні реакції, стиль комунікації з оточенням, ставлення до себе, свого захворювання та інших людей. Якість життя вважають одним із можливих критеріїв оцінки психологічної, соматичної та соціальної сфер людини, характеристикою фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування, що базується на суб'єктивному сприйнятті. В обстежених осіб рівень якості життя коливався від дуже високого до вкрай низького, найчастіше (48 %) його оцінювали як «середній» (табл. 3).

Отримані дані свідчать про зниження рівня якості життя, в першу чергу, за рахунок соматичного компонента (здоров'я), а також соціального (незадоволення соціальним статусом, роботою, нереалізованістю в житті).

За допомогою опитувальника оцінки соціальних факторів впливу встановлено, які саме чинники та якою мірою здатні створювати негативний вплив. Слід зазначити, що такі фактори, як політичні події, матеріальні проблеми, вплив засобів масової інформації, були зазначені як негативні протягом останніх 6 міс кожним другим пацієнтом. Цікавим є той факт, що вплив ЗМІ вважали більш потужним чинником (59 %), ніж

безпосередній вплив політичних подій у державі (36 %; табл. 4).

Таким чином, отримані дані щодо рівнів стресу, тривоги, депресії та якості життя свідчать про наявність у більшості досліджених клінічно значущих розладів, що негативно впливають на стан здоров'я.

## Висновки

1. Використання анкети вивчення медико-соціальних факторів дозволить клініцисту визначитися в межах впливу основних чинників ризику серцево-судинної патології на момент обстеження: які не модифікуються (вік, стать, спадковість) і ті, що можуть бути модифіковані (куріння, гіподинамія, надлишкова маса тіла, рівень артеріального тиску, холестерину, глюкози крові, стрес-фактори).

2. З метою скринінгу депресії та тривоги в загальній медичній практиці доцільно застосовувати опитувальники PHQ-2 та GAD-2, що дозволить за мінімальний час виокремити пацієнтів з тривогою та депресією.

3. Анкета якості життя забезпечує цілісну картину стану пацієнта: до соматичного аспекту здоров'я додаються психологічний, соціальний, духовний чинники як передумови розвитку патології, тобто його психосоціальний образ, що є визначальним у профілактиці, ранній діагностиці, ефективному лікуванні й реабілітації, а отже, у зменшенні втрат працездатності й продовженні середньої тривалості якісного життя.

## Література

1. Васюк Ю.А., Довженко Т.В., Школьник Е.Л., Ющук Е.Н. Депрессивные и тревожные расстройства в кардиологии. – М.: Анахарсис, 2009. – 200 с.
2. Манойленко Т.С., Дорогой А.П., Гандзюк В.А., Мороз Д.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема / За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – К., 2014. – 279 с.
3. Наконечний В.Д., Клименко В.С., Копаниця Н.І. Досвід організації психологічної роботи під час ведення збройних конфліктів, підготовки та виконання миротворчих завдань / За ред. І.М. Чубенка. – К., 2013. – 56 с.
4. Пінчук І.Я., Табачников С.І., Чабан О.С., Хаустова О.О. Інноваційні підходи до організації медико-психологічної допомоги при посттравматичному стресовому розладі: Метод. рекомендації. – К., 2014. – 50 с.
5. Погосова Н.В., Довженко Т.В., Бабин А.Г. і др. Русскоязычная версия опросников PHQ-2 и 9 // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2014. – № 13 (3).
6. Gaebel W. et al. EPA guidance on the quality of mental health services // Eur. Psychiatry. – 2012. – Vol. 27. – P. 87–113.

## Методология профилактики и ранней диагностики заболеваний системы кровообращения в современных условиях

В.М. Корнацкий, А.П. Дорогой, Д.Н. Мороз

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

**Цель работы** – определить негативные факторы влияния на развитие и течение сердечно-сосудистой патологии в современных условиях, в частности среди пострадавших в результате боевых действий.

**Материал и методы.** Обследовано 213 пациентов (61 мужчина, 152 женщины) в возрасте 21–65 лет: с артериальной гипертензией (АГ) – 92; ишемической болезнью сердца (ИБС) – 29; АГ в комбинации с ИБС – 48; некоронарогенными заболеваниями сердца – 44 больных. Всем пациентам проводили скрининг факторов влияния на сердечно-сосудистую патологию анкетным способом.

**Результаты.** Среди выявленных аффективных нарушений наибольшую долю составили тревожные состояния (46 %), соматоформные расстройства регистрировали у 20 %, депрессивные – у 16 %, комбинацию тревожной и депрессивной симптоматики – у 12 % лиц. Выявленные синдромы имели гендерные особенности – значительно превалирует тревожно-депрессивная симптоматика среди женщин.

**Выводы.** Полученные данные по уровню стресса, тревоги, депрессии и качества жизни свидетельствуют о наличии у подавляющего большинства исследованных клинически значимых расстройств настроения, что отражается на качестве жизни в целом. Предложен алгоритм скрининга тревоги и депрессии на этапе первичной медико-санитарной помощи.

**Ключевые слова:** психическая дезадаптация, тревога, депрессия, боевые действия, скрининг.

## Methodology of the contemporary prevention and early diagnosis of cardiovascular diseases

V.M. Kornatsky, A.P. Dorogoy, D.M. Moroz

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

**The aim** – to identify negative factors that have influenced contemporary development and course of cardiovascular pathology, in particular, among victims of the military operations.

**Materials and methods.** The study involved 213 patients aged from 21 to 65 years, 61 males, 152 females, with arterial hypertension – 92; ischemic heart disease – 29; hypertension in combination with ischemic heart disease – 48; non-coronary heart disease – 44 patients. All patients were screened by means of questionnaires.

**Results.** It was established, that among the identified affective disorders the largest percent was anxiety – 46 %, somatoform – 20 %, depressive states – 16 %; 12 % had combination of anxiety and depressive symptoms. Identified syndrome had gender characteristics, i.e. anxiety and depressive symptoms were significantly prevalent among women.

**Conclusions.** The data regarding level of stress, anxiety, depression and quality of life reflect a clinically significant mood disorder that affects quality of life in general in vast majority of patients. An algorithm for screening anxiety and depression in primary care was developed.

**Key words:** psychological maladjustment, anxiety, depression, military operations, screening.

# Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией

Е.М. Трембовецкая, Г.В. Кнышов, В.П. Захарова

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гипертрофическая кардиомиопатия, эхокардиография, продольное смещение, сердечная недостаточность

По современным представлениям, гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) – это генетически детерминированное первичное заболевание миокарда, характеризующееся его гипертрофией с преимущественным поражением межжелудочковой перегородки (МЖП), увеличением размеров створок митрального клапана, нарушением проведения возбуждения, стадийностью течения с последующим нарушением внутрисердечной гемодинамики и высоким риском возникновения внезапной смерти [3, 8]. Встречается у пациентов разных возрастных групп [4]. Чаще всего сопровождается диастолическим вариантом сердечной недостаточности (СН) и высоким риском внезапной смерти [5–7]. Объем поражения миокарда у больных ГКМП весьма вариабелен [9–11]. Гипертрофия может охватывать все стенки левого желудочка (ЛЖ) (симметричная гипертрофия) или поражать отдельные сегменты миокарда (асимметричная гипертрофия). Отношение толщины гипертрофированного и негипертрофированного сегмента ЛЖ, равное 1,3 и более, считают диагностическим критерием асимметричной гипертрофии миокарда [12, 14, 15, 18]. В соответствии с рекомендациями ВОЗ, в зависимости от наличия или отсутствия градиента систолического давления (ГСД) в выходном тракте ЛЖ (ВТЛЖ) ГКМП разделяют на обструктивную и необструктивную, что имеет важное практическое значение [3, 5].

Работа сердца как насоса представляет собой поочередное расширение предсердий и желудочков без смещения окружающих тканей. Кроме того, смещение атриовентрикулярной

плоскости к верхушке в систолу и отдаление ее от верхушки в диастолу происходит таким образом, что сама верхушка остается практически неподвижной, как и весь внешний контур сердца (так называемое относительное постоянство контура). Такой способ движения минимизирует расход энергии. Поэтому эффективность работы миокарда ЛЖ определяется не только его сократительной активностью, но и продольным смещением его стенок [2, 5]. Однако эта составляющая сложной биомеханики сердца изучена мало. Ультразвуковая технология спекл-трекинг на основе двухмерной эхокардиографии дает уникальную возможность качественно и количественно изучить посегментарно движение миокарда по ходу ультразвукового луча [1, 2, 13]. В частности интересно проанализировать нарушение продольного движения миокарда как возможного патогенетического фактора в развитии СН при ГКМП.

Цель исследования – изучить особенности продольного сегментарного смещения стенок левого желудочка у больных с разными вариантами гипертрофической кардиомиопатии.

## Материал и методы

Обследованы 93 пациента с разными формами ГКМП (58 мужчин и 35 женщин в возрасте в среднем  $(37,8 \pm 12,1)$  года) и 35 лиц с нормальной структурой сердца (20 мужчин и 15 женщин в возрасте в среднем  $(38,7 \pm 9,4)$  года).

Обструктивную форму ГКМП (ГСД в ВТЛЖ более 30 мм рт. ст.) диагностировали у 41 пациента, необструктивную (ГСД менее 30 мм рт. ст.)

Таблиця 1

Разделение больных с ГКМП на группы в зависимости от ГСД в ВТЛЖ, стадии СН и ФК СН по NYHA

Показатель	Величина показателя в группах			
	1-й (n=35)	2-й (n=28)	3-й (n=13)	4-й (n=17)
Стадия СН	IA	IB	IIA	IIБ-III
ФК СН по NYHA	I	II	III	IV
ГСД в ВТЛЖ, мм рт. ст.	< 30	> 30	> 30	< 30

– у 52 больных. В зависимости от особенностей клинического течения данного заболевания больных разделили на группы (табл. 1), при этом учитывали стадию СН и функциональный класс (ФК), которые устанавливали, опираясь на общепринятые классификацию хронической СН Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко (1935) с современными дополнениями [3], Нью-Йоркскую классификацию функционального состояния больных хронической СН (NYHA, 1964) в модификации [1].

В 1-ю группу вошли 35 пациентов (17 мужчин и 18 женщин в возрасте в среднем  $(43,6 \pm 14,4)$  года) с ГКМП без выраженной обструкции в ВТЛЖ, без признаков выраженной СН (IA стадия), состояние которых соответствовало I ФК по NYHA; во 2-ю группу вошли 28 пациентов (21 мужчина и 7 женщин в возрасте в среднем  $(43,0 \pm 15,4)$  года) с обструктивной формой ГКМП, но без выраженных клинических проявлений заболевания: СН IB стадии, II ФК по NYHA; 3-ю группу составили 13 пациентов (8 мужчин и 5 женщин в возрасте в среднем  $(32,8 \pm 12,4)$  года) с выраженными клиническими проявлениями заболевания: СН IIA стадии, III ФК по NYHA; в 4-ю группу вошли пациенты (12 мужчин и 5 женщин в возрасте в среднем  $(31,8 \pm 11,0)$  года) с необструктивной формой ГКМП, но с выраженными признаками СН в стадии декомпенсации: СН IIБ-III стадии, IV ФК по NYHA.

Для установления диагноза ГКМП с дифференциальной диагностикой функциональной и органической обструкции ВТЛЖ, а также для определения выраженности и локализации гипертрофии и оценки функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии [16]: проводили одно- и двухмерную эхокардиографию, непрерывную и импульсную доплерэхокардиографию, цветное доплеровское картирование и векторэхокардиографию. Исследование выполняли на ульт-

развуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 (General Electric, США) с использованием секторных датчиков с переменной частотой 1,5–5,0 МГц. Все датчики, независимо от частоты сканирования, имели совместимые режимы одномерной и двухмерной эхокардиографии, а также режимы импульсной и непрерывной доплерэхокардиографии и цветного доплеровского картирования. Особое внимание уделено совершенно новой ультразвуковой технологии векторэхокардиографии (спекл-трекинг), основанной на обработке динамических изображений [13, 17]: двухмерное изображение миокарда сердца автоматически разделяется на маленькие сегменты (по типу мозаики), перемещение которых прослеживается на протяжении сердечного цикла.

Для исследования кардиодинамики и удобства оценки функции каждого сегмента ЛЖ в данной работе использовали схему сегментарного деления ЛЖ, предложенную Американской ассоциацией эхокардиографии [13, 17].

Статистическую обработку результатов проводили после создания базы данных в программе Microsoft Excel, пользуясь методом вариационной статистики для средних величин. Все значения представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение показателя,  $m$  – стандартная погрешность средней. При сравнении средних величин использовали коэффициент Стьюдента для определения их достоверности. Различия показателей считали достоверными при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Значения максимального продольного смещения всех сегментов и стенок миокарда ЛЖ в целом в трех стандартных продольных апикальных (четырёх-, трех-, двухкамерных) срезах представлены в табл. 2, из которой следует, что смещение миокарда ЛЖ в продольном направлении кардинально меняет свое направление в систолу и диастолу.

В систолу векторы продольного смещения сегментов ЛЖ в норме и при ГКМП всегда имеют позитивные значения, то есть направлены в сторону верхушки ЛЖ. При этом все кривые, с помощью которых графически изображается смещение, расположены выше изолинии, а на цветной шкале этим векторам соответствуют оттенки красного цвета (рис. 1, 2, см. цветную вклейку на с. 25). В диастолу наблюдается по-



Таблиця 2  
Показатели максимального продольного смещения миокарда ЛЖ в норме и при ГКМП

Срез	Стенка	Сегмент	Максимальное продольное смещение миокарда ЛЖ в группах				
			норма (n=35)	1-й (n=35)	2-й (n=28)	3-й (n=13)	4-й (n=17)
4С	Нижне-перегородочная	Базальный	18,4±1,8	11,4±4,2*	11,6±3,2*	11,5±3,1*	8,3±3,5*
		Средний	11,7±1,5	8,7±4,1	9,4±2,9	9,5±2,9	6,2±2,7*
		Верхушечный	3,2±0,9	3,7±2,6	3,6±1,7	4,1±1,9	2,7±1,9
	Боковая	Верхушечный	4,8±2,3	4,2±2,6	5,4±2,3	3,7±2,0	1,8±1,5*
		Средний	11,9±2,7	10,2±3,2	10,9±2,8	8,7±2,5	5,2±3,5*
		Базальный	19,0±3,2	16,0±3,7	15,6±3,6	12,6±3,2*	8,7±3,9*
3С	Передне-перегородочная	Базальный	18,7±1,3	10,7±3,1*	11,7±3,1*	10,5±2,5*	8,5±2,5*
		Средний	10,2±0,7	8,6±3,4	9,4±2,4	8,8±1,9	7,5±2,1
		Верхушечный	3,8±1,1	3,9±2,6	3,3±1,4	3,5±1,9	3,2±1,9
	Задняя	Верхушечный	3,6±0,7	3,8±1,7	5,2±2,5	3,8±2,1	1,3±0,9*
		Средний	10,9±1,1	10,3±2,3	11,1±3,5	8,7±3,3	5,0±3,6*
		Базальный	17,3±1,4	15,9±3,0	15,7±3,8	12,6±3,4*	8,7±4,0*
2С	Передняя	Базальный	17,0±2,4	13,5±3,0*	13,9±4,0*	12,5±3,4*	9,7±3,2*
		Средний	10,4±2,6	9,3±2,6	10,7±3,5	8,7±2,5	6,2±2,7*
		Верхушечный	3,4±1,8	3,9±1,9	5,2±2,3	3,5±1,6	2,5±1,8
	Нижняя	Верхушечный	3,2±1,1	3,1±1,7	3,4±1,7	3,6±1,6	2,3±1,9
		Средний	10,2±1,8	8,3±2,6	9,1±3,2	8,1±2,3	6,3±2,4*
		Базальный	18,2±1,9	16,7±2,6	16,6±3,9	11,2±3,0*	10,4±3,3*

**Примечание.** \* – различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в норме ( $P < 0,05$ ).

степенное возвращение стенок ЛЖ к первичному их положению. Векторы продольного смещения сегментов стенок ЛЖ направлены в сторону кольца митрального клапана.

Амплитуда продольного смещения миокарда ЛЖ в норме и при ГКМП во всех стенках всегда максимальна на уровне базальных сегментов и, постепенно уменьшаясь, становится минимальной в области верхушки (см. табл. 2, рис. 1, 2, см. цветную вклейку на с. 25). Эти данные еще раз подтверждают, что в систолу базальные и средние сегменты ЛЖ двигаются внутрь полости по направлению к верхушке. Апикальные сегменты минимально сдвигаются внутрь к геометрическому центру ЛЖ, при этом верхушка остается практически неподвижной.

У больных 1-й группы только базальные сегменты нижне-, передне-перегородочной области ЛЖ и передней стенки имеют продольное смещение, значение которых ниже нормы (см. табл. 2). В остальных отделах сердца все сегменты ЛЖ смещались аналогично норме. Эти данные подтверждают тот факт, что при ГКМП преимущественно поражается передне-перегородочная область ЛЖ. А нормальное движение

свободных непораженных стенок ЛЖ (боковой, задней и нижней) у пациентов 1-й группы обеспечивает достаточное суммарное продольное смещение базальных отделов пораженной МЖП.

Аналогичные изменения отмечены у больных 2-й группы, у которых еще нет выраженных признаков СН, однако имеется обструкция ВТЛЖ. Зарегистрировано значительное снижение продольного смещения базальных отделов МЖП (нижне-перегородочный сегмент – (11,6±3,2) мм, передне-перегородочный сегмент – (11,7±3,1) мм) и передней стенки ЛЖ (13,9±4,0) мм) по сравнению с нормой (нижне-перегородочный сегмент – (18,4±1,8) мм, передне-перегородочный сегмент – (18,7±1,3) мм, сегмент передней стенки – (17,0±2,4) мм). Непораженные боковая задняя и нижняя стенки ЛЖ в данной группе продольно смещаются практически с той же амплитудой, что и в норме, а именно: базальный отдел боковой стенки смещается на (15,6±3,6) мм, задней – на (15,7±3,8) мм, нижней – на (16,6±3,9) мм. В норме эти данные достоверно не отличались.

У пациентов 2-й и 3-й группы определялась выраженная обструкция ВТЛЖ. Однако у боль-

ных 3-й группы появились признаки СН, что сопровождалось, помимо значительного снижения амплитуды продольного смещения базальных отделов МЖП и передней стенки ЛЖ, достоверным по сравнению с нормой снижением смещения базальных отделов боковой ((12,6±3,2) мм), задней ((12,6±3,4) мм) и нижней ((11,2±3,0) мм) стенок (см. табл. 2).

У больных 4-й группы, у которых еще больше нарастают признаки СН (вплоть до декомпенсации), снижение показателей продольного смещения миокарда ЛЖ перегородочной и передней области ЛЖ распространяется не только на базальные отделы, но и на средние. Также существенно снижается смещение сегментов боковой, задней и нижней стенок ЛЖ, что распространяется не только на базальные и средние отделы, но даже и на верхушечные (см. табл. 2). И именно это тотальное снижение продольного смещения практически всех сегментов ЛЖ приводит к значительному снижению насосной функции ЛЖ, уменьшению обструкции ВТЛЖ у пациентов данной группы, которое ведет за собой нарастание признаков недостаточности кровообращения.

## Выводы

1. При гипертрофической кардиомиопатии вектор продольного систолического смещения стенок левого желудочка не отличается от нормальных. В процессе сокращения сердца, как в норме, так и при гипертрофической кардиомиопатии максимальные значения продольного смещения регистрируют для базальных отделов левого желудочка, при этом верхушка сердца остается практически неподвижной.

2. При гипертрофической кардиомиопатии клинические проявления зависят от величины градиента систолического давления в выходном тракте левого желудочка.

3. При гипертрофической кардиомиопатии отмечена прямая зависимость между величиной градиента систолического давления в выходном тракте левого желудочка и количеством сегментов с пониженной функцией продольного смещения, а также степенью недостаточности кровообращения.

4. При гипертрофической кардиомиопатии показатели продольного смещения снижаются в

первую очередь в базальных отделах передней и перегородочной областей. По мере увеличения обструкции выходного тракта левого желудочка в патологический процесс вовлекаются все остальные сегменты.

## Литература

1. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 1. Тканевой доплер, принципы работы и его особенности // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2002.– № 3.– С. 90–98.
2. Алехин М.Н. Возможности практического использования тканевого доплера. Лекция 2. Тканевой доплер фиброзных колец атриовентрикулярных клапанов // Ультразвуковая и функциональная диагностика.– 2002.– № 4.– С. 112–118.
3. Амосова Е.Н. Кардиомиопатии.– К.: Книга плюс, 1999.– 187 с.
4. Беленков Ю.Н., Привалова Е.В., Каплунова В.Ю., Фомин А.А. Гипертрофическая кардиомиопатия, особенности течения при длительном наблюдении // Терапевт. арх.– 2008.– № 8.– С. 18–25.
5. Коровина Е.П., Моисеев В.С. Недостаточность кровообращения при гипертрофической кардиомиопатии // Кардиология.– 1997.– № 11.– С. 31–35.
6. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты.– М.: Геотар-Медиа, 2011.– 350 с.
7. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы / Пер. с англ. / Под ред. Р.В. Болдырева.– СПб.: Питер, 2000.– 256 с.
8. Целуйко В.И., Колиушко Г.И. Гипертрофическая асимметричная кардиомиопатия с обструкцией выходного тракта, осложненная кардиогенным шоком // Здоров'я України.– 2010.– № 3.– С. 86–87.
9. Becker A.E., Caruso G. Myocardial disarray: a critical review // Br. Heart J.– 1982.– № 47.– P. 527–538.
10. Betocchi S., Bonow R.O., Bacharach S.L. et al. Isovolumic relaxation period in hypertrophic cardiomyopathy: Assessment with radionuclide angiography // J. Am. Coll. Cardiol.– 1984.– Vol. 7.– P. 74–81.
11. Bhargava B., Aggarwal R., Kaul U. et al. Transcatheter alcohol ablation of the septum in a patient of hypertrophic obstructive cardiomyopathy // Cathet. Cardiovasc. Diagn.– 1997.– N 41.– P. 56–58.
12. Bjarnason I., Jonsson S., Hardarson T. Mode of inheritance of hypertrophic cardiomyopathy in Iceland // Brit. Heart J.– 1982.– N 47.– P. 122–129.
13. Blessberger H., Binder T. Non-invasive imaging: two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles // Heart.– 2010.– Vol. 96.– N 9.– P. 716–722.
14. Braunwald E. A new treatment for hypertrophic cardiomyopathy? // Eur. Heart J.– 1997.– N 18.– P. 709–710.
15. Braunwald E., Ebert P.A. Hemodynamic alterations in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis induced by sympathomimetic drugs // Am. J. Cardiol.– 1962.– N 10.– P. 489–495.
16. Feigenbaum H. Echocardiography.– 6 th ed.– Philadelphia, 2005.
17. Firstenberg M.S., Greenberg N.L., Smedira N.G. et al. The effects of acute coronary occlusion on noninvasive echocardiographically derived systolic and diastolic myocardial strain rates // Curr. Surg.– 2000.– Vol. 57.– P. 466–472.
18. Maron B.J. Hypertrophic cardiomyopathy // Hurst's. The Heart / Eds V. Fuster, R. Alexander et al.– McGraw-Hill, 2001.– P. 1967–1989.

## Повздожнє сегментарне зміщення стінок лівого шлуночка у хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію

О.М. Трембовецька, Г.В. Книшов, В.П. Захарова

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

**Мета роботи** – вивчити особливості повздожнього сегментарного зміщення стінок лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з різними варіантами гіпертрофічної кардіоміопатії (ГКМП).

**Матеріал і методи.** Обстежено 93 пацієнтів з ГКМП і 35 осіб без серцевої патології. Проведено загальноклінічні дослідження і комплексну ехокардіографію, зокрема векторехокардіографію. Хворих з ГКМП розділили на 4 групи залежно від стадії серцевої недостатності (СН), функціонального класу за NYHA і градієнта систолічного тиску (ГСТ) у вихідному тракті ЛШ (ВТЛШ).

**Результати.** У хворих на ГКМП ознаки СН посилюються у міру збільшення обструкції ВТЛШ. Амплітуда повздожнього зміщення міокарда ЛШ у нормі і при ГКМП в усіх стінках завжди максимальна на рівні базальних сегментів і, поступово зменшуючись, стає мінімальною в ділянці верхівки. У хворих 1-ї групи тільки значення повздожнього зміщення базальних сегментів нижньо-перегородкової та передньо-перегородкової ділянок ЛШ і передньої стінки були достовірно нижчими за норму. В інших відділах серця зміщення всіх сегментів ЛШ практично не відрізнялося від норми. Аналогічні зміни спостерігали в 2-й групі. У пацієнтів 3-ї групи, окрім змін, виявлених в 1-й і 2-й групах, реєстрували істотне зниження зміщення базальних відділів бічної, задньої і нижньої стінок. У хворих 4-ї групи зниження показників повздожнього зміщення міокарда перегородкової і передньої області ЛШ поширюється не лише на базальні відділи, а й на середні. Також істотно знижується зміщення сегментів бічної, задньої і нижньої стінок. Цей процес поширюється не лише на базальні й середні відділи, а навіть і на верхівкові.

**Висновки.** При ГКМП вектор повздожнього зміщення систоли стінок ЛШ не відрізняється від норми. У процесі скорочення серця, як у нормі, так і при ГКМП максимальні значення повздожнього зміщення реєструють для базальних відділів ЛШ, при цьому верхівка серця залишається практично нерухомою. При ГКМП клінічні вияви залежать від ГСТ у ВТЛШ. При ГКМП відзначено пряму залежність між величиною ГСТ у ВТЛШ та кількістю сегментів зі зниженою функцією повздожнього зміщення, а також ступенем недостатності кровообігу. При ГКМП показники повздожнього зміщення знижуються в першу чергу в базальних відділах передньо-перегородкової ділянки. У міру збільшення обструкції ВТЛШ до патологічного процесу залучаються всі інші сегменти.

**Ключові слова:** гіпертрофічна кардіоміопатія, ехокардіографія, повздожнє зміщення, серцева недостатність.

## Longitudinal segmental displacement of left ventricular walls in patients with hypertrophic cardiomyopathy

О.М. Trembovetska, G.V. Knyshov, V.P. Zakharova

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

**The aim** – to study the features of longitudinal segmental displacement of left ventricular (LV) walls in patients with multiple types of hypertrophic cardiomyopathy.

**Material and methods.** 93 patients with hypertrophic cardiomyopathy and 35 patients without cardiac pathology have been involved into study. Common laboratory methods of examination and complex echocardiography, including Speckle-tracking echocardiography, have been carried out. Patients with hypertrophic cardiomyopathy have been assigned to 4 groups, according to the NYHA functional class and systolic gradient of the LV outflow tract.

**Results.** The study revealed that obstruction of the LV outflow tract is related to the signs of heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. Amplitude of the longitudinal displacement of the LV myocardium in normal condition and in hypertrophic cardiomyopathy in all walls was always the largest at the level of basal segments and achieved minimal level at the apex.

**Conclusions.** In hypertrophic cardiomyopathy the vector of longitudinal systolic displacement of LV walls is similar to normal ones. During the normal heartbeat and hypertrophic cardiomyopathy the peak values of longitudinal displacement were demonstrated by the basal segments of the LV, whereas the apex of the heart remained almost static. There is a direct relation between the value of systolic gradient in the LV outflow tract and number of segments with diminished function of longitudinal displacement, as well as the grade of circulatory deficiency. The indices of longitudinal displacement are lowering first in basal segments of anterior and septal regions. As the obstruction of the LV outflow tract increases, the rest segments are being involved into pathological process.

**Key words:** hypertrophic cardiomyopathy, echocardiography, longitudinal displacement, heart failure.

# Корегована транспозиція магістральних судин

О.В. Мельничук, Т.В. Беляєва, Є.С. Рей, В.А. Слободський, О.В. Циж

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** природжена вада серця, корегована транспозиція магістральних судин

Корегована транспозиція магістральних судин (КТМС) – рідкісна природжена вада серця, при якій унаслідок інверсії шлуночків відзначається подвійна дискордантність атріо-вентрикулярних і вентрикулоартеріальних з'єднань при збереженні фізіологічного напрямку кровоплину через магістральні судини.

Уперше в літературі КТМС описано у 1875 р. Упродовж наступного сторіччя у світовій літературі повідомили про понад 200 випадків діагностування КТМС. Зі збільшенням застосування в медицині сучасних методів обстеження кількість діагностованих випадків КТМС зростає, та все ж ця вада залишається рідкісною. Точних даних про поширеність КТМС немає. За даними, опублікованими в США, ця патологія становить близько 0,05 % усіх природжених вад серця [5], але автори з інших країн вважають, що менше 1 %. Можливо, розбіжності пояснюються труднощами в діагностиці, які визначаються особливостями клінічного перебігу.

Анатомічна сутність вади полягає в тому, що при КТМС спостерігається зміна розташування шлуночків серця по відношенню один до одного (інверсія шлуночків), які разом з атріоventрикулярними клапанами міняються місцями при незмінному розташуванні магістральних судин стосовно забезпечення функціонування систем великого та малого кола кровообігу.

Розташований зліва шлуночок за своєю анатомічною будовою є морфологічно правим шлуночком, а розташований справа шлуночок відповідає морфологічно лівому шлуночку. З розташованого зліва морфологічно правого шлуночка кров надходить в аорту і циркулює у великому колі кровообігу. Легенева артерія відходить з розташованого справа морфологічно лівого шлуночка. Передсердя та вени, які в них впадають, при КТМС свого положення не змінюють.

Інверсія шлуночків супроводжується зміною топографії міжшлуночкової перегородки та провідної системи серця. На відміну від норми, дистальна частина пучка Гіса і його гілки інвертовані разом з міжшлуночковою перегородкою. Анатомічно ліва ніжка пучка Гіса лежить з правого боку, а анатомічно права ніжка – з лівого. Пучок Гіса має напрямок від правого передсердя до лівого, а потім до міжшлуночкової перегородки, тоді як у нормі – від правого передсердя до задніх відділів міжшлуночкової перегородки. При такому розташуванні пучок Гіса – довший, ніж у нормі, і більш вразливий [17].

Особливості аномального розташування провідної системи серця, а також наявність довшого пучка Гіса при КТМС обумовлює можливість появи змін на ЕКГ. Вважається, що специфічних змін ЕКГ при КТМС немає, хоча, на думку деяких авторів, для КТМС характерна наявність зубця Q у правих грудних відведеннях, III стандартному і aVF з відсутністю його в лівих грудних відведеннях, а також позитивні зубці T у всіх грудних відведеннях.

У зв'язку з аномальним розташуванням провідної системи серця у хворих з КТМС можуть виникати різноманітні порушення ритму та провідності. Частота виявлення порушень провідності серця у хворих з КТМС збільшується з віком. У 5–10 % пацієнтів повна атріоventрикулярна блокада трапляється при народженні, і з віком частота її виявлення досягає 40 % [1]. Ризик розвитку порушень провідності збільшується на 2 % за рік, досягаючи 10–15 % у підлітковому віці та близько 30 % у дорослих [8]. Проте майже 2/5 дорослих пацієнтів мають нормальну провідність протягом усього життя [5]. Повна атріоventрикулярна блокада може розвиватися спонтанно впродовж життя, особливо у хворих з ізольованою формою КТМС, тобто в пацієнтів з нормально розташованим серцем і

без наявності інших, супутніх, природжених вад серця.

При КТМС серце може мати як нормальне (*situs solitus*), так і аномальне розташування. КТМС у більшості випадків супроводжується супутніми природженими вадами серця.

Серед багатьох можливих супутніх вад виокремлюється тріада основних: дефект міжшлуночкової перегородки; обструкція шляху відтоку з розташованого справа морфологічно лівого шлуночка (частіше підклапанний стеноз легеневої артерії); аномалії розташованого анатомічно тристулкового клапана, які супроводжуються його недостатністю.

Потрібно зауважити, що недостатність розташованого зліва тристулкового клапана при КТМС може бути як природженою, так і набутою із тенденцією до збільшення її ступеня у віддалені терміни. Це пояснюється тим, що розташований зліва анатомічно тристулковий клапан працює в умовах підвищеного системного тиску великого кола кровообігу.

Структура і м'язові конфігурації морфологічно правого шлуночка, а також анатомія хордально-папілярного апарату лівого атріовентрикулярного клапана впливає на його функціонування в умовах підвищеного системного тиску.

Недостатність лівого атріовентрикулярного клапана у віддалені терміни розвивається в результаті погіршення системної функції ліворозташованого морфологічно правого шлуночка, якому важко виконувати функцію лівого шлуночка в умовах великого кола кровообігу. Зі збільшенням ступеня недостатності лівого атріовентрикулярного клапана посилюється об'ємне перевантаження на вже перевантажений тиском морфологічно правий шлуночок, що також погіршує його функціонування і, замикаючи хибне коло, призводить до прогресування дисфункції морфологічно правого шлуночка. Багатоцентрові дослідження показали збільшення кількості випадків серцевої недостатності з віком [5] у пацієнтів з КТМС.

При ізольованій КТМС функція шлуночків достатня для підтримки нормального рівня активності дорослої людини [4, 9], але має тенденцію до поступового погіршення після другого десятиріччя життя [7]. Описано клінічний випадок діагностування німецькими лікарями в 2012 р. ізольованої форми КТМС у 45-річного пацієнта без скарг в анамнезі лише після розвит-

ку гострої серцевої недостатності на фоні першого епізоду фібриляції передсердь [6]. Є повідомлення про хворих з ізольованою формою КТМС, у яких до кінця дорослого життя серцева недостатність не розвивалася [3], хоча такі випадки досить рідкісні. У Греції діагностували ізольовану форму КТМС з тривалим безсимптомним перебігом лише після того, як 70-річна жінка з трьома успішними вагітностями в анамнезі звернулася зі скаргами на серцебиття [14]. Це пояснюється тим, що якщо при поєднанні КТМС з іншими природженими вадами серця клінічна картина визначається типом супутньої вади і ступенем гемодинамічних розладів, то при ізольованій формі порушень гемодинаміки тривалий час може не бути, і тому ваду діагностують інколи лише у зрілому віці. Хоча бувають винятки з правил. У 2013 р. у США повідомили про випадок діагностування КТМС з наявністю супутніх дефекту міжшлуночкової перегородки та стенозу легеневої артерії у 21-річної жінки на 23-му тижні вагітності, яка не мала скарг та ознак порушення гемодинаміки [12].

Враховуючи, що в другий період вагітності й, особливо, під час пологів серцево-судинна система жінки функціонує в умовах навантаження, випадки відсутності порушень гемодинаміки у вагітних з неускладненою КТМС свідчать про можливість серця витримувати гемодинамічні перевантаження при цій природженій ваді. Це також підтверджують публікації про випадки проходження військової служби громадянами зі своєчасно не виявленою КТМС. У 2013 р. повідомлялося про випадок діагностування неізольованої форми КТМС у 33-річного лейтенанта військово-повітряних сил США [13]. Також відомо про хворого з КТМС, який у молоді роки служив в армії й помер у віці 73 роки [11].

Хворі з ізольованою формою КТМС можуть жити до глибокої старості, але кількість тих, кому за 50, невелика [1]. У літературі трапляються повідомлення про поодинокі випадки спостереження за пацієнтами, яким вже виповнилося 80 років. Опубліковано в 1998 р. випадок діагностування ізольованої форми КТМС у 80-річної жінки [15]. Найстаршою людиною з посмертно діагностованою КТМС вважається 84-річна японка [20].

Ізольована форма КТМС трапляється у край рідко. Частота її становить 1–2 % загальної кількості діагностованих випадків КТМС [1]. Пропонуємо ознайомитися з клінічним випадком

уперше діагностованої ізольованої форми КТМС із безсимптомним перебігом у пацієнта А. віком 21 рік.

У ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України звернувся за консультацією для верифікації діагнозу пацієнт, у якого під час медкомісії для працевлаштування на ЕКГ зареєстрували зміни за відсутності скарг в анамнезі. На ЕКГ (рис. 1): ритм синусовий. Частота скорочень серця (ЧСС) 64 за 1 хв. Відхилення електричної осі вліво. Блокада передньо-верхньої гілки лівої ніжки пучка Гіса. Мале зростання зубця R у відведеннях  $V_2$ – $V_6$ . У відведеннях III, aVF,  $V_1$ – $V_2$  зареєстровано комплекс QS.

На підставі даних аускультатії та змін на ЕКГ ще у віці 4 міс дитину скерували на обстеження в кардіологічний центр хірургічного профілю, але з власних міркувань, враховуючи що дитина добре чувається, мати вирішила передчасно піти зі стаціонарного відділення, і тому ваду своєчасно не діагностували. За весь період життя ніяких скарг на функціонування серцево-судинної системи в пацієнта не було. З віку 7 років почав активно займатися на непрофесійному рівні фут-

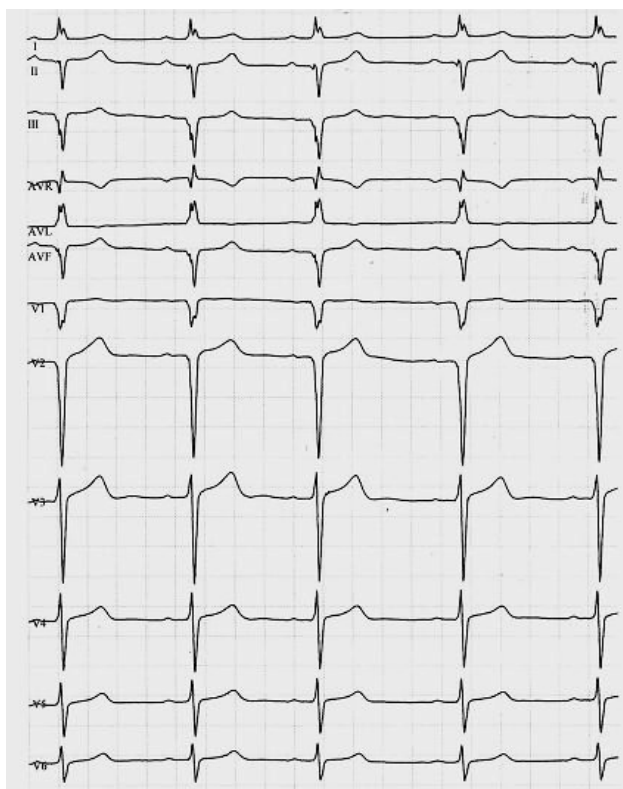


Рис. 1. ЕКГ пацієнта А., 21 рік.

болом. Тричі на тиждень відвідував тренування тривалістю більше 2 год. У 14 років проходив відбір до складу молодіжної команди футбольного клубу «Динамо» (Київ), але не склав іспит з техніки виконання однієї з вправ. Після досягнення призовного віку був визнаний військово-медичною комісією непридатним до служби у Збройних силах через симптоми обмеження рухливості очного яблука та діагностування часткового паралічу відвідного нерва. Перебуваючи в доброму фізичному стані, юнак на професійному рівні грає у футбол і входить до складу однієї з місцевих команд, а у вільні від тренувань дні здійснює пробіжки на відстань до 5 км.

У поліклінічному відділенні ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України пацієнту вперше в житті виконано ехокардіографічне дослідження.

При проведенні ехокардіографії традиційно прийнято працювати із дзеркальним відображенням, тому при нормальному розташуванні серця на зображенні в апікальній чотирикамерній позиції ліві відділи серця розташовані праворуч, а праві – ліворуч (рис. 2).

Тристулковий клапан розташовується ближче до верхівки, і тому на зображенні він вище, ніж мітральний. Розташований у правому шлуночку модераторний пучок – це орієнтир, що дозволяє відрізнити шлуночки серця.

На отриманому ехокардіографічному чотирикамерному зображенні з верхівки серця в

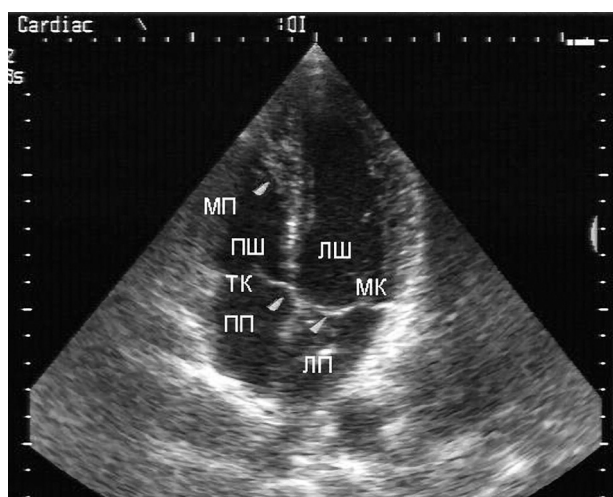


Рис. 2. Зображення серця в нормі. Апікальна чотирикамерна позиція. ЛШ – лівий шлуночок; ПШ – правий шлуночок; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; МК – мітральний клапан, ТК – тристулковий клапан; МП – модераторний пучок.

пацієнта А. морфологічно правий шлуночок розташований праворуч (рис. 3), про що свідчить наявність модераторного пучка як орієнтира, а морфологічно лівий шлуночок – ліворуч. На відміну від норми, правий атріо-вентрикулярний клапан розташований ближче до верхівки серця, а лівий – навпаки, тобто анатомічно мітральний та тристулковий клапани помінялися місцями.

У пацієнтів із системним шлуночком відзначають порушення систолічної та діастолічної функції. Фракція викиду морфологічно правого шлуночка у пацієнта становить (за методом Simpson) 50 %, морфологічно лівого – 68 %. При цьому слід зауважити, як свідчать дані деяких публікацій, що клінічний стан пацієнтів із системним правим шлуночком не корелює з показниками, отриманими при проведенні ехокардіографії шляхом вимірювання діастолічної функції правого шлуночка та систолічної й діастолічної функції лівого шлуночка [19].

Деякі автори пропонують використовувати для оцінки функції морфологічно правого шлуночка коефіцієнт відношення максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення Е, отриманої на анатомічно тристулковому клапані в імпульсно-хвильовому доплерівському режимі, до швидкості раннього діастолічного руху кільця лівого атріоventрикулярного клапана Е<sub>m</sub>, визначеної за допомогою тканинної імпульсної доплерографії. Вважають, що цей показник корелює з толерантністю до фізичного навантаження (ТФН) [16].

Зниження ТФН є загальним у дорослих з КТМС навіть серед пацієнтів у безсимптомний період [16], але бувають винятки.

Для оцінки ТФН пацієнту А. проведено велоергометрію (протокол Cornell). Пацієнт про-

демонстрував високу ТФН, виконавши 150 Вт (9,0 МЕТ). Для своєї вікової групи досяг субмаксимальної ЧСС 169 (85 %) за 1 хв на 5-й хвилині 12-й секунді. Сумарний час виконання тесту становив 11 хв 18 с. Сегмент ST без динаміки. Скарг немає.

Польські кардіологи раніше також повідомляли про діагностування КТМС у 43-річного колишнього спортсмена, який продемонстрував відмінні результати при проведенні тесту з навантаженням. У молоді роки пацієнт займався бігом на короткі дистанції та брав участь у легкоатлетичних змаганнях на національному рівні. Автори повідомлення наголошують, що це перший для них відомий випадок діагностування КТМС у спортсмена [10].

Незважаючи на те, що пацієнти з КТМС можуть мати високу ТФН, потрібно пам'ятати про особливості клінічного перебігу вади, при якому після тривалого безсимптомного періоду може спостерігатися поступове або раптове погіршення стану.

У повідомленні зі США про діагностування КТМС у 33-річного лейтенанта військово-повітряних сил наводяться дані медичної документації, які засвідчують, що за рік до погіршення стану при проведенні проби на ТФН за стандартним протоколом Bruce пацієнт виконав навантаження 14,2 МЕТ та досягнув 96 % від максимальної розрахункової вікової ЧСС. При наступному тестуванні через рік він виконав навантаження 8,5 МЕТ [13]. Порівняно з попередніми дослідженнями простежується помітне зниження ТФН за відносно короткої проміжок часу.

У літературі описано надзвичайно мало клінічних випадків КТМС з високою ТФН у безсимптомний період у спортсменів та осіб, що

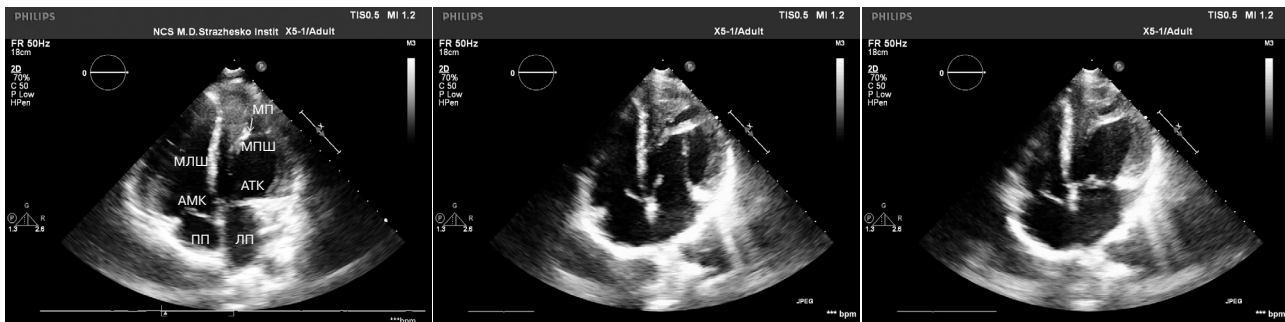


Рис. 3. Апікальна чотирикамерна позиція пацієнта А., 21 рік. МЛШ – морфологічно лівий шлуночок; МПШ – морфологічно правий шлуночок; ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; АМК – анатомічно мітральний клапан, АТК – анатомічно тристулковий клапан; МП – модераторний пучок.

мають фізичні перевантаження, і тому важко прогнозувати перебіг захворювання в таких пацієнтів. На цей час можна висловити припущення, що висока ТФН у пацієнтів з КТМС у безсимптомний період – не єдиний критерій для прогнозування віддаленого перебігу захворювання.

У Нідерландах у 2006–2008 рр. у хворих із системним правим шлуночком проведено дослідження впливу фізичної активності на якість життя в пацієнтів з різним рівнем ТФН. Пацієнти із системним правим шлуночком, які фізично активні в повсякденному житті, мають вищу ТФН порівняно з менш активними. У пацієнтів із системним правим шлуночком виявлено позитивну кореляцію між фізичною активністю та якістю життя [18].

Вплив фізичної активності на системний правий шлуночок, що функціонує в умовах великого кола кровообігу, – один із визначальних чинників, який впливає на перебіг захворювання в пацієнтів з КТМС. Допустимо можлива інтенсивність та тривалість фізичної активності у хворих із системним правим шлуночком з урахуванням його морфологічних особливостей, які в нормальних умовах налаштовані все-таки до низького опору малого кола кровообігу, – питання дискусійне, яке потребує подальшого вивчення.

Для запобігання виникненню дисфункції системного правого шлуночка пацієнтам з КТМС необхідно уникати надмірних та тривалих фізичних навантажень. Перевантаження морфологічно правого шлуночка посилюється зі збільшенням ступеня регургітації на лівому атріовентрикулярному клапані, тому потрібно призначати ехокардіографію з частотою не менше ніж раз на рік. Тенденція до збільшення з віком частоти порушень провідності при КТМС обумовлює необхідність періодично реєструвати ЕКГ пацієнтам у медичних установах за місцем проживання, навіть у безсимптомний період захворювання. При появі повної атріовентрикулярної блокади потрібно невідкладно вирішувати питання встановлення штучного водія ритму. Пацієнтам необхідно перебувати під наглядом районного кардіолога та на диспансерному обліку в кардіоцентрах у фахівця з досвідом спостереження за хворими з КТМС.

## Література

1. Anderson R.H., Becker A.E., Arnold R., Wilkinson J.L. The conducting tissues in congenitally corrected transposition // *Circulation*.– 1974.– Vol. 50.– P. 911.
2. Anderson R.C., Lillehei C.W., Lester R.G. Corrected transposition of the great vessels of the heart: a review of 17 cases // *Pediatrics*.– 1957.– Vol. 20.– № 4.– P. 626–646.
3. Cumming G.R. Congenital corrected transposition of the great vessels without associated intracardiac anomalies // *Amer. J. Cardiol.*– 1962.– Vol. 10.– P. 605.
4. Dimas A.P., Moodie D.S., Sterba R., Gill C.C. Long-term function of the morphological right ventricle in adult patients with congenitally corrected transposition of the great arteries // *Amer. Heart J.*– 1989.– Vol. 118.– P. 896.
5. Gonzalo A.W., Debich-Spiser D., Anderson R.H. Congenitally corrected Transposition // *Orphanet J. Rare Diseases*.– 2011.– Vol. 6.– P. 22.
6. Graf M., Zaczek M., Torzewski J., Zimmermann O. Atrial fibrillation-induced cardiac shock: first manifestation of a congenitally corrected transposition of the great arteries in a 45-year-old man // *Case Reports in Cardiology*.– 2012.– Vol. 2012.– Article ID 126764.– P. 4.
7. Grolleu R., Baissus C., Puech P. Congenitally corrected transposition of the great vessels and preexcitation syndrome (apropos of 2 cases) // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*– 1977.– Vol. 70.– P. 69.
8. Huhta J.C., Maloney J.D., Ritter D.G. et al. Complete atrioventricular block in patients with atrioventricular discordance // *Circulation*.– 1983.– Vol. 67.– № 6.– P. 1374–1377.
9. Kishon Y., Shem-Tov A.A., Schneeweiss H.N. Congenitally corrected transposition of the great arteries without associated defects – a study of 10 patients // *Int. J. Cardiol.*– 1983.– Vol. 3.– P. 112.
10. Kowalik E., Braksator W., Hoffman P. Congenitally corrected transposition of the great arteries and participation in competitive sport // *Kardiologia Polska*.– 2010.– Vol. 68.– № 10.– P. 1174–1175.
11. Lieberman A.D., Schumacher R.R., Childress R.H., Genovese P.D. Corrected transposition of the great vessels in a 73-year-old man // *Circulation*.– 1969.– Vol. 39.– № 1.– P. 96–100.
12. Luke Glancy D. A 21-year-old pregnant woman with congenital heart Disease // *Baylor University Medical Center Proceedings*.– 2013.– Vol. 4.– P. 174–176.
13. Marler A.T. A Case of congenitally corrected transposition of the great arteries. Discovered on coronary computed tomography // *Case Reports in Vascular Medicine*.– 2013.– Vol. 2013.– Article ID 420213.– P. 3.
14. Matsakas E.P., Perpinia A.S., Kambitsi E.H. et al. Congenitally corrected transposition of the great arteries in a seventy-year-old woman // *Hell. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46.– P. 370–373.
15. Roffi M., De March S.F., Seiler C. Congenitally corrected transposition of the great arteries in a 80 year old woman // *Heart*.– 1998.– Vol. 79.– P. 622–623.
16. Tay E.L., Frogoudaki A., Inozuka R. et al. Exercise intolerance in patients with congenitally corrected transposition of the great arteries relates to right ventricular tilting pressures // *Int. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 147.– № 3.– P. 219–223.
17. Wamsley T. Transposition of the ventricles and the arterial stems // *J. Anat.*– 1931.– Vol. 65.– P. 528–540.
18. Winter M.M., Bouma B.J., Van Dijk A.P.J. et al. Relation of physical activity, cardiac function, exercise capacity, and quality of life in patients with a systemic right ventricle // *Amer. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 102.– № 9.– P. 1258–1262.
19. Winter M.M., Bouma B.J., Hardzivenka M. et al. Echocardiographic determinants of the clinical condition in patients with a systemic right ventricle // *Echocardiography*.– 2010.– Vol. 27.– № 10.– P. 1247–1255.
20. Yamazaki I., Kondo J., Imoto K. et al. Corrected transposition of the great arteries diagnosed in a 84-year-old woman // *J. Cardiovasc. Surg.*– 2001.– Vol. 42.– P. 201–203.

Надійшла 8.07.2014 р.



## Корригированная транспозиция магистральных сосудов

А.В. Мельничук, Т.В. Беляева, Е.С. Рей, В.А. Слободской, А.В. Цыж

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

Корригированная транспозиция магистральных сосудов (КТМС) – редкий врожденный порок сердца. В большинстве случаев сопровождается сопутствующими врожденными пороками сердца. Изолированная форма КТМС составляет приблизительно 1 % от общего количества пациентов с данной патологией. КТМС может иметь длительный бессимптомный период, что уменьшает вероятность ее своевременного диагностирования. Для пациентов с КТМС характерна низкая толерантность к физической нагрузке даже в бессимптомный период. В литературе описаны единичные клинические случаи наблюдения за пациентами с высоким уровнем толерантности к физической нагрузке при данной патологии. В статье обращено внимание кардиологов общей практики на особенности клинического течения КТМС и описан клинический случай впервые диагностированной бессимптомной изолированной формы КТМС у 21-летнего пациента с высоким уровнем толерантности к физической нагрузке.

**Ключевые слова:** врожденный порок сердца, корригированная транспозиция магистральных сосудов.

## Corrected transposition of the great arteries

O.V. Melnichuk, T.V. Belyaeva, Ye.S. Rei, V.A. Slobodskyi, O.V. Tsyzh

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

Congenitally corrected transposition of the great arteries (CCTGA) is a rare congenital heart disease (CHD). In majority cases CCTGA is accompanied by other concomitant CHD. The isolated form is detected in approximately 1 % from the general amount of patients with this pathology. Diagnosis of CCTGA without other concomitant CHD appears very rarely in the clinical practice. The isolated form of CCTGA may have the protracted asymptomatic period that diminishes probability of its timely diagnosis. For patients with CCTGA low exercise tolerance is often detected even during asymptomatic period. In literature solitary clinical cases of high exercise tolerance in patients with CCTGA were described. The article dwells attention of the general cardiologists to clinical course of the disease and presents case of the first diagnosed isolated form of CCTGA in 21 years old young man with the high exercise tolerance.

**Key words:** congenital heart disease, corrected transposition of the great arteries.

# Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска

## Часть 2. Кальциноз венечных артерий: диагностика, интерпретация данных, взаимосвязь с другими диагностическими методами выявления ишемической болезни сердца \*

М.И. Лутай, И.П. Голикова

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, кальциноз венечных артерий, мультиспиральная компьютерная томография, коронарный кальциевый индекс, коронароангиография

### Диагностические возможности определения кальциноза венечных артерий

Известно, что лишь 35 % сердечно-сосудистых эпизодов случаются в популяции с высоким риском, около 2/3 из них возникает у лиц со средней и низкой вероятностью развития ишемической болезни сердца (ИБС).

В большинстве случаев при наличии симптомов ИБС диагностика заболевания не вызывает затруднений. Для этого используют такие методы, как ЭКГ, пробы с физической нагрузкой (велозргометрия и тредмил-тест), суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография, радионуклидные исследования. Однако до недавнего времени не существовало возможности проводить массовые исследования для выявления атеросклероза венечных артерий (ВА) на ранней стадии, до появления симптомов. В связи с этим в настоящее время существует большой интерес к новым диагностическим методам, способным определить тяжесть атеросклероза ВА, уязвимые атеросклеротические бляшки (АБ) и выя-

вить пациентов с высоким риском развития коронарных событий. Альтернативные методы определения сердечно-сосудистого риска (ССР) предполагают использование неинвазивных визуализирующих методик (ультразвуковые исследования, компьютерная томография – КТ) [1, 18, 19].

КТ с целью ранней диагностики атеросклероза на основании количественной оценки обызвествления ВА широко применяют в мире. Большинство АБ содержит кальцинаты, так как кальциноз не является поздним проявлением атеросклероза. Общая тяжесть атеросклеротического поражения артерий (объем АБ) коррелирует с выраженностью кальциноза. Раннее выявление атеросклероза ВА стало возможным после появления методик КТ с очень коротким временем получения срезов на аппаратах электронно-лучевой КТ (ЭЛКТ) и мультиспиральной КТ (МСКТ) [12, 13]. Особенностью этих методов является возможность получения изображений кальцинатов ВА без артефактов от движений (временное разрешение этих методов достига-

\* Часть 1 опубликовано в № 6 за 2014 г. (с. 92–100).

ет 50–250 мс) и количественной оценки степени кальциноза с помощью стандартизованных шкал. Одной из наиболее известных является шкала Агатстона. Исследование суммарно занимает всего 5–10 мин, а время непосредственного сбора данных равно 30–40 с (одна задержка дыхания). Подобные исследования необременительны для пациента, не требуют специальной подготовки и выполнения физической нагрузки. Результаты исследования не зависят от пола пациента и его физической тренированности. Количественная оценка кальциноза ВА с помощью КТ полезна для контроля за прогрессированием атеросклероза ВА и, возможно, для оценки эффективности его лечения. У пациентов с уже диагностированной ИБС проведение МСКТ или ЭЛКТ помогает в определении распространенности и местоположения АБ [2–4, 17]. Это важно при выборе тактики лечения больного и определении необходимости проведения коронарографии.

Многоцентровое исследование по сравнению воспроизводимости результатов исследования кальцификации ВА методами ЭЛКТ и МСКТ (6841 пациент, у 3355 из них обнаружены кальцинаты в проекции ВА) показало, что воспроизводимость результатов МСКТ эквивалентна воспроизводимости данных ЭЛКТ. Данные первой и второй МСКТ совпали в 96 % случаев. Коэффициент вариации величины коронарного кальциевого индекса (ККИ), определенной при парных исследованиях, составил для ЭЛКТ-систем 15,8 %, для МСКТ-систем – 16,9 %.

Первая система МСКТ установлена в 1998 г. Рентгеновское излучение при МСКТ генерируется вращающейся рентгеновской трубкой, при этом веерообразный пучок рентгеновского излучения проходит через тело пациента и попадает на параллельные ряды детекторов, после чего происходит процесс реконструкции изображения. Использование МСКТ значительно сокращает время исследования. Преимуществом МСКТ является низкое соотношение сигнал/шум, что позволяет достоверно выявлять незначительные кальцинаты даже у пациентов с ожирением. В данных системах существует возможность синхронизации с ЭКГ и количественного подсчета кальцинатов [3].

При МСКТ чаще используют адаптивные или фиксированные матрицы, состоящие из 16 или 32 рядов детекторов. Применение мультидетекторных матриц позволило значительно

улучшить ряд технических показателей прибора по сравнению со спиральной КТ и конкурировать с методом ЭЛКТ, считавшейся до недавнего времени золотым стандартом неинвазивной визуализации сердца. По сравнению с ЭЛКТ при МСКТ выше показатель сигнал/шум, пространственное разрешение (10 пар линий/мм при МКТ, 7 пар линий/мм при ЭЛКТ), но больше время сканирования (до 250 мс). Мультиспиральные компьютерные томографы оснащены программами проспективной и ретроспективной синхронизации с ЭКГ, позволяют проводить трехмерную реконструкцию, виртуальную внутрисосудистую визуализацию. Значительно уменьшилось количество двигательных артефактов при визуализации венечных сосудов, что с высокой точностью позволяет определить локализацию и выраженность изменений сосудов сердца. Лучевая нагрузка при МСКТ сопоставима с таковой при ЭЛКТ, при проспективной синхронизации с ЭКГ она составляет 0,9 мЗв [27].

Количественное определение степени кальциноза основано на коэффициенте рентгеновского поглощения и площади кальцинатов и может быть выражено в единицах ККИ. Фактор плотности вычисляют по пиковой плотности зоны кальциноза, выражаемой в единицах Хаунсфилда (*Hounsfield units* – HU). Кальциноз ВА определяется как участок плотностью более 130 HU. Классическим методом количественной оценки кальцификации ВА является предложенный в 1990 г. способ подсчета ККИ по методике А. Агатстона, согласно которому ККИ рассчитывают путем умножения площади кальцинированного поражения ВА на фактор плотности, который вычисляется по пиковой плотности в зоне кальциноза (градуирован от 1 до 4 в зависимости от значения HU). Общий ККИ вычисляется как сумма индексов во всех срезах [6].

Данный алгоритм имеет ограничения, высокую зависимость от соотношения сигнал/шум на изображениях и нелинейность увеличения КИ с возрастанием содержания кальция. Для преодоления этих ограничений предложены более перспективные методы, такие как объемный ККИ и оценка массы фосфата кальция.

Алгоритм подсчета объемного ККИ предложен Т.О. Callister и соавторами (1998) [14]. Его определяют с помощью программного обеспечения томографа полуавтоматически, используя метод изотропной интерполяции. При этом

автоматически выделяют и суммируют объемные элементы изображений с плотностью, соответствующей плотности фосфата кальция (более 130 HU). Доказано, что объемный ККИ более воспроизводим, чем рассчитанный по методу Агатстона. Однако и этот алгоритм имеет ограничения: существует возможность ложного преувеличения размеров кальцината и, кроме того, рассчитываемый объем кальция зависит от выбранного порога плотности.

Н. Уооп и соавторы разработали алгоритм подсчета массы фосфата кальция. Суммарная масса фосфата кальция исчисляется в миллиграммах, то есть в абсолютной величине. Для подсчета массы фосфата кальция необходима калибровка томографа с помощью калибровочного фантома [53]. Данный алгоритм характеризуется наилучшей воспроизводимостью результатов.

Но следует помнить, что хотя количество коронарного кальция и находится в близком отношении к тотальной массе АБ, обызвествление представляет всего лишь вершину айсберга. Определяемый объем обызвествленных АБ составляет 20 % тотальной массы АБ. Могут встречаться даже отдельные пациенты без кальцификации, но с легко уязвимыми АБ, которые склонны к разрыву [5, 23].

### **Интерпретация данных ККИ**

Предложена следующая интерпретация ККИ (А. Агатстон):

0 – нет АБ, вероятность ИБС очень низкая, ССР очень низкий.

1–10 – минимальные АБ, ИБС маловероятна, ССР низкий.

1–100 – небольшие АБ, вероятен минимальный или умеренный стеноз, ССР умеренный.

101–400 – умеренное количество АБ, высокая вероятность ИБС, ССР умеренно высокий.

> 400 – выраженный атеросклероз, высокая вероятность значимого стеноза, ССР высокий.

Известно, что частота обызвествлений нарастает с возрастом. Интерпретация может основываться или на абсолютном значении индекса, или на сравнительной индексации со стандартными группами мужской и женской популяций. На рисунке приведены данные J.A. Rumberger, отображающие ККИ у мужчин без клинических проявлений ИБС в зависимости от возраста [45].

M.J. Pletcher, J.A. Tice и соавторы при обследовании 9341 бессимптомного пациента без ИБС в анамнезе также продемонстрировали особенности распределения коронарного кальция в зависимости от возраста и пола и подтвердили корреляцию ККИ со всеми основными факторами риска ИБС [37, 38].

Ряд вопросов, касающихся интерпретации результатов определения степени кальцификации ВА, остаются спорными и продолжают обсуждаться.

В то время как ККИ, равный 0, является предиктором нормальной или почти нормальной ангиографической картины ВА, он не исключает наличия уязвимых АБ, особенно у более молодых пациентов. Обнаружено, что 7 % пациентов с острым коронарным синдромом имеют нулевой ККИ. Это подтверждается данными коронароангиографии (КАГ): у 60 % пациентов этой группы не выявлено значимого (> 50 %) стеноза ВА. Имеются противоречивые данные по вопросу о том, соответствует ли распространенное обызвествление более зрелым стабильным АБ (меньше риск осложнений) или риск при этом возрастает. Некоторые авторы сообщают, что у пациентов со стабильной стенокардией обнаруживается более распространенное обызвествление, чем у пациентов с нестабильной стенокардией или с острыми инфарктами. С другой стороны, есть данные, что у пациентов с очень высоким ККИ (> 1000) риск возникновения инфаркта миокарда или коронарной смерти за год выше на 25 %. Важное значение имеет определение ККИ при дифференциальной диагностике кардиомиопатий (чувствительность 99 % для установления диагноза ишемической кардиомиопатии) и боли в грудной клетке при отсутствии специфических изменений на ЭКГ (чувствительность 98–100 % для диагностики острого коронарного синдрома) [34].

Несмотря на ряд существующих противоречий, до настоящего времени актуальны следующие положения Американской кардиологической ассоциации (2000) [36]:

1. Отрицательные результаты ЭЛКТ/МСКТ делают наличие АБ крайне маловероятным.

2. Отрицательные результаты получают у большинства пациентов с нормальными ангиограммами.

3. Отрицательные результаты маловероятны при значительной обструкции просвета артерий.

4. Отрицательные результаты (ККИ=0) могут соответствовать низкому ССР в ближайшие 2–5 лет.

5. Высокий ККИ может соответствовать умеренному или высокому ССР в ближайшие 2–5 лет.

6. Положительные результаты ЭЛКТ/МСКТ в большинстве случаев подтверждают наличие АБ в ВА.

7. Чем больше количество коронарного кальция, тем выше вероятность стенозирующего атеросклероза ВА, однако при этом нет однозначных соотношений, и выявленные изменения могут не иметь специфичности по локализации.

8. Тотальное количество кальция лучше всего коррелирует с тотальным количеством АБ, однако истинную массу АБ недооценивают.

#### **Кальциноз венечных артерий и сердечно-сосудистые факторы риска, взаимосвязь количества коронарного кальция с возрастом, полом и расой**

Поскольку кальциноз ВА тесно связан с атеросклеротическим процессом, можно ожидать, что факторы риска, ассоциированные с атеросклерозом, также связаны с коронарной кальцификацией. Большинство исследований подтверждают взаимосвязь между повышенным ККИ и более высоким числом традиционных факторов риска [26]. Оценка ККИ дает дополнительные возможности для прогнозирования коронарных событий и смертности помимо общепринятых факторов риска. Некоторые исследователи предлагают учитывать индекс кальциноза ВА для улучшения показаний к назначению липидснижающей терапии в дополнение к текущему лечению АТ-III (Adult Treatment Panel – III).

U. Hoffmann и соавторы попытались установить распределение ККИ в различных возрастных группах у здоровых лиц обоих полов и определить его нормальные значения, а также оценить распределение ККИ по категориям Фремингемской шкалы риска (Framingham Risk Score (FRS)). Авторы показали, что наличие и количество коронарного кальция увеличивается с повышением риска по FRS для лиц любого пола (обследовано 3238 пациентов без клинических проявлений ИБС) [25]. Применение относительных пороговых значений, полученных при обследовании здорового, без факторов риска населения привело к увеличению на 50 % выявления субъектов с повышенным кальцием в ВА,

по сравнению с использованием стандартных пороговых показателей, полученных при скрининге общей группы. С использованием таких критериев отбора выявлено больше субъектов с повышенным ККИ среди женщин, молодых людей и лиц с промежуточным риском по FRS. Так, распространенность кальциноза ВА у пациентов с промежуточным риском по Фремингемской шкале по данным Hoffmann на 33,3 % выше, чем у здоровых. В настоящее время не ясно, поможет ли в дальнейшем прогнозировании ИБС выделение из общей популяции субъектов с низким абсолютным ККИ, который является повышенным для их возраста и пола.

В недавно опубликованном исследовании T.S. Polonsky (5878 пациентов из исследования MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) наблюдались в среднем в течение 5,8 года) показаны дополнительные преимущества добавления ККИ к обычным факторам риска – возраст, пол, курение, систолическое артериальное давление, уровень общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности, раса / национальность. Добавление ККИ увеличило площадь под кривой прогнозирования коронарных событий с 0,76 до 0,81; 26 % обследованных были реклассифицированы при добавлении ККИ к стандартным факторам риска [39].

При исследовании расовых особенностей, кальциноз ВА наиболее распространен у европейцев, близкие к ним результаты имеют индийцы. У афроамериканцев, выходцев из Азии и Латинской Америки этот показатель ниже, несмотря на большее число факторов ССР, что, по-видимому, связано у них с более медленной скоростью прогрессирования коронарного кальциноза. Причина таких этнических особенностей не ясна, но может быть связана с различиями в метаболизме кальция и витамина D и в особенностях минерализации костной ткани. В ряде исследований опровергается наличие существенных различий в распространенности кальцификации ВА у европейцев и афроамериканцев.

В многоцентровом исследовании MESA проведена корреляция распространенности и прогрессирования субклинических сердечно-сосудистых заболеваний в большой популяции различных этнических групп, что позволило лучше понять расовые различия факторов ССР. Интересно, что по данным MESA, социально-экономические факторы, уровень культуры и

образования коррелировали с кальцинозом ВА. Выявленные различия не могут быть объяснены только наличием факторов ССР, включая курение, сахарный диабет и артериальную гипертензию. Низкий уровень кальцификации ВА при большем числе факторов риска ИБС и более высокой смертности от сердечно-сосудистых причин у афроамериканцев может свидетельствовать о защитном эффекте кальциноза АБ. С другой стороны, вторичный анализ исследования MESA показал, что, несмотря на исходные различия, удвоение ККИ во всех 4 основных расовых группах было связано с пропорциональным увеличением частоты коронарных событий, увеличением ССР и смертности. Полученные данные свидетельствуют, что кальциноз ВА – серьезный предиктор смертности, независимо от этнической принадлежности [41].

Распространенность коронарной кальцификации имеет те же тенденции, что и при атеросклерозе: она выше у мужчин и увеличивается с возрастом. В исследовании MESA также показан более низкий ККИ у женщин во всех возрастных группах (этот показатель у женщин начинает приближаться к ККИ у мужчин в возрасте 60 лет). Есть данные, которые позволяют предположить связь между потерей костной массы при остеопорозе у женщин с повышенным ККИ. В субисследовании MESA показано, что у женщин снижение объемной минеральной плотности костной ткани в поясничном отделе позвоночника связано с наличием и количеством кальция в венечных сосудах и брюшной аорте.

Повышение ККИ с возрастом хорошо известно и встречается у пациентов обоих полов и всех рас. Аналогично данным, полученным J. Rumberger (рисунок), в исследовании Ньюмана и соавторов, у 614 пациентов пожилого возраста (в среднем 80 лет) выявлено увеличение кальциноза с увеличением возраста; а также отмечено, что у пациентов старше 85 лет ККИ значительно повышен по сравнению с лицами средних возрастных групп, но без серьезных коронарных событий [35, 46]. Это может быть объяснено тем, что при возрастной гипертрофии миокарда нет усиления его васкуляризации, наоборот она снижается при одновременном возрастании гипоксии. Отмечается разрушение и фрагментация эластических волокон и разрастание коллагеновых волокон в субэндотелиальной соединительной ткани, повышается

синтез коллагена фибробластами. Происходит компенсаторное отложение солей кальция в ответ на возрастное разрушение соединительной ткани.

Таким образом, уровень кальция может иметь различную прогностическую ценность у пациентов пожилого и молодого возраста.

### Распределение коронарного кальция

Отложение кальция в ВА почти исключительно связано с атеросклерозом. Однако его распределение идет не полностью параллельно с возникновением и развитием атеросклеротических поражений. Это позволяет предположить, что атеросклероз и кальцификация являются взаимосвязанными, но различными процессами. Распределение коронарного кальция происходит ближе к началу ВА и может прогрессировать, даже если АБ регрессирует. G.S. Mautner и соавторы, изучив результаты ЭЛКТ 4298 пациентов, показали, что большинство кальциевых отложений обнаруживают в пределах 5 см от аортального устья правой ВА (ПВА) и в пределах 3 см от устьев передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой ВА (ЛВА) и огибающей ветви (ОВ) ЛВА. Наиболее сильно подвержена кальцинозу ПМЖВ ЛВА (86 %), меньше – ПВА (62 %) и ОВ ЛВА (60 %) в проксимальных отделах [33]. G. Sangiorgi и соавторы показали корреляцию между зоной кальцификации и зоной АБ, но не с диаметром просвета сосуда, а также подтвердили, что чаще кальциноз встречается в ПМЖВ, реже – в ПВА и ОВ [47].

Изучая материал, полученный при аутопсии, J.A. Rumberger и соавторы показали тесную вза-

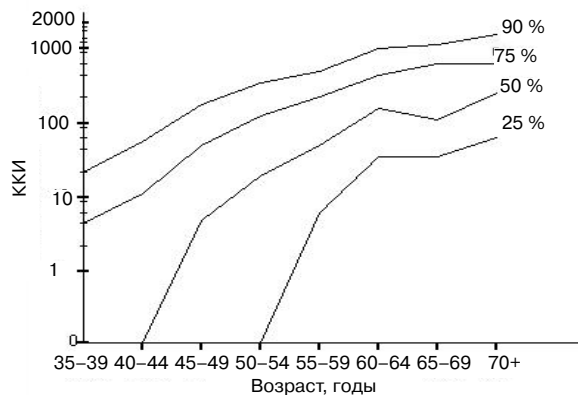


Рисунок. Значения коронарного кальциевого индекса у мужчин без симптомов ИБС в зависимости от возраста (J.A. Rumberger, 1996).

имосвязь между ККИ и увеличением числа АБ на всех уровнях: во всех сосудах сердца, отдельно взятой ВА и в сегментах ВА [44]. Анализируя аналогичные образцы D.V. Simons и соавторы наблюдали более низкую вероятность стенозирующего поражения при отсутствии кальция, корреляцию между площадью АБ и степенью кальциноза [50] и, в отличие от исследований G. Sangiorgi [47], – корреляцию между ККИ, подсчитанным при проведении КТ и процентом стеноза просвета сосуда. Локализация и распространенность поражения ВА по их данным аналогична: наибольшая степень – в ПМЖВ, затем – ПВА и ОВ соответственно.

Имеются также сообщения, что крупные отложения кальция в стволе ЛВА связаны с особенно высоким риском смерти.

### **Кальциноз венечных артерий и результаты ангиографии**

Впервые взаимосвязь стенозов ВА по данным ангиографии с кальцинозом по данным рентгеноскопии была продемонстрирована J.R. Margolis и соавторами еще в 1980 г., что соответствовало данным ранее опубликованных патологоанатомических исследований [31]. Связь увеличения коронарного кальциноза с прогрессированием стенозирующего атеросклероза описана в 1991 г. W.R. Janowitz и соавторы по результатам экспериментального исследования 25 больных, у которых КТ была впервые использована для выявления кальцинированных АБ [28]. У пациентов с клиническими проявлениями ИБС показан более высокий базовый уровень кальцификации ВА по сравнению с бессимптомными пациентами и более быстрое прогрессирование кальциноза при повторном обследовании (в среднем, через 406 дней).

В довольно большом исследовании (1764 пациентов с подозрением на ИБС, которым были проведены как КАГ, так и ЭЛКТ для определения кальциноза ВА), R. Haberl и соавторы показали значительную положительную корреляцию между увеличением ККИ и повышением вероятности выявления значимого стеноза при проведении ангиографии. По их данным, отсутствие кальциноза ВА предсказывало < 1 % возможности выявления значимого стеноза при КАГ. При этом увеличение ККИ сопровождалось уменьшением чувствительности и увеличением специфичности выявления коронарного стеноза

[21]. К аналогичному выводу пришли M.J. Budoff и соавторы, обследовав 1861 пациента с подозрением на ИБС: наличие кальциноза ВА предсказывало ангиографически значимое поражение ВА с чувствительностью 95 % и специфичностью 66 %, а увеличение ККИ улучшало специфичность выявления ангиографически значимой ИБС и вероятность многососудистого поражения [11]. В этих исследованиях также продемонстрирована очень низкая вероятность коронарного стеноза при отсутствии коронарного кальция (отрицательная предсказывающая ценность приближается к 99 %), что свидетельствует об информативности выявления кальциноза ВА перед проведением КАГ. В исследовании с участием 100 пациентов J.F. Vreen и соавторы показали, что чувствительность КТ в выявлении ангиографически значимого стеноза составляет 94 %, специфичность – 72 %, а отсутствие кальцификации ВА имело 100 % отрицательную прогностическую ценность для клинически значимого поражения ВА [9].

Анализ 7 исследований, в которых сравнивали кальциноз ВА, выявленный при ЭЛКТ с результатами КВГ, показал чувствительность методики от 85 до 100 %, специфичность – от 41 до 76 %. Положительное предсказывающее значение варьировало от 55 до 84 %, в то время как отрицательное прогностическое значение – от 70 до 100 %.

В 2002 г. N.D. Wong и соавторы опубликовали номограммы сравнения поражения ВА (по данным коронаровентрикулографии) с уровнем ККИ (по результатам МСКТ) у бессимптомных пациентов (более 21 000 обследованных) [51]. Авторы отмечают быстрый рост коронарного кальциноза у мужчин старше 45 лет, у женщин этот показатель «отстает» на 10–15 лет (таблица).

В исследовании пациентов, которым была выполнена ЭЛКТ для определения ККИ, K. Kajinami и соавторы провели сравнение кальцификации ВА по данным КТ участок за участком со стенозами, выявленными при ангиографии. Исследователи проанализировали в общей сложности 2407 сегментов ВА и обнаружили 666 (27 %) сегментов с кальцификацией. Положительная прогностическая ценность ККИ для значительного стеноза составляла 0,36, а для начального – 0,80. Диффузные и распространенные отложения кальция достоверно коррелировали с наличием атеросклеротических

Таблица

Номограммы более 21 000 бессимптомных пациентов, обследованных в медицинском центре Harbor-UCLA

Женщины (n=6027)										
Поражение КА	Возраст, годы									
	< 40	41–45	46–50	51–55	56–60	61–65	66–70	71–75	> 75	
10 %	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
20 %	0	0	0	0	0	0	0	0	5	
25 %	0	0	0	0	0	0	0	4	25	
30 %	0	0	0	0	0	0	0	10	40	
40 %	0	0	0	0	0	0	3	29	86	
50 %	0	0	0	0	0	2	17	67	157	
60 %	0	0	0	0	2	17	48	120	314	
70 %	0	0	0	3	12	55	114	217	403	
75 %	0	0	2	7	29	81	163	310	577	
80 %	0	0	3	16	56	114	215	398	775	
90 %	2	5	35	79	166	273	481	738	1193	
Мужчины (n=15 238)										
Поражение КА	Возраст, годы									
	< 35	35–40	41–45	46–50	51–55	56–60	61–65	66–70	71–75	> 75
10 %	0	0	0	0	0	0	0	1	8	17
20 %	0	0	0	0	0	0	5	23	51	91
25 %	0	0	0	0	0	1	12	41	81	148
30 %	0	0	0	0	0	4	25	66	121	233
40 %	0	0	0	0	4	15	59	128	216	358
50 %	0	0	0	2	14	42	114	211	328	562
60 %	0	0	1	8	36	89	206	351	493	816
70 %	0	1	4	26	80	166	335	554	749	1223
75 %	0	3	8	41	116	227	421	709	918	1409
80 %	2	5	14	67	161	314	543	888	1119	1658
90 %	12	23	56	174	379	654	996	1484	1667	2396

поражений. Авторы отметили низкую корреляцию степени сужения просвета ВА «участок за участком» с их кальцификацией, при этом ККИ больше ассоциировался с наличием и выраженностью ангиографически значимых стенозов [29].

В исследовании U. Yamamoto и соавторов 99 больным проводили ЭЛКТ и КАГ с целью изучения кальциноза не только ВА, но и аортального и митрального клапанов, нисходящей аорты. Исследователи отметили значимую корреляцию между кальцинозом ВА и увеличением их обструкции. Кроме того, наличие кальцификации аорты увеличивало специфичность ККИ в обнаружении стенозирующего поражения ВА [52].

Хотя отсутствие кальцификации ВА у больных со стенозирующим атеросклерозом встречается редко, это возможно [15]. В ретроспективном исследовании M. Magwan с участием 21-го пациента с симптомной ИБС без кальциноза ВА, но имеющих стенозирующие АБ (по результатам КТ-ангиографии и инвазивной КАГ)

сравнивали с 42 аналогичными больными, но с наличием коронарного кальциноза. Пациенты со стенозом, но без кальцификации были моложе и чаще имели симптомы нестабильной стенокардии по сравнению с больными, у которых обнаружен кальциноз [32]. Эти особенности могут быть связаны с тем, что кальцификация встречается чаще в «зрелых» АБ, которые менее склонны к разрыву – основной причине острого коронарного синдрома. К сожалению, дизайн исследования не предусматривал оценку кальциноза ВА в прогнозировании стенозирующего атеросклероза.

Есть и другие, противоречивые мнения. Так, I. Gottlieb и соавторы в мультицентровом исследовании (291 пациенту после КАГ проведена МСКТ для определения ККИ) показали, что отсутствие коронарного кальциноза малоинформативно для стенозов ВА менее 50 %, не исключает наличие стенозирующего атеросклероза и не заменяет проведение КАГ. Положительное предсказывающее значение при ККИ, равно 0,



для отсутствия стенозирующего атеросклероза, по его данным, составило 81 % [20]. Аналогичные выводы сделаны ранее R. Rubinshtein, который обследовал 668 пациентов с болевым синдромом и отметил, что при наличии типичных ангинозных болей и ККИ, равном 0, нельзя полностью исключить ИБС со стенозирующим поражением, диагностируемым с помощью обычной ангиографии: 7 % больных с ККИ, равном 0, и 17 % больных низким ККИ, по его данным, имели стенозирующее поражение ВА. Атеросклеротические поражения, пропущенные при определении ККИ, были значительными и в 66 % случаев локализовались в ПМЖВ ЛВА [43].

Противоречивые результаты этих исследований свидетельствуют о том, что следует с большой осторожностью относиться к отрицательному результату при интерпретации кальцификации КА.

#### **Связь кальциноза венечных артерий с тестами, используемыми для диагностики ишемической болезни сердца**

Целью определения ККИ является необходимость улучшить диагностику и стратификацию риска ИБС. Поэтому важно определить его место среди других диагностических методик, которые используют в настоящее время [16]. Большинство ранее проведенных исследований сравнивали информативность определения ККИ при проведении ЭЛКТ и стресс-тестирования в прогнозировании стенозирующего атеросклероза [10]. Некоторые исследования оценивали коронарный кальциноз как предиктор ишемического ответа при проведении нагрузочных проб. D.M. Shavelle и соавторы опубликовали результаты обследования 97 пациентов с клиническими симптомами ИБС, которым были проведены ЭЛКТ для оценки ККА и КАГ; 90 % больных также прошли стресс-тестирование. Исследование показало, что чувствительность ККА в прогнозировании стенозирующего атеросклероза составила 96 %, при этом положительная прогностическая ценность – 80 %. Специфичность методики была относительно низкой – 46 %, по сравнению со специфичностью нагрузочного теста 60 % и радиоизотопного определения перфузии 67 %. Сочетанная оценка результатов ЭЛКТ и нагрузочного тестирования увеличивала специфичность до 83 % [49]. D.H. Lamont и соавторы обследовали 153 пациента с положительными результатами тредмил-теста, которым также

определяли уровень коронарного кальция и провели КАГ: 27 % обследованных имели ложноположительный результат пробы, при этом чувствительность пробы при выявлении кальциноза ВА составила 98 %. Ученые сделали вывод, что измерение ККИ с помощью ЭЛКТ может помочь в идентификации пациентов с ложноположительными результатами стресс-тестов [30].

A. Schmermund и соавторы предложили использовать дополнительные преимущества определения ККИ по сравнению с радионуклидной перфузией в прогнозировании степени ангиографических поражений при ИБС [49]. При обследовании 3895 бессимптомных пациентов Z.X. He и соавторы показали, что ни один пациент с ККИ  $\leq 10$  баллов и очень небольшая часть больных (22 %) с ККИ  $\leq 100$  имели положительный ответ при сканировании перфузии с помощью однофотонной эмиссионной КТ (ОФЭКТ) [22]. В другом исследовании J.S. Ho и соавторы показали, что пациенты с низким показателем ККИ все-таки могут иметь ИБС, хотя и достаточно редко, и в таких случаях наличие кальциноза аортального клапана может помочь идентифицировать пациентов с ИБС [24].

D.S. Verma и соавторы обнаружили корреляцию между увеличением ККИ и наличием ишемического ответа при сканировании перфузии с помощью ОФЭКТ у 1195 пациентов без клинических признаков ИБС [8]. Как и в исследованиях Z.X. He, они отметили, что единичные пациенты с ККИ  $\leq 100$  имели нарушение перфузии миокарда. Следует отметить, что 56 % пациентов с ККИ  $\geq 100$  имели нормальные показатели перфузии. N.D. Wong и соавторы показали, что наличие метаболических нарушений (метаболического синдрома или сахарного диабета) снижает пороговый уровень ККИ, при котором увеличивается частота выявления ишемии миокарда до 100, по сравнению с 400 у пациентов без таких аномалий [51].

Представленные данные показывают, что результаты оценки кальциноза ВА и индуцируемой ишемии миокарда по результатам ОФЭКТ в большинстве случаев идентичны (высокий ККИ коррелирует с нарушением перфузии при сканировании). Определенную сложность представляют случаи, когда у одного пациента получают противоречивые результаты перфузии миокарда и коронарного кальция. В ситуации, когда стресс-тест отрицательный, а ККИ высокий, величина выявленного кальциноза оказы-

вала незначительное влияние на конечные точки в проспективном исследовании A. Rozanski и соавторы (1153 пациента, средний период наблюдения – 32 месяца); отсутствие ишемического ответа при сцинтиграфии было предиктором более низкой смертности у пациентов всех подгрупп по ККИ. Напротив, если стресс-тест положительный при низком ККИ, не ясно, является ли прогноз этих больных аналогичным прогнозу пациентов, у которых ККИ низкий, а стресс-тест отрицательный. Исходя из этого, авторы предложили воздержаться от агрессивной тактики у пациентов с высоким ККИ при наличии нормальной перфузии миокарда при проведении сканирования [42].

В другом аналогичном исследовании G. Ramakrishna и соавторы изучили 835 бессимптомных пациентов, у которых применяли обе диагностические методики – определение ККИ и визуализация перфузии миокарда. Корреляция этих двух обследований была небольшой, но оба теста независимо коррелируют со смертностью [40]. При дальнейшем изучении той же группы пациентов J.W. Askew и соавторы выделили 69 бессимптомных пациентов с кальцинозом ВА и отсутствием индуцированной ишемии при сцинтиграфии и обследовали их повторно через 4 года. Исследователи сообщили, что изначально отрицательный стресс-тест даже при наличии коронарного кальция ассоциировался с хорошим прогнозом, и хотя у 6 % обследованных при повторных пробах результаты стресс-теста стали положительными, они не были связаны с какими-либо сердечно-сосудистыми событиями [7].

Таким образом, на сегодняшний день при проведении МСКТ возможно неинвазивно оценить количество и объем коронарного кальция. Методика может быть рекомендована как скрининговый метод у пациентов без симптомов ИБС с целью выявления лиц с высоким риском (имеющих высокую вероятность развития ИБС), для дифференциальной диагностики у больных с неясным болевым синдромом в грудной клетке, для решения вопроса о целесообразности проведения дополнительных (в том числе инвазивных) методов обследования. Отсутствие отложений кальция свидетельствует о невысокой вероятности гемодинамически значимых стенозов венечных артерий при ангиографии и низком ССР в ближайшие годы, но может встречаться при наличии атеросклеротических поражений у пациентов молодого возраста.

Выявление кальцинатов в ВА увеличивается с возрастом и чаще всего подтверждает наличие АБ: чем выше ККИ, тем больше вероятность стенозирующих поражений. То, что результаты исследования стандартизованы, мало зависят от субъективной оценки исследователя, хорошо коррелируют с другими тестами, используемыми для диагностики ИБС, а также быстрота проведения обследования и его неинвазивность делают МСКТ приемлемым методом для использования в качестве скрининг-теста.

## Литература

1. Гагарина Н.В., Синицын В.Е., Терновой С.К. Кальциноз коронарных артерий: методы диагностики, клинические результаты, практическая значимость // Медицинская визуализация.– 2000.– № 3.– С. 23–28.
2. Терновой С.К., Сыркин А.Л., Чумахидзе П.Ш. и др. Место мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике ишемической болезни сердца // Кардиология.– 2004.– № 12.– С. 23–26.
3. Федьків С.В. Результати неінвазивної кардіоваскулярної діагностики методом мультиспиральної комп'ютерної томографії // Укр. радіол. журн.– 2009.– № 17.– С. 451–459.
4. Шараевский О.А., Носенко Н.Н., Поташев С.В. и др. Мультиспиральная компьютерная томография: применение в кардиологии // Внутренняя медицина.– 2007.– № 5 (5).
5. Abu-El-Haija B., Ababneh B., Vacek J.L. Coronary artery calcification score and computed tomographic coronary angiography: a review and update // The Open Atherosclerosis & Thrombosis J.– 2012.– Vol. 5.– P. 22–28.
6. Agatston A.S., Janowitz W.R., Hildner F.J. et al. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography // J. Amer. Coll. Cardiol.– 1990.– Vol. 15 (4).– P. 827–832.
7. Askew J.W., Miller T.D., Araoz P.A. et al. Abnormal electron beam computed tomography results: the value of repeating myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the ongoing assessment of coronary artery disease // Mayo Clin. Proc.– 2008.– Vol. 83 (1).– P. 17–22.
8. Berman D.S., Wong N.D., Gransar H. et al. Relationship between stress-induced myocardial ischemia and atherosclerosis measured by coronary calcium tomography // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2004.– Vol. 44 (4).– P. 923–930.
9. Breen J.F., Sheedy P.F., Schwartz R.S. et al. Coronary artery calcification detected with ultrafast CT as an indication of coronary artery disease // Radiology.– 1992.– Vol. 185 (2).– P. 435–439.
10. Budoff M.J. Atherosclerosis Imaging and Calcified Plaque: Coronary Artery Disease Risk Assessment // Prog. Cardiovasc. Dis.– 2003.– Vol. 46 (2).– P. 135–148.
11. Budoff M.J., Diamond G.A., Raggi P. et al. Continuous probabilistic prediction of angiographically significant coronary artery disease using electron beam tomography // Circulation.– 2002.– Vol. 105 (15).– P. 1791–1796.
12. Budoff M.J., Raggi P. Coronary artery disease progression assessed by electron-beam computed tomography // Amer. J. Cardiol.– 2001.– Vol. 88 (2A).– P. 46E–50E.
13. Cademartiri F., La Grutta L., Palumbo A. et al. Non-invasive visualization of coronary atherosclerosis: state-of-art // J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown). – 2007.– Vol. 8 (3).– P. 129–137.
14. Callister T.O., Coil B., Raya S.P. et al. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method // Radiology.– 1998.– Vol. 208 (3).– P. 807–814.
15. Chen L.C., Chen J.W., Wu M.H. et al. Differential Coronary

Calcification on Electron-Beam CT Between Syndrome X and Coronary Artery Disease in Patients With Chronic Stable Angina Pectoris // *Chest.*– 2001.– Vol. 120.– P. 1525–1533.

16. Corciu A.I., Siciliano V., Poggianti E. et al. Cardiac calcification by transthoracic echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease // *Int. J. Cardiol.*– 2010.– Vol. 142.– P. 288–295.

17. Dharampal A.S., Rossi A., Feyter P.J. Computed tomography coronary angiography in the detection of coronary artery disease // *J. Cardiovasc. Med.*– 2011.– Vol. 12.– P. 554–561.

18. Ghadri J.R., Fiechter M., Fuchs T.A. et al. The value of coronary calcium score in daily clinical routine, a case series of patients with extensive coronary calcifications // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 162 (2).– P. e47–49.

19. Goel R., Garg P., Achenbach S. et al. Coronary Artery Calcification and Coronary Atherosclerotic Disease // *Cardiol. Clin.*– 2012.– Vol. 30 (1).– P. 19–47.

20. Gottlieb I., Miller J.M., Arbab-Zadeh A. et al. The absence of coronary calcification does not exclude obstructive coronary artery disease or the need for revascularization in patients referred for conventional coronary angiography // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55 (7).– P. 627–634.

21. Haberl R., Becker A., Leber A. et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2001.– Vol. 37 (2).– P. 451–457.

22. He Z.X., Hedrick T.D., Pratt C.M. et al. Severity of coronary artery calcification by electron beam computed tomography predicts silent myocardial ischemia // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101 (3).– P. 244–251.

23. Heuschmid M., Burgstahler C., Reimann A. et al. Usefulness of noninvasive cardiac imaging using dual-source computed tomography in an unselected population with high prevalence of coronary artery disease // *Amer. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100 (4).– P. 587–592.

24. Ho J.S., Fitzgerald S.J., Stolfus L.L. et al. Relation of a coronary artery calcium score higher than 400 to coronary stenoses detected using multidetector computed tomography and to traditional cardiovascular risk factors // *Amer. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 101 (10).– P. 1444–1447.

25. Hoffmann U., Massaro J.M., Fox C.S. et al. Defining normal distributions of coronary artery calcium in women and men (from the Framingham Heart Study) // *Amer. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 102 (9).– P. 1136–1141.

26. Ibebuogu U.N., Ahmadi N., Hajsadeghi F. et al. Measures of coronary artery calcification and association with the metabolic syndrome and diabetes // *J. Cardiometab. Syndr.*– 2009.– Vol. 4 (1).– P. 6–11.

27. Janowitz W.R., Agatston A.S., King D. et al. High-resolution ultrafast CT of the coronary arteries: new technique for visualizing coronary artery anatomy // *Radiology.*– 1988.– Vol. 169.– P. 345–376.

28. 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 (1).– P. 1–6.

29. Kajinami K., Seki H., Takekoshi N. et al. Coronary calcification and coronary atherosclerosis: site by site comparative morphologic study of electron beam computed tomography and coronary angiography // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 29 (7).– P. 1549–1556.

30. Lamont D.H., Budoff M.J., Shavelle D.M. et al. Coronary calcium scanning adds incremental value to patients with positive stress tests // *Amer. Heart J.*– 2002.– Vol. 143 (5).– P. 861–867.

31. 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 (3).– P. 609–616.

32. Marwan M., Ropers D., Pflederer T. et al. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence

of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography // *Heart.*– 2009.– Vol. 95 (13).– P. 1056–1060.

33. Mautner G.C., Mautner S.L., Froehlich J. et al. Coronary artery calcification: assessment with electron beam CT and histomorphometric correlation // *Radiology.*– 1994.– Vol. 192 (3).– P. 619–623.

34. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P. et al. Coronary Artery Calcium Progression: An Important Clinical Measurement? // *JACC.*– 2010.– Vol. 56 (20).– P. 1613–1622.

35. Newman A.B., Naydeck B.L., Sutton-Tyrrell K. et al. Coronary artery calcification in older adults to age 99: prevalence and risk factors // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (22).– P. 2679–2684.

36. O'Rourke R.A., Brundage B.H., Froelicher V.F. et al. ACC/AHA Expert Consensus Document American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on Electron-Beam Computed Tomography for the Diagnosis and Prognosis of Coronary Artery Disease // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 126–140.

37. Pletcher M.J., Alice J., Pignone M. et al. What does my patient's coronary artery calcium score mean? Combining information from the coronary artery calcium score with information from conventional risk factors to estimate coronary heart disease risk // *BMC Medicine.*– 2004.– Vol. 2 (31).– P. 1–11.

38. Pletcher M.J., Tice J.A., Pignone M. Using the coronary artery calcium score to predict coronary heart disease events: a systematic review and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.*– 2004.– Vol. 164 (12).– P. 1285–1292.

39. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303 (16).– P. 1610–1616.

40. Ramakrishna G., Miller T.D., Breen J.F. et al. Relationship and prognostic value of coronary artery calcification by electron beam computed tomography to stress-induced ischemia by single photon emission computed tomography // *Amer. Heart J.*– 2007.– Vol. 153 (5).– P. 807–814.

41. Rosen B.D., Fernandes V., McClelland R.L. et al. Relationship Between Baseline Coronary Calcium Score and Demonstration of Coronary Artery Stenoses During Follow-Up. MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *JACC: Cardiovascular imaging.*– 2009.– Vol. 2 (10).– P. 1175–1183.

42. Rozanski A., Gransar H., Wong N.D. et al. Clinical outcomes after both coronary calcium scanning and exercise myocardial perfusion scintigraphy // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (12).– P. 1352–1361.

43. Rubinshtein R., Gaspar T., Halon D.A. et al. Prevalence and extent of obstructive coronary artery disease in patients with zero or low calcium score undergoing 64-slice cardiac multidetector computed tomography for evaluation of a chest pain syndrome // *Amer. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (4).– P. 472–475.

44. Rumberger J.A., Brundage B.H., Rader D.J. et al. Electron Beam Computed Tomographic Coronary Calcium Scanning: A Review and Guidelines for Use in Asymptomatic Persons // *Mayo Clin. Proc.*– 1999.– Vol. 74.– P. 536–538.

45. 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.

46. Rumberger J.A., Simons D.B., Fitzpatrick L.A. et al. Coronary artery calcium area by electron-beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area. A histopathologic correlative study // *Circulation.*– 1995.– Vol. 92 (B).– P. 2157–2162.

47. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A. et al. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using noncalcifying methodology // *J. Amer. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31 (1).– P. 126–133.

48. Schmermund A., Denktas A.E., Rumberger J.A. et al. Independent and incremental value of coronary artery calcium for predicting the extent of angiographic coronary artery disease: comparison with cardiac risk factors and radionuclide perfusion

- imaging // J. Amer. Coll. Cardiol.– 1999.– Vol. 34 (3).– P. 777–786.
49. Shavelle D.M., Budoff M.J., LaMont D.H. et al. Exercise testing and electron beam computed tomography in the evaluation of coronary artery disease // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 36 (1).– P. 32–38.
50. Simons D.B., Schwartz R.S., Edwards W.D. et al. Noninvasive definition of anatomic coronary artery disease by ultrafast computed tomographic scanning: a quantitative pathologic comparison study // J. Amer. Coll. Cardiol.– 1992.– Vol. 20 (5).– P. 1118–1126.
51. Wong N.D., Budoff M.J., Pio J. et al. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and gender-specific quartiles // Amer. Heart J.– 2002.– Vol. 143.– P. 456–459.
52. Yamamoto H., Shavelle D., Takasu J. et al. Valvular and thoracic aortic calcium as a marker of the extent and severity of angiographic coronary artery disease // Amer. Heart J.– 2003.– Vol. 146 (1).– P. 153–159.
53. Yoon H.C., Greaser L.E. III, Mather R. et al. Coronary artery calcium: alternate methods for accurate and reproducible quantitation // Acad. Radiol.– 1997.– Vol. 4.– P. 666–673.

Поступила 21.07.2014 р.

**Кальциноз вінцевих артерій, аорти, клапанів серця та ішемічна хвороба серця: патофізіологія, взаємозв'язок, прогноз, стратифікація ризику.** Частина 2. Кальциноз вінцевих артерій: діагностика, інтерпретація даних, взаємозв'язок з іншими діагностичними методами виявлення ішемічної хвороби серця

М.І. Лутай, І.П. Голікова

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

Проведення МСКТ дає можливість неінвазивно оцінити кількість і об'єм коронарного кальцію. Слід зазначити, що виявлення кальцинатів у вінцевих артеріях збільшується з віком і найчастіше підтверджує наявність атеросклеротичних бляшок: чим вищий коронарний кальцевий індекс (ККІ), тим більша вірогідність стенозу. Відсутність відкладень кальцію свідчить про невисоку ймовірність гемодинамічно значущих стенозів вінцевих артерій і низький ризик серцево-судинних подій у найближчі роки, проте може зустрічатися при наявності атеросклеротичних уражень в осіб молодого віку. Методика може бути рекомендована як скринінговий метод у пацієнтів без симптомів ішемічної хвороби серця з метою виявлення осіб, які мають високу ймовірність її розвитку, а також для диференціальної діагностики в пацієнтів з неясним больовим синдромом у грудній клітці та вирішення питання про доцільність проведення додаткових (зокрема інвазивних) методів обстеження.

**Ключові слова:** атеросклероз, ішемічна хвороба серця, кальциноз вінцевих артерій, мультиспіральна комп'ютерна томографія, коронарний кальцевий індекс, коронароангіографія.

**Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification.** Part 2. Calcification of the coronary arteries: diagnosis, data interpretation, relation to other methods of the diagnosis of ischemic heart disease

М.І. Lutai, I.P. Golikova

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

Coronary angiography is the gold standard method for evaluation of the vascular lumen. It provides excellent results in demonstrating stenotic lesions of the coronary arteries. However, it is an invasive procedure which does not allow direct visualization and evaluation of the coronary artery wall. Today multislice computed tomography (MSCT) provides non-invasive estimation of the amount and extent of the coronary calcium. MSCT may be recommended as a screening tool in patients without symptoms of the coronary artery disease to identify individuals with high probability of its development. It is also useful for the differential diagnosis of the unclear chest pain, and for decision about feasibility of additional (including invasive) methods of examination. Coronary MSCT is fast, relatively inexpensive, patient-friendly and non-invasive modality for diagnosis of the coronary artery stenosis. It is progressively extending its application into all fields of cardiac disease. It was noted that the detection of the calcinates in the coronary arteries increases with age and often confirms the presence of the stenotic atherosclerotic plaques. Absence of calcium deposits is associated with low probability of hemodynamically significant stenoses of the coronary arteries and low risk of cardiovascular events in the next few years, but may occur in younger patients with atherosclerotic lesions.

**Key words:** atherosclerosis, ischemic heart disease, coronary artery calcification, multislice computed tomography, coronary calcium score, coronary angiography.

# Научные доказательства эффективности эплеренона у больных с дисфункцией левого желудочка: от инфаркта миокарда к сердечной недостаточности

С.Н. Кожухов, А.Н. Пархоменко

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, острая сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность

Острый инфаркт миокарда (ОИМ) – одна из важных проблем здравоохранения во всем мире. Постоянное усовершенствование методов лечения инфаркта миокарда (ИМ) привело к улучшению ближайшего и отдаленного прогноза [18]. Но, несмотря на это, дисфункция левого желудочка (ЛЖ) и острая сердечная недостаточность (ОСН) развиваются достаточно часто, что ассоциируется, в первую очередь, с увеличением смертности. По данным ретроспективного анализа, частота выявления ОСН у больных с ОИМ составляет более 30 % на момент госпитализации в стационар, еще у 5–8 % ОСН развивается на протяжении госпитального периода [10]. Эти данные подтверждены в таких больших регистрах, как ADHERE, EURO HART survey, NRM1 [30]. Учитывая то, что в Украине ежегодно регистрируют более 50 тыс. случаев ИМ, то количество пациентов с ОСН составляет третью часть. С одной стороны, это ложится значительным бременем на здравоохранение за счет увеличения сроков лечения, частоты осложнений, числа дней нетрудоспособности. С другой стороны, ОСН ведет к увеличению количества дней в стационаре, повышению частоты возникновения повторных ИМ и сердечно-сосудистой смерти [1].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) имеет прямое отношение к регулированию функции ЛЖ и, соответственно, к возникновению сердечной недостаточности (СН), поэтому блокада РААС является одной из самых успешных медикаментозных стратегий по улучшению исходов у этих пациентов. Фармако-

логические ингибиторы РААС – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II и антагонисты альдостерона (АА) – приводят к повышению выживаемости больных после перенесенного ИМ. Дополнительное использование АА в Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES), Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) привело к статистически значимому уменьшению летальности и смертности, что подчеркивает роль АА в уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с СН [27, 28, 38].

Альдостерон – важный минералокортикоидный гормон, который секретируется корой надпочечников в ответ на стимуляцию ангиотензина II, гиперкалиемию и кортикотропин. Это один из важнейших нейрогормональных медиаторов РААС в регулировании водного и калиевого баланса. Альдостерон также стимулирует рост фибробластов и синтез фибриллярного коллагена и таким образом играет важную роль в фиброзе сердца и сосудов и, соответственно, в ремоделировании ЛЖ. В настоящее время АА относят к классу I рекомендаций для пациентов с ХСН и больных с дисфункцией ЛЖ или СН после перенесенного ИМ в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца [15, 20, 36].

Представленный материал раскрывает возможные механизмы положительного влияния эплеренона у пациентов с СН и систолической дисфункцией ЛЖ – как у больных хронической СН (ХСН), так и у лиц с перенесенным ИМ. Также обсуждаются практические подходы и меры предосторожности при использовании эплеренона в оптимальных дозах, основанных на доказательной медицине.

**Альдостерон и его роль в патофизиологии СН.** Альдостерон, воздействуя на рецепторы в эпителиальных (в первую очередь в почках) и неэпителиальных тканях (в сердце, сосудах, головном мозге), повышает артериальное давление (АД), увеличивает реабсорбцию натрия и задержку жидкости с одновременным снижением уровня калия [14]. Увеличение секреции альдостерона, в свою очередь, является ответом или на активацию РААС и повышение синтеза ангиотензина II, или на повышение уровня калия плазмы крови. Существует и местный синтез альдостерона в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, в сердечной мышце, который влияет на процессы постинфарктного ремоделирования [12].

За физиологические эффекты альдостерона отвечают минералокортикоидные рецепторы (MR), которые присутствуют в эпителии почечных канальцев, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе. К классическим эффектам активации MR относится, прежде всего, влияние на водно-электролитный баланс. При связывании альдостерона с этим типом MR происходят активация транскрипции ДНК и увеличение экспрессии натриевых, калиевых каналов,  $K^+/Na^+$ -АТФазы. Существуют и мембранные (неядерные) MR. Воздействие альдостерона на них способствует активации быстрых кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы С. Следует отметить, что классический антагонист альдостерона спиронолактон, в отличие от эплеренона, не влияет на эти рецепторы [31]. Скорее всего, MR и являются основными его эффекторами альдостерона в альдостерон-чувствительных клетках – кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах.

Установлена корреляция уровня альдостерона с массой миокарда ЛЖ, а стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не связана с его влиянием на уровень АД, а определяется прямой стимуляцией рецепторов

кардиомиоцитов [35]. Терапия АА вызывает уменьшение массы миокарда ЛЖ, улучшает его насосную функцию и, что важно, приводит к уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида, одного из главных предикторов гипертрофии миокарда и ремоделирования ЛЖ у больных СН [7].

Еще одним механизмом, через который альдостерон может влиять на развитие сердечно-сосудистых заболеваний, является формирование эндотелиальной дисфункции. Показано, что повышенный уровень альдостерона ассоциируется с повышением жесткости артерий у лиц артериальной гипертензией (АГ) [2]. У пациентов с СН лечение АА увеличивает степень вазодилатации в ответ на ацетилхолин, что связывают с повышением продукции эндогенного оксида азота [16].

Патогенетическая роль альдостерона в развитии сердечно-сосудистых заболеваний определяет значение АА в лечении этой патологии, в первую очередь в лечении АГ и СН. Наиболее известным и распространенным АА в нашей стране является спиронолактон, блокирующий как MR, так и рецепторы прогестерона и андрогены [17]. Эффективность спиронолактона у больных СН доказана в исследовании RALES [28]. Его результаты послужили основой для включения АА в рекомендации по лечению СН в качестве дополнительных средств [15]. Но применение спиронолактона ограничивается развитием побочных эффектов – гиперкалиемии, гинекомастии, импотенции [9]. Снижение частоты побочных эффектов достигается увеличением селективности АА в отношении MR.

**Селективный антагонист альдостерона – эплеренон.** Первым селективным АА является эплеренон (эпоксимексренон), представляющий собой 9-а, 11-а эпоксидериват спиронолактона. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении MR, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени по сравнению с последним связывается с белками плазмы, что в итоге обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении MR [8].

Эплеренон связывает MR более длительно и сильно, чем их естественный агонист альдостерон, и блокирует их. При этом наблюдают увеличение концентрации альдостерона в плазме крови, особенно в начале применения препарата, впоследствии синтез альдостерона по механизму отрицательной обратной связи подавля-

ется. Сродство эплеренона к МР несколько меньше, чем у спиронолактона. Преимуществом эплеренона является его высокая селективность в отношении рецепторов альдостерона. Сродство к рецепторам прогестерона при этом составляет менее 1 %, а к андрогеновым рецепторам – менее 0,1 %. Этим объясняется лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития и побочных эффектов [8].

Эплеренон разрушается печенью, период полувыведения препарата – 4–6 ч, активных метаболитов нет. Почками выводится менее 5 % препарата. Эплеренон метаболизируется цитохромом СУР3А4 [6]. Эплеренон не влияет на другие системы цитохромов, поэтому при совместном применении с лозартаном, амиодароном, метопрололом, симвастатином и другими препаратами, метаболизирующимися печенью, не требуется коррекции дозировок. Не выявлено и межлекарственного взаимодействия с варфарином и дигоксином.

Пиковая концентрация в крови достигается через 1,5 ч после приема препарата. Эплеренон на 50 % связывается с белками плазмы.

Частота побочных эффектов при применении эплеренона, как правило, не превышает таковую при приеме плацебо. Такие побочные эффекты, как гинекомастия у мужчин и вагинальные кровотечения у женщин, при приеме эплеренона встречаются менее чем в 1 % случаев. Нарастание уровня калия у больных с сохраненной функцией почек наблюдают только при приеме эплеренона в дозе свыше 200 мг/сут.

**Лечение СН.** Первым доказательством возможности применения эплеренона для лечения пациентов с СН (II–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) стало исследование, в котором его сопоставляли со спиронолактоном. Оценивали эффективность и безопасность эплеренона у больных со стабильным течением СН в дополнение к стандартной терапии, включавшей ингибиторы АПФ, диуретики и дигоксин. Эплеренон назначали в дозах 25, 50 и 100 мг/сут. Пациенты группы контроля получали или спиронолактон в дозе 25 мг/сут, или плацебо. Всего в исследовании участвовал 321 больной.

Через 12 нед от начала лечения и в группе эплеренона, и в группе спиронолактона отмечали значительное снижение уровня мозгового натрийуретического пептида, а также увеличение уровней альдостерона и ренина мочи по

сравнению с плацебо. Достоверными различия становились при приеме эплеренона в дозе 50 мг/сут и выше. У больных, принимавших эплеренон в дозе 100 мг в сутки, отмечали статистически значимое увеличение случаев гиперкалиемии (уровень калия выше 6 мэкв/л) – 12 по сравнению с 8,7 % в группе спиронолактона. У мужчин, получавших спиронолактон, чаще регистрировали увеличение уровня тестостерона, чем у пациентов, получавших эплеренон. По влиянию на ФК СН и массу тела спиронолактон и эплеренон не различались [25].

Таким образом, эплеренон, как и спиронолактон, эффективен у больных с симптомами СН. АА назначают в добавление к стандартной терапии СН. Рекомендуют начинать терапию с дозы эплеренона 25 мг/сут. Возможно увеличение дозы препарата до 50 мг/сут под контролем уровня калия. Основные ограничения в применении эплеренона при СН связаны с риском гиперкалиемии. Не рекомендуют назначать эплеренон больным с нарушением функции почек – снижением клиренса креатинина ниже 30 мл/мин и уровнем калия крови выше 5,0 ммоль/л. Риск гиперкалиемии также возрастает при комбинации АА с высокими дозами ингибиторов АПФ. Не рекомендуют сочетать лечение эплереноном и применение нестероидных противовоспалительных средств. Контроль уровня калия должен осуществляться на 3-и и 7-е сутки от начала лечения и 1 раз в 3 мес при постоянном назначении препарата. При диарее или другой дегидратации прием АА нужно отменять.

**Результаты исследования EPHEBUS.** В 2003 г. опубликованы результаты крупного международного многоцентрового плацебоконтролируемого исследования EPHEBUS, в котором изучали влияние терапии эплереноном в дополнение к стандартному лечению на прогноз больных, перенесших ОИМ, сопровождавшийся развитием СН. В испытании принимали участие 674 центра из 37 стран мира, в том числе и из Украины. Исследование охватило 6642 пациентов с ИМ, имевших признаки СН (хрипы в легких, признаки застоя при рентгенографии, третий тон при аускультации) и систолической дисфункции ЛЖ (снижение фракции выброса (ФВ) менее 40 %). Больных включали в исследование на 3-и–14-е сутки от развития ИМ при условии клинической стабилизации. Начальная доза эплеренона составляла 25 мг/сут, через 4 нед от начала терапии при уровне калия крови не боль-

ше 5 ммоль/л дозу препарата увеличивали до 50 мг/сут. Средний срок наблюдения в исследовании EPHEBUS составил 16 мес, исследование остановлено досрочно ввиду явного преимущества эплеренона. Первичными конечными точками были время до смерти от любой причины, время до смерти от сердечно-сосудистого заболевания и время до первой госпитализации по сердечно-сосудистой причине, включая СН, повторный ИМ, инсульт или желудочковые аритмии. Вторичными конечными точками были все случаи смерти от сердечно-сосудистых и любых других причин и все госпитализации. Средняя доза препарата составила 43,5 мг в сутки в группе плацебо и 42,6 мг в группе эплеренона. Результаты исследования показали, что в группе эплеренона отмечали достоверное снижение общей смертности на 15 % (14,4 % в группе эплеренона по сравнению с 16,7 % в группе плацебо), а также смертности и госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (26,7 по сравнению с 30 %). Снижения риска возникновения смерти от сердечно-сосудистых причин достигали за счет уменьшения частоты возникновения внезапной сердечной смерти (ВСС). В группе применения эплеренона отмечено также уменьшение количества госпитализаций от сердечно-сосудистых причин, причем в основном уменьшалось количество госпитализаций по поводу СН. В целом в группе эплеренона отмечено достоверное уменьшение общего количества конечных точек – всех случаев смерти и всех госпитализаций (1730 – в группе эплеренона и 1829 – в группе плацебо). Положительный эффект от приема эплеренона – снижение общей смертности – был более выражен у лиц, имевших в анамнезе АГ, нормальный уровень креатинина на момент рандомизации, у пациентов с высоким пульсовым АД (> 45 мм рт. ст.) и у больных, принимавших ингибиторы АПФ в сочетании с  $\beta$ -адреноблокаторами [24].

В исследовании EPHEBUS показано, что эффект терапии эплереноном достигается уже на ранних сроках после ИМ. При анализе исходов на 30-е сутки после рандомизации относительный риск общей смертности снизился на 31 % (3,2 % в группе эплеренона по сравнению с 4,6 % в группе плацебо;  $P=0,004$ ). Отмечена тенденция к уменьшению риска всех сердечно-сосудистых событий (смерти и всех случаев госпитализации) на 13 % (соответственно 8,6 и 9,9 %;  $P=0,074$ ). При этом терапия эплереноном

достоверно снижала сердечно-сосудистую смертность на 32 % ( $P=0,003$ ). Наблюдала выраженную тенденцию к уменьшению риска возникновения ВСС (на 37 %;  $P=0,051$ ) [26].

Отдельно проанализирована эффективность эплеренона в наиболее тяжелой группе ( $n=2106$ ) – у пациентов с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ < 30 %). У этих больных эплеренон на 21 % снижал общую смертность ( $P=0,012$ ) и уменьшал количество всех сердечно-сосудистых событий и госпитализаций ( $P=0,001$ ), на 23 % снизилась сердечно-сосудистая смертность ( $P=0,008$ ). Относительный риск ВСС уменьшился на 33 % ( $P=0,01$ ), а смертность и количество госпитализаций по поводу ОЧН уменьшились на 25 % ( $P=0,005$ ). Наиболее значимое снижение риска регистрировали при анализе исходов через 30 сут терапии. Риск смерти от любой причины снизился на 43 % ( $P=0,002$ ), риск возникновения сердечно-сосудистой смерти и повторных госпитализаций – на 29 % ( $P=0,006$ ), а риск ВСС – на 58 % ( $P=0,008$ ) [23].

Среди больных, включенных в исследование EPHEBUS, проведено дополнительное фармакоэкономическое исследование. При этом учитывали стоимость медикаментов, затраты на амбулаторное лечение и госпитализации, а также увеличение продолжительности жизни. Оказалось, что терапия эплереноном не только предупреждает неблагоприятные исходы, но и обладает экономической эффективностью [34].

Интересно отметить, что смертность в группе плацебо и влияние эплеренона на смертность оказались меньше, чем смертность и влияние на нее спиронолактона в исследовании RALES. Это может быть связано с тем, что в целом в исследовании EPHEBUS участвовали пациенты с менее выраженной систолической дисфункцией (ФВ ЛЖ в среднем составила 33 по сравнению с 25 % в RALES). Кроме того, более низкий уровень смертности может быть связан с более широким использованием  $\beta$ -адреноблокаторов при СН, а также положительным влиянием процедур реваскуляризации у лиц с перенесенным ИМ.

Результаты исследования EPHEBUS, в том числе анализ риска неблагоприятных исходов в ранний период после ИМ (первые 30 дней), стали основанием для включения эплеренона в рекомендации по лечению больных с ОИМ [20]. Эплеренон необходимо назначать пациентам с ОИМ, имеющим клинические признаки СН (II–III класс по Killip) или со снижением ФВ ЛЖ



< 40 %. Прием эплеренона должен начинаться после стабилизации параметров гемодинамики и продолжаться длительно после острого ИМ в качестве средства вторичной профилактики осложнений. Как и у пациентов с СН, применение эплеренона у больных с перенесенным ИМ требует контроля уровня калия крови.

#### **Результаты исследования EMPHASIS-HF.**

В исследовании EMPHASIS-HF изучали эффективность эплеренона у пациентов с систолической СН и симптомами легкой степени (II ФК по NYHA). Включали лиц в возрасте не менее 55 лет, у которых ФВ ЛЖ была  $\leq 30$  % или  $\leq 35$  % при QRS более 130 с, и которые за 6 мес до исследования были госпитализированы по поводу сердечно-сосудистых причин, или у которых уровень мозгового натрийуретического пептида в плазме крови составлял не менее 250 пг/мл или уровень предшественника его терминального фрагмента – не менее 500 пг/мл у мужчин (750 пг/мл у женщин) [38].

Начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в сутки. Через 4 нед дозу повышали до 50 мг 1 раз в сутки при условии, что уровень калия в плазме крови не достигал 5 ммоль/л. Или же при расчетной скорости клубочковой фильтрации 30–49 мл/(мин · 1,73 м<sup>2</sup>) начальная доза эплеренона составляла 25 мг 1 раз в 2 сут и в дальнейшем повышалась до 25 мг 1 раз в сутки.

В целом рандомизировано 2737 пациентов, которым назначены эплеренон или плацебо на фоне базового лечения диуретиками (85 %), ингибиторами АПФ (78 %), блокаторами рецепторов ангиотензина II (19 %),  $\beta$ -адреноблокаторами (87 %), антитромботическими препаратами (88 %), липидоснижающими средствами (63 %) и гликозидами наперстянки (27 %) [13]. Средняя ФВ ЛЖ составляла 26 %, а средняя продолжительность комплекса QRS – 122 мс. Первичная конечная точка (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу СН) отмечена у 249 (18,3 %) пациентов в группе применения эплеренона и у 356 (25,9 %) – в группе плацебо (ОР 0,63; 95 % ДИ 0,54–0,74;  $P < 0,001$ ) [29].

Вторичную конечную точку (общая смертность) регистрировали у 171 (12,5 %) пациента в группе применения эплеренона и у 213 (15,5 %) – в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,93;  $P = 0,008$ ). Смерть от сердечно-сосудистых причин была зафиксирована у 147 (10,8 %) больных в группе эплеренона и у 185 (13,5 %) – в группе плацебо (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,61–0,93;  $P = 0,01$ ).

В течение исследования гиперкалиемия (уровень калия в плазме крови  $> 5,5$  ммоль/л) возникала у 158 (11,8 %) пациентов в группе применения эплеренона и у 96 (7,2 %) – в группе плацебо ( $P < 0,001$ ). Гипокалиемия (уровень калия в плазме крови  $< 4$  ммоль/л) в группе применения эплеренона возникала с достоверно более низкой частотой, чем в группе плацебо (38,9 % в группе эплеренона и 48,4 % в группе плацебо,  $P < 0,0001$ ).

**Роль эплеренона в профилактике ВСС.** В исследовании EPHEsus использование эплеренона в дозе 25–50 мг/сут ассоциировалось с уменьшением на 21 % ( $P < 0,02$ ) частоты возникновения ВСС и уменьшением на 15 % ( $P < 0,008$ ) общей смертности у пациентов с СН и дисфункцией ЛЖ после перенесенного ИМ [27].

В этом исследовании 83 % больных получали ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II, а 75 % пациентов применяли  $\beta$ -адреноблокаторы до выписки из стационара. Субанализ показал, что эплеренон также был эффективным для снижения частоты возникновения ВСС у больных с максимальной терапией, включающей ацетилсалициловую кислоту, реперфузионную терапию, статины, ингибиторы АПФ и/или блокаторы рецепторов ангиотензина II и  $\beta$ -адреноблокаторы. Таким образом, эплеренон обладает дополнительным эффектом для уменьшения частоты возникновения ВСС и снижения общей летальности у больных с СН по сравнению со стандартной терапией. Как известно, у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ и/или СН, первые 30 сут являются периодом повышенного риска ВСС [30]. В исследовании EPHEsus эплеренон снижал на 37 % частоту возникновения ВСС ( $P < 0,051$ ) и на 31 % общую смертность ( $P < 0,004$ ) именно на протяжении этого периода высокого риска [26]. Причем, чем раньше начинается терапия эплереноном, тем выше эффективность для снижения частоты возникновения ВСС. С другой стороны, у пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, ассоциированной с желудочковой асинхронией, эффективность эплеренона сопоставима с ресинхронизирующей терапией по предупреждению ВСС [5]. Но на сегодня нет убедительных доказательств эффективности ресинхронизирующей терапии в уменьшении частоты ВСС в ранний постинфарктный период, поскольку такие исследования не проводили [4].

Несмотря на то, что АА влияют на многие механизмы, ассоциированные с ВСС, малове-

роятно, что какой-нибудь один механизм объясняет уменьшение частоты возникновения ВСС у пациентов с СН и сниженной ФВ ЛЖ, равно как и у больных с левожелудочковой недостаточностью и СН после перенесенного ИМ. Каждый из механизмов в результате активации АА является важным в регулировании уровней ренального натрия, калия и концентрации магния в дистальных почечных канальцах. Немаловажно и то, что МР присутствуют и в других тканях, таких как миокард, сосудистая стенка, гломерулы и мозг [11]. При СН экспрессия МР в миокарде увеличивается [27]. Активация МР также прямо влияет на электрические свойства желудочков, что может быть субстратом для аритмий и ВСС [21]. Активация МР на уровне ткани сопряжена с потерей калия, апоптозом, фиброзом, гипертрофией и активацией центральной симпатической нервной системы [32]. Нарастание фиброза миокарда сопряжено с ремоделированием ЛЖ, результатом чего может быть электрическая негомогенность и нарушения ритма. На клеточном уровне альдостерон принимает участие в регулировании ряда ионных каналов, которые сопряжены с потенциалом кардиомиоцитов, в первую очередь с удлинением потенциала действия. Это ведет к аритмогенезу, причем эти изменения наступают в течение недели с момента возникновения ИМ, еще до морфологических изменений в желудочках, а использование АА может предупредить эти эффекты [22, 33]. Таким образом, очевидно, что раннее использование эплеренона препятствует развитию фиброза миокарда и соответственно ВСС. Активация МР приводит к блокированию норэпинефрина, потребляемого миокардом, что способствует увеличению циркулирующего норэпинефрина и потенцированию желудочковых аритмий. В противоположность, АА улучшают потребление норэпинефрина миокардом и снижают желудочковые нарушения ритма. Эплеренон также улучшает парасимпатическую активность, что подтверждается улучшением показателей вариабельности ритма сердца, дисперсии интервала QT и барорецепторной функции. Эти изменения также ассоциируются с увеличением биодоступности оксида азота, в результате чего увеличивается высвобождение норэпинефрина с терминалей симпатических нервных волокон, что взаимосвязано с эндотелиальной функцией и функцией тромбоцитов [19]. Имеются данные, что АА уменьшают уровень ингибитора плазминогена, улучшают

фибринолизис и предупреждают возникновение тромбозов [3]. В зависимости от обстоятельств, тот или иной из вышеперечисленных механизмов, возможно, имеет специфическую важность в предотвращении ВСС. Воздействие эплеренона на снижение частоты возникновения ВСС в ранний период после перенесенного ИМ в большей степени реализуется за счет влияния на электрическое ремоделирование миокарда, тогда как влияние на ремоделирование желудочков, фиброз и гипертрофию такое же, или даже более важно в предупреждении ВСС в отдаленном прогнозе.

## Выводы

Эплеренон играет важную роль в первичной профилактике ВСС у пациентов с тяжелой ХСН и сниженной ФВ ЛЖ, равно как и у пациентов с СН после перенесенного ИМ.

В арсенале практикующего врача имеется селективный АА эплеренон, позволяющий блокировать активность альдостерона и отличающийся лучшей, чем спиронолактон, переносимостью. Эплеренон применяют у пациентов с ХСН, а также у больных, перенесших ИМ, как средство вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений.

## Литература

1. Пархоменко О.М., С.М.Кожухов, О.І. Іркін. Гостра серцева недостатність у хворих на інфаркт міокарда в умовах сучасного лікування: особливості перебігу, вплив на коротко- та довготривалі прогнози // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 5.– С. 17–24.
2. Aroor A.R., Demarco V.G. et al. The role of tissue Renin-Angiotensin-aldosterone system in the development of endothelial dysfunction and arterial stiffness // Front. Endocrinol.– 2013.– Vol. 4.– P. 161.
3. Bodary P.F., Sambaziotis C., Wickenheiser K.J. et al. Aldosterone promotes thrombosis formation after arterial injury in mice // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2006.– Vol. 26.– P. 233.
4. Bursi F., Weston S.A., Redfield M.M. et al. Systolic and diastolic heart failure in the community // JAMA.– 2006.– Vol. 296.– P. 2209–2216.
5. Cleland J.G., Daubert J.C., Erdmann E. et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure // New Engl. J. Med.– 2005.– Vol. 352.– P. 1539–1549.
6. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 // Drug Metab. Dispos.– 2002.– Vol. 30 (12).– P. 1344–1351.
7. D'Alessandro R., Masarone D., Buono A. et al. Natriuretic peptides: molecular biology, pathophysiology and clinical implications for the cardiologist // Future Cardiol.– 2013.– Vol. 4.– P. 519–534.
8. Dhillon S. Eplerenone: a review of its use in patients with chronic systolic heart failure and mild symptoms // Drugs.– 2013.– Vol. 73 (13).– P. 1451–1462.
9. Eschalier R., McMurray J.J., Swedberg K. et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high-risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of EMPHASIS-HF study subgroups // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62 (17).– P. 1585–1593.
10. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association // Circul.– 2014 – Vol. 129 (3).– P. 28–292.
11. Hu X., Funder J.W. The evolution of mineralocorticoid receptors

// Mol. Endocrinol.– 2006.– Vol. 20.– P. 1471–1478.

12. Iqbal J., Parviz Y., Pitt B. et al. Selection of a mineralocorticoid receptor antagonist for patients with hypertension or heart failure // Eur. J. Heart Fail.– 2014.– Vol. 16 (2).– P. 143–150.

13. Krum H., Shi H., Pitt B. et al. Clinical benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy: analysis of the EMPHASIS-HF study // Circ. Heart Fail.– 2013.– Vol. 6 (4).– P. 711–718.

14. McMachon E. Recent studies with eplerenone, a novel selective aldosterone receptor antagonist // Curr. Opin. Pharmacol.– 2001.– Vol. 1.– P. 190–196.

15. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 1787–1847.

16. Mulatero P., Milan A., Williams T.A., Veglio F. Mineralocorticoid receptor blockade in the protection of target organ damage // Cardiovasc. Hematol. Agents. Med. Chem. 2006.– Vol. 4 (1).– P. 75–91.

17. Nagarajan V., Chamsi-Pasha M., Tang W.H. The role of aldosterone receptor antagonists in the management of heart failure: an update // Cleve Clin. J. Med.– 2012.– Vol. 79 (9).– P. 631–639.

18. Nichols M., Townsend N., Scarborough P., Rayner M. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (42).– P. 2950–2959.

19. Nicoletti A., Mandet C., Challah M. et al. Mediators of perivascular inflammation in the left ventricle of renovascular hypertensive rats // Cardiovasc. Res. 1996.– Vol. 31.– P. 585–595.

20. O'Gara P., Kushner F., Ascheim D. et al. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association. Task Force on Practice Guidelines // Circulation.– 2013.– Vol. 127.– P. e362–e425.

21. Ouvrard-Pascaud A., Sainte-Marie Y., Benitah J.P. et al. Conditional mineralocorticoid receptor expression in the heart leads to life-threatening arrhythmias // Circul.– 2005.– Vol. 111.– P. 3025–3033.

22. Perrier E., Kerfant B.G., Lalevee N. et al. Mineralocorticoid receptor antagonism prevents the electrical remodeling that precedes cellular hypertrophy after myocardial infarction // Circul.– 2004.– Vol. 110.– P. 776–783.

23. Pitt B., Gheorghiadu M., Zannad F. et al. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEsus patients with baseline left ventricular ejection fraction  $\geq 30\%$  // Eur. J. Heart Fail.– 2006.– Vol. 8 (3).– P. 295–301.

24. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. M. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.

25. Pitt B., Roniker B. Eplerenone, a novel selective aldosteron

receptor antagonist (SARA): dose – finding study in patients with heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 1999.– Vol. 33.– P. 188A–189A.

26. Pitt B., White H., Nicolau J. et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 46 (3).– P. 425–431.

27. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.

28. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // New Engl. J. Med.– 1999.– Vol. 341.– P. 709–717.

29. Rogers J.K., McMurray J.J., Pocock S.J. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms: analysis of repeat hospitalizations // Circul.– 2012.– Vol. 126 (19).– P. 2317–2323.

30. Steg P.G., Dabbous O.H., Feldman L.J. et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Circul.– 2004.– Vol. 109.– P. 494–499.

31. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone // Clin. Cardiol.– 2008.– Vol. 31 (4).– P. 153–158.

32. Struthers A.D. Impact of aldosterone on vascular pathophysiology // Congest. Heart Fail.– 2002.– Vol. 8.– P. 18–22.

33. Suzuki S., Ohkusa T., Sato T. et al. Effects of aldosterone on the gap junction channel protein connexin 43 in neonatal rat ventricular myocytes // J. Cardiac. Fail.– 2006.– Vol. 12.– P. S165.

34. Szucs T.D., Holm M.V., Schwenkglens M. et al. Cost-effectiveness of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction – an analysis of the EPHEsus study from a Swiss perspective // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2006.– Vol. 20 (3).– P. 193–204.

35. van den Berg T.N., Rongen G.A., Fröhlich G.M. et al. The cardio-protective effects of mineralocorticoid receptor antagonists // Pharmacol. Ther.– 2014.– Vol. 142 (1).– P. 72–87.

36. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62 (16).– P. 147–239.

37. Yoshida M., Ma J., Tomita T. et al. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure // Congest. Heart Fail.– 2005.– Vol. 11.– P. 12–16.

38. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 364 (1).– P. 11–21.

Поступила 12.01.2015 г.

## Наукові докази ефективності еплеренону у хворих з дисфункцією лівого шлуночка: від інфаркту міокарда до серцевої недостатності

С.М. Кожухов, О.М. Пархоменко

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

Альдостерон відіграє важливу патофізіологічну роль у післяінфарктному ремоделюванні серця і розвитку серцевої недостатності. Відповідно блокатори рецепторів альдостерону, зокрема еплеренон, широко використовують для лікування серцевої недостатності після перенесеного інфаркту міокарда та у хворих на хронічну серцеву недостатність. У статті висвітлено клінічні докази ефективності еплеренону в пацієнтів із серцевою недостатністю та перспективи використання препарату.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, гостра серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, хронічна серцева недостатність.

## Scientific evidence of efficiency of eplerenone in patients with left ventricular dysfunction: from myocardial infarction to heart failure

S.M. Kozhukhov, O.M. Parkhomenko

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

Aldosterone plays a major pathophysiological role in post-myocardial infarction cardiac remodeling and heart failure. Therefore blockers of the aldosterone receptors such as eplerenone have gained widespread use in the treatment of myocardial infarction with heart failure and chronic heart failure. The article outlines the clinical evidence on the efficacy of eplerenone in heart failure and clinical perspectives for its use.

**Key words:** myocardial infarction, congestive heart failure, left ventricular dysfunction, chronic heart failure.

## Борис Михайлович Тодуров

(до 50-річчя від дня народження)



2 січня 2015 р. виповнилося 50 років від дня народження провідного українського кардіохірурга, члена-кореспондента НАМН України, заслуженого лікаря України, генерального директора ДУ «Інститут серця МОЗ України» Бориса Михайловича Тодурова.

Борис Михайлович народився у м. Києві. У 1987 р. закінчив Київський медичний інститут, у 1987–2000 рр. працював у Київському науково-дослідному інституті серцево-судинної хірургії. У 2000–2006 рр. завідував відділенням трансплантації та хірургії серця з групою екстракорпоральних технологій та біоматеріалів, був заступником директора з наукової роботи з трансплантології Інституту хірургії та трансплантології АМН України. У 2007 р. очолив Київську міську клінічну лікарню «Київський міський центр серця». З 2014 р. – генеральний директор ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України».

Б.М. Тодуров уперше в Україні у 2000 р. здійснив трансплантацію серця людині, у 2001 р. провів операцію Батісти, у 2001 р. – торакоскопичну операцію дитині з природженою вадою серця, у 2002 р. – тромбектомію з нижньої порожнистої вени в комбінації з нефректомією в умовах штучного кровообігу. Розробив і активно використовує власну ефективну методику лікування тромбоемболії легеневої артерії і у 2006 р. захистив докторську дисертацію, присвячену цій проблемі. Останнім часом Б.М. Тодуров впроваджує нові напрямки кардіохірургічного лікування ускладнених форм гострого інфаркту міокарда.

У 2010 р. Б.М. Тодурова обрано членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю «Трансплантація серця». У 2011–2014 рр. був головним позаштатним спеціалістом МОЗ України зі спеціальності «Хірургія серця та магістральних судин». У 2008–2013 рр. – доцент

кафедри кардіології та функціональної діагностики, з 2014 р. – професор кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика. У 2012 р. з ініціативи Б.М. Тодурова засновано науково-практичний журнал «Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія».

За сумлінну працю, значний особистий внесок у розвиток та зміцнення Української держави Б.М. Тодуров нагороджений Подякою Президента України та удостоєний почесного звання «Заслужений лікар України» (2004).

Б.М. Тодуров у очолюваній ним клініці створив самостійну школу кардіохірургії, в якій впроваджуються новітні методики кардіохірургічних втручань, а рівень та результати операцій відповідають кращим світовим стандартам. Завдяки

особистим організаційним зусиллям Бориса Михайловича, його лідерським якостям, працездатності та відданості справі Інститут серця МОЗ України швидко став одним із провідних клінічних, наукових і навчальних центрів України в галузі кардіології та кардіохірургії. За останні 15 років разом зі своїми колегами Б.М. Тодуров неодноразово виконував благодійні місії в Єгипті, Іраку, Косово, Азербайджані, Грузії.

*Асоціація кардіологів України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», численні колеги та друзі вітають шановного Бориса Михайловича з ювілеєм, бажають йому нових визначних досягнень як лікарю-кардіохірургу, вченому, педагогу й організатору медицини.*

# Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2014 р.

## № 1

### Оригінальні дослідження

#### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Структурно-функціональний стан лівого шлуночка, внутрішньошлуночкова механічна диссинхронія та толерантність до фізичного навантаження у пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда із зубцем Q

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, О.О. Даниленко, Є.Ю. Тітов** ..... 13

Регіональні особливості мікрогемодинамічного русла міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця

**О.С. Гавриш, С.І. Дорофєєва, В.А. Кричкєвич** ..... 23

Динаміка показників дуплексного сканування екстракраніальних судин у хворих після операції аортокоронарного шунтування на тлі прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та блокаторів рецепторів ангіотензину II

**М.М. Долженко, Ю.О. Лучинська, С.М. Мимренко**.... 33

Ранні маркери атеросклерозу в жінок з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом на тлі субклінічного гіпотиреозу

**О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, М.В. Гвоздик** ..... 42

#### Артеріальна гіпертензія

Молекулярно-генетичний аналіз гіпертрофії міокарда в шахтарів вугільних шахт України

**М.Г. Ілляш, Т.А. Андрущенко, А.В. Басанець, Л.В. Долінчук** ..... 50

Інтерлейкін-33 та особливості структурно-функціонального ремоделювання лівого шлуночка серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та ожирінням

**О.М. Ковальова, О.В. Гончарь** ..... 56

#### Аритмії серця

Клинические предикторы дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

**О.С. Сычев, А.А. Бородай, Т.В. Гетьман** ..... 62

#### Клінічна фармакологія

Комбинируемая антигипертензивная терапия: фокус на фиксированную комбинацию эналаприла и нитрендипина

**Л.Н. Яковлева** ..... 67

### Спостереження з практики

Трудности диагностики и лечение эктопических предсердных тахикардий

**Ю.В. Зинченко, А.В. Доронин, О.Ю. Марченко, С.В. Лизогуб** ..... 75

### Огляди

Ехокардіографічне дослідження структури та функції придатків передсердь при неклапанній фібриляції передсердь

**Я.М. Логвінов, О.Й. Жарінов, К.О. Міхалєв, О.А. Єпанчінцева** ..... 82

Стовбурові клітини стінки кровеносних судин

**О.І. Дельцова, С.Б. Герашенко, Ю.Б. Чайковський**..... 97

Желудочковая экстрасистолическая аритмия у беременных

**Ф.М. Абдуева, Е.Ю. Шмидт, Н.И. Яблучанский** ..... 102

Молекулярные механизмы функционирования и роль рецепторов P2Y<sub>1</sub> и P2Y<sub>12</sub> в тромбогенезе

**Э.Ф. Баринов, О.Н. Сулаева, Н.Н. Канана, Е.И. Гатина** ..... 111

### Ювілеї

**Микола Адамович Станіславчук**

(до 60-річчя від дня народження) ..... 121

### Інформація

XV Національний конгрес кардіологів України ..... 122

Перелік статей, опублікованих в «Українському кардіологічному журналі» у 2013 р. .... 123

До відома авторів ..... 128

## № 2

Обращение Ассоциации кардиологов Украины к Российскому кардиологическому обществу ..... 15

Звернення президії та правління Асоціації кардіологів України до медичної спільноти України ..... 17

### Оригінальні дослідження

#### Артеріальна гіпертензія

Перебіг артеріальної гіпертензії залежно від наявності супутньої ішемічної хвороби серця

**Г.Д. Радченко, Л.О. Муштенко** ..... 18

Лептинорезистентність у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

**О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик, Г.О. Шкрьоба** ..... 31

Предсказуемая ценность С-реактивного протеина у пациентов с артериальной гипертензией после перенесенного мозгового ишемического инсульта

**А.Е. Березин, О.А. Лисовая** ..... 36

#### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Лікування стабільної стенокардії в Україні: дослідження КЛАСИКА

**О.Г. Несукай** ..... 43

Взаимосвязь между толерантностью к физической нагрузке, функциональным состоянием левого желудочка сердца и уровнем альдостерона в крови у больных, перенесших инфаркт миокарда, при длительном наблюдении

**Л.Н. Бабий, Н.П. Строганова, С.Ю. Савицкий, У.Ю. Остапчук, Л.Ф. Кисилевич, Ю.О. Хоменко, И.К. Следзевская** ..... 48

Ранні ускладнення після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутнім цукровим діабетом

**О.Й. Жарінов, В.В. Студнікова, О.П. Надорак, К.О. Міхалєв, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров** ..... 55

Анализ деятельности региональной реперфузионной сети Луганской области

**С.Н. Тыць, А.Г. Гуков, Н.А. Шаповалов, А.И. Некраса, А.Д. Луговсков, Ю.Г. Перцова** ..... 63

Изменения внутрисердечной гемодинамики и уровней провоспалительных цитокинов под влиянием зофеноприла и лизиноприла в постинфарктный период у больных с сопут-

ствующою артеріальною гіпертензією

**В.В. Батушкін, М. Ашдари, А.И. Гема** ..... 69

#### Аритмії серця

Определение дисфункции ушка левого предсердия у больных с фибрилляцией предсердий неклапанной этиологии

**О.С. Сычев, А.А. Бородай, Т.В. Гетьман** ..... 81

Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении десяти лет после кардиоверсии

**Ю.В. Зинченко** ..... 86

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на биоэлектрическую активность сердца у пациентов с пароксизмальной фибрилляцией предсердий

**А.Н. Шевелёк** ..... 93

#### Клінічна фармакологія

Клінічне значення поліморфного варіанта G1639A гена VKORC1 в індивідуалізації терапії варфарином

**І.В. Малярчук, Н.Г. Горovenko, О.А. Крикунов, А.Р. Бабочкіна** ..... 100

#### Огляди

Значення магнітно-резонансної візуалізації в діагностиці ішемічної хвороби серця

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, О.О. Даниленко, Н.С. Поленова, Є.Ю. Тітов** ..... 106

#### Новини кардіології

Альманах-2013: серцева недостатність

**A.L. Clark** ..... 114

#### Інформація

До відома авторів ..... 122

### № 3

#### Практичні рекомендації

Діагностика та лікування міокардиту: рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України (проект)

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (модератори), М.Т. Ватутін, Л.Г. Воронков, Г.В. Книшов, М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко, С.В. Чернюк** ..... 15

#### Оригінальні дослідження

##### Артеріальна гіпертензія

Вплив консервативних та хірургічних методів лікування ожиріння на структурно-функціональні показники лівого шлуночка в пацієнтів з морбідним ожирінням та артеріальною гіпертензією

**О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, А.О. Шкрьоба, В.Ю. Романов** ..... 22

Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії

**О.Г. Обертинська** ..... 30

##### Атеросклероз, ішемічна хвороба серця

Уровень кардиотропных аутоантител у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца в зависимости от состояния систолической функции левого желудочка

**В.Ю. Жаринова, В.А. Табакович-Вацеба, Н.Н. Пишель** ..... 39

Аналіз захворюваності на ішемічну хворобу серця в Україні

**В.А. Гандзюк** ..... 45

##### Аритмії серця

Фибрилляция предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической

функцией левого желудочка: клинические характеристики и ремоделирование миокарда

**О.С. Сычев, Т.В. Михалева** ..... 53

Предиктори небезпечних для життя ускладнень після аортокоронарного шунтування у пацієнтів з післяопераційною фібриляцією передсердь

**О.Й. Жарінов, О.П. Надорак, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров** ..... 61

Прогностические факторы сохранения синусового ритма и развития постоянной аритмии после кардиоверсии у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии

**О.С. Сычев, А.А. Бородай, Э.С. Бородай** ..... 68

##### Серцева недостатність

Галектин-3 у хворих на хронічну серцеву недостатність

**В.Й. Целуйко, Н.В. Матвійчук, К.Ю. Кіношенко** ..... 77

Диагностическая ценность уровня мозгового натрийуретического пептида как индикатора тяжести хронической сердечной недостаточности ишемического генеза у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

**А.А. Кремзер** ..... 82

##### Клінічна фармакологія

Вплив препарату системної ензимотерапії на компоненти синдрому інсулінорезистентності в умовах експерименту

**В.М. Коваленко, Т.В. Талаєва, А.С. Козлюк** ..... 89

#### Огляди

Магнітно-резонансна візуалізація в діагностиці острого інфаркта міокарда

**Н.Т. Ватутін, Н.В. Калинкина, Е.А. Савченко, А.Н. Шевелёк, А.Э. Дегтярёва** ..... 95

Статини в первичній і вторичній профілактиці серцево-судинного ризику: новий взгляд на стару проблему

**В.В. Бугаенко** ..... 103

#### Новини кардіології

Альманах-2013: стабільна ішемічна хвороба серця

**S. Islam, A. Timmis** ..... 109

#### Інформація

До відома авторів ..... 120

### № 4

#### Оригінальні дослідження

##### Артеріальна гіпертензія

Вплив консервативних та хірургічних методів лікування ожиріння на серцево-судинний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та морбідним ожирінням

**О.І. Мітченко, А.С. Лаврик, А.О. Шкрьоба, В.Ю. Романов** ..... 17

Взаємозв'язок між структурно-функціональним станом лівих відділів серця і толерантністю до фізичного навантаження в пацієнтів з гіпертонічною хворобою

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Н.С. Поленова, Є.Ю. Тітов, О.О. Даниленко** ..... 26

Влияние лечения на основе фиксированной комбинации валсартана и гидрохлоротиазида и свободной комбинации бисопролола с гидрохлоротиазидом на артериальное давление, упруго-эластические свойства артерий и сексуальную дисфункцию

**А.Д. Радченко, Ю.Н. Сиренко, Е.А. Торбас, А.С. Доброход, Л.А. Муштенко, Е.А. Сницаренко** ..... 33

**Атеросклероз, ішемічна хвороба серця**

Значимість і механізми действия воспаления как независимого фактора атерогенеза

**Т.В. Талаева, А.С. Гавриш, В.В. Братусь ..... 49**

Характеристика функціонального стану периферичних артерій в умовах хронічного системного запалення у хворих на остеоартроз із супутнім метаболічним синдромом

**В.М. Коваленко, А.С. Козлюк ..... 70**

Особенности дисфункции эндотелия у пациентов с постинфарктной ишемической кардиомиопатией в сочетании с неалкогольной жировой болезнью печени

**М.Н. Долженко, Л.И. Конопляник, Ю.В. Лымарь, А.Я. Базилевич ..... 78**

**Аритмії серця**

Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма и электрофизиологические свойства сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии

**А.Н. Соловьян ..... 84**

Особенности выявления тромбообразования в полостях сердца у больных с типичным трепетанием предсердий и пациентов с фибрилляцией предсердий

**О.С. Сычѐв, А.А. Бородай ..... 94**

Структурно-функциональное состояние миокарда при фибрилляции предсердий неклапанного генеза у пациентов в возрасте меньше 65 лет с сохраненной систолической функцией левого желудочка сердца

**Т.В. Михалева ..... 102**

**Кардіохірургія**

Одноцентровое исследование хирургической активности у взрослых с врожденными пороками сердца: 15-летний ретроспективный анализ

**И.Г. Лебедь ..... 111**

**Огляди**

Миелопероксидаза и ее роль в развитии ишемической болезни сердца

**Т.И. Гавриленко, Н.А. Рыжкова, А.Н. Пархоменко .. 119**

**Ювілеї**

**Юрий Николаевич Соколов**  
(к 70-летию со дня рождения) ..... 127

**Інформація**

Аналитичний огляд дисертаційних робіт, захищених за спеціальністю Д 14.01.11 – «Кардіологія» у спеціалізованій вченій раді Д 08.601.02

**Г.В. Дзяк, В.В. Родіонова, О.І. Мітченко ..... 129**

До відома авторів ..... 134

**№ 5****Ювілеї**

**Геннадій Васильович Книшов**  
(до 80-річчя від дня народження) ..... 15

**Павло Григорович Кравчун**  
(до 70-річчя від дня народження) ..... 16

**Оригінальні дослідження****Атеросклероз, ішемічна хвороба серця**

Исследование КОРИФЕЙ: оценка эффективности ивабрадина у амбулаторных пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и симптомами стенокардии

**М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Ф. Лысенко, Л.М. Ткаченко ..... 19**

Предикторы возникновения ранних усложнений після операції аортокоронарного шунтування в пацієнтів з ішемічною хворобою серця і цукровим діабетом

**О.И. Жарінов, В.В. Студнікова, К.О. Міхалєв, О.П. Надорак, О.А. Єпанчінцева, Б.М. Тодуров ..... 28**

Галектин-3 и состояние постинфарктного ремоделирования у пациентов с инфарктом миокарда правого желудочка на фоне инфаркта задней стенки левого желудочка

**В.И. Целуйко, Т.А. Лозовая ..... 37**

**Артеріальна гіпертензія**

Особенности структурно-функционального стану лівих відділів серця у пацієнтів з гіпертонічною хворобою з різними типами ремоделювання

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова, О.О. Даниленко ..... 44**

Рівень sP-селектину крові у хворих на цукровий діабет 2-го типу та артеріальну гіпертензію

**А.М. Урбанович ..... 50**

**Аритмії серця**

Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма и электрофизиологические свойства сердца при различных нейровегетативных вариантах пароксизмальной фибрилляции предсердий

**А.Н. Соловьян ..... 54**

Предикторы немых кардиоэмболических инфарктов головного мозга у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий неклапанной этиологии

**О.С. Сычев, А.А. Бородай, С.В. Федькив, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, А.Ю. Рыбак ..... 65**

**Серцева недостатність**

Изучение особенностей ротационного движения стенок левого желудочка с помощью векторэхокардиографии у больных дилатационной кардиомиопатией

**Е.М. Трембовецкая, Г.В. Кнышов, В.П. Захарова ..... 74**

Стан гормонів жирової тканини, циркулюючого фактора некрозу пухлини  $\alpha$  та показників ліпідного обміну залежно від наявності інсулінорезистентності в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка

**Л.Г. Воронков, М.Р. Ільницька, Т.І. Гавриленко, А.В. Ляшенко, Л.В. Якушко, Н.А. Рыжкова, Г.В. Пономарьова ..... 80**

Биологические маркеры в оценке риска наступления неблагоприятных клинических исходов у пациентов с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза

**А.Е. Березин, А.А. Кремзер ..... 88**

Дисфункция сердца у подростков с патологией миокарда как начальная стадия хронической сердечной недостаточности

**Л.Ф. Богмат, Л.И. Рак, Т.А. Головки ..... 97**

**Огляди**

Молекулярно-генетичні особливості функціонування параксонази та її значення в розвитку серцево-судинної патології

**В.М. Коваленко, О.Б. Кучменко, Л.С. Мхітарян ..... 105**

**Некролог**

**Володимир Олексійович Бобров ..... 117**

**Інформація**

Резолюція XV Національного конгресу кардіологів України (Київ, 23–25 вересня 2014 р.) ..... 119



## № 6

**Оригінальні дослідження****Аритмії серця**

Приверженность к длительной антикоагулянтной терапии и ее контроль у больных с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения, оценка взаимосвязи данных показателей с немными инфарктами головного мозга

**О.С. Сычев, А.А. Бородай, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, С.В. Федькив, А.Ю. Рыбак** ..... 17

**Атеросклероз, ішемічна хвороба серця**

Предикторы виникнення ускладнень у пацієнтів з фібриляцією передсердь після операції аортокоронарного шунтування при 6-місячному спостереженні

**О.Й. Жарінов, О.П. Надорак, О.А. Єпанчинцева, Б.М. Тодуров** ..... 26

Коморбідний перебіг ішемічної хвороби серця та цукрового діабету 2-го типу в мешканців різних висотних регіонів Закарпаття

**О.О. Куцин** ..... 32

Влияние впервые выявленных нарушений углеводного обмена на прогноз у больных с острым инфарктом миокарда

**Л.А. Давид** ..... 38

**Артеріальна гіпертензія**

Гендерні відмінності активності інтерлейкінів у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім предіабетом та цукровим діабетом 2-го типу

**Т.В. Ащеулова, О.М. Ковальова, М.А. Сайєд, А.Н. Абдель Нур** ..... 46

Ефективність лерканіпідіну в пацієнтів похилого віку з неконтрольованою артеріальною гіпертензією

**С.Д. Бабляк** ..... 54

Стан нейрогуморальної регуляції у хворих на артеріальну гіпертензію з інсулінорезистентністю при лікуванні радоновими ваннами

**В.С. Корчинський** ..... 60

**Функціональна діагностика**

Изучение особенностей ротационного движения стенок левого желудочка у больных гипертрофической кардиомиопатией с помощью векторэхокардиографии

**Е.М. Трёмбовецкая** ..... 66

**Метаболічні порушення**

Шляхи корекції показників ліпідного та вуглеводного обміну в пацієнтів з метаболічними порушеннями

**І.М. Горбась, О.О. Кваша, І.П. Смирнова, С.Б. Осипенко** ..... 72

**Організація медичної допомоги**

Региональная система организации и оказания экстренной медицинской помощи больным с острым коронарным синдромом в Луганской области

**С.Н. Тыць, А.Г. Гуков, Д.П. Пархомчук, Ю.Г. Перцова** ..... 78

**Спостереження з практики**

Небезпечні побічні ефекти аміодарону: «аміодаронова легеня»

**Ю.В. Зінченко, О.В. Страфун, Г.В. Кубан** ..... 85

**Огляди**

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 1. Патогенез и маркеры отложения кальция в стенке сосуда

**М.И. Лугай, И.П. Голикова** ..... 92

Клінічна значущість сольової чутливості артеріального тиску: встановлені факти та невіршені питання

**К.А. Бобришев, В.В. Коломієць, С.М. Тюріна, В.В. Василенко, О.М. Варламов** ..... 101

**Новини кардіології**

Альманах-2014: кардіоміопатії

**О.Р. Guttman, S.A. Mohiddin, P.M. Elliott** ..... 110

**Інформація**

Буковинському державному медичному університету – 70 років ..... 124

Європейський конгрес кардіологів – 2014 ..... 125

До відома авторів ..... 126

**Додаток № 1**

**Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності Асоціації кардіологів України та Української асоціації фахівців із серцевої недостатності**

**Додаток № 2**

**Клінічні рекомендації з діагностики та лікування гострої серцевої недостатності: оновлення 2014 року. Спільні рекомендації Асоціації кардіологів, Асоціації з невідкладної кардіології та Асоціації анестезіологів-реаніматологів України**

**Додаток № 3**

**Діагностика та лікування легеневої гіпертензії. Рекомендації робочої групи з легневих гіпертензій**

**Додаток № 4**

**Матеріали XV Національного конгресу кардіологів України**

**Додаток № 5**

**Рекомендації щодо пероральної антикоагулянтної терапії варфарином Консенсус експертів Асоціації кардіологів України, Асоціації з невідкладної кардіології, Асоціації аритмологів, Асоціації судинних хірургів, Асоціації анестезіологів-реаніматологів України**

## До відома авторів

### Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей у реферативних наукометричних базах, до яких входитиме журнал (зокрема ПІНЦ, Google Академія, Scopus та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

2. Стаття (українською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті. Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою TimesNewRoman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

7. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

8. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі .tif або .jpg. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання. Розміщення таблиці або рисунка у статті необхідно позначити квадратом на полі зліва, вказавши номер.

9. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами: назва, прізвища та ініціали авторів, ключові слова, інформація про мету, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Увага! Резюме англійською мовою має бути більш розгорнутим, ніж резюме кирилицею, воно повинно містити такі розділи: мета, матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки.

10. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 80 джерел) слід складати виключно в алфавітному порядку: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви

монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

**11. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури**, який дублювати-ме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься **відповідно до вимог міжнародних баз даних**. А саме: для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, необхідно виконати транслітерацію, а назву видання, в якому її опубліковано, необхідно перекласти англійською. Крім того, якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, у цьому списку необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку**. Тобто, структура посилання має виглядати так: всі автори (*транслітерація*), назва видання (*транслітерація і англійський переклад*), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках. Якщо в списку є посилання на іноземні публікації, вони повторюються в списку, але розділові знаки ставляться згідно з зарубіжними бібліографічними стандартами.

12. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

13. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

14. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua, у роздрукованому вигляді – на поштову адресу редакції: 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

*Рецензії надісланих статей надсилаються авторам електронною поштою.*

*Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.*

*Рукописи редакція не повертає.*

### Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури <sup>1</sup>

#### Для статей кирилицею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Радченко А.Д., Михеева Е.В., Сиренко Ю.М. и др. Эффективность лечения на основе препарата Лористы // Артериальная гипертензия.– 2010.– № 6.– С. 23–35.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Radchenko AD, Mikheyeva EV, Sirenko YuM, Kushnir SN, Ponomariova GV. *Arterialnaya Hypertensiya – Arterial Hypertension* 2010;6:23–35 (in Russ).

#### Для статей латиницею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037–1044.

#### Для монографій кирилицею:

##### **Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты.– СПб: ЭЛБИ, 2005.– 288 с.

##### **Список 2 (згідно з вимогами Scopus)**

Deriugin MB, Boitsov SA. *ELBI*,2005.228 p (in Russ).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно з вимогами Scopus.

## **Шановні автори!**

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати  
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:  
**03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.**

При оформленні публікацій потрібно спиратися на оновлені вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Список літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – опубліковано на сайті [www.journal.ukrcardio.org](http://www.journal.ukrcardio.org)

---

## **Український кардіологічний журнал**

Науково-практичний журнал

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 16.02.2015 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica.

Папір крейдований. Друк офсетний.

Зам. № 2.

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.  
03039, м. Київ, просп. Червонозоряний, 119, оф. 213  
Тел.: (44) 221-13-82  
[www.4w.com.ua](http://www.4w.com.ua), e-mail: [4w@4w.com.ua](mailto:4w@4w.com.ua)