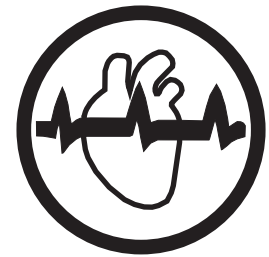


УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



2/2015

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

Міжнародна 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. Х. 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. Яблучанський (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

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у 17 Isolated systolic hypertension in young people: do we
молодих: чи всіх маємо лікувати? have to treat all of them?

Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко

G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko

Мета – оцінити чинники, доступні для визначення та достовірно й незалежно пов'язані з виявленням підвищеного центрального артеріального тиску (ЦСАТ) при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії (ІСАГ) в осіб молодого віку. Обстежено 44 чоловіків молодого віку (у середньому (32,2±1,3) року) з рівнем офісного систолічного артеріального тиску (САТ) ≥ 140 мм рт. ст. і офісного діастолічного (ДАТ) < 90 мм рт. ст. Вимірювали масу тіла, зріст, офісні рівні САТ, ДАТ і частоти скорочень серця, рівень ЦСАТ, визначали швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного (ШППХе) та м'язового типів, проводили добове монітування АТ, біохімічне дослідження крові, електрокардіографію, ехокардіографію та ультразвукове дослідження сонних артерій. Залежно від результатів вимірювання центрального АТ пацієнтів розподілили на дві групи: до 1-ї увійшли обстежені з нормальним рівнем аортального АТ (n=17), до 2-ї – з підвищеним (n=27). Пацієнти 2-ї групи були достовірно старшими, мали менший зріст та більший індекс маси тіла (ІМТ), достовірно вищі рівні офісного САТ і ДАТ. Середні показники, що характеризують ураження органів-мішеней, були в межах норми в обох групах та достовірно не відрізнялися. Але ШППХе була достовірно вищою у пацієнтів 2-ї групи. 38,6 % молодих людей з ІСАГ мають нормальний рівень ЦСАТ. Проведено покроковий і мультифакторний регресійний аналіз. Незалежними предикторами виявлення підвищеного ЦСАТ були зріст ≤ 178 см, маса тіла ≥ 91 кг та рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. Наявність як мінімум двох із цих предикторів дозволяє з високою вірогідністю говорити про необхідність призначення антигіпертензивної терапії в пацієнтів з ІСАГ.

Взаємозв'язок між показниками добового монітування артеріального тиску та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу 26 Relation of the ambulatory blood pressure monitoring to myocardial strain and strain rate in patients with essential hypertension

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов, Н.С. Полєнова, О.О. Даниленко

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, E.Yu. Titov, N.S. Polenova, O.O. Danylenko

Мета – вивчити взаємозв'язок між показниками добового монітування артеріального тиску (ДМАТ) та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ). Обстежено 71 пацієнта віком у середньому (59,5±2,8) року (чоловіки – 63,3 %) з ГХ II стадії. Відповідно до результатів ДМАТ 60 хворих розподілили на дві групи. До 1-ї групи віднесено 33 хворих з достатнім зниженням систолічного артеріального тиску (САТ) у нічний час (dipper), до 2-ї групи – 27 хворих з недостатнім зниженням САТ (non-dipper). Усім пацієнтам виконали ехокардіографію, зокрема спекл-трекінг ехокардіографію. У хворих 2-ї групи порівняли з хворими 1-ї групи частіше рееструють концентричну (60 проти 40 %) та ексцентричну (66,7 проти 33,3 %) гіпертрофію лівого шлуночка (ЛШ). Крім того, у хворих 2-ї групи порівняли з хворими 1-ї відзначено більшу масу міокарда ЛШ, більший об'єм лівого передсердя (ЛП), більш виражене пригнічення релаксації ЛШ, поздовжньої деформації (на 17,4 %) та швидкості деформації міокарда ЛШ (на 13,5 %), також у них на 21,0 і 16,9 % відповідно знижена кондукційна та резервуарна функція ЛП. Виявлено взаємозв'язок між середнім САТ і максимальним САТ та ступенем і тривалістю його підвищення за добу та в активний період доби і поздовжньою деформацією міокарда та кондукційною і резервуарною функцією ЛП. Пригнічення скоротливої функції ЛП асоціювалося з варіабельністю САТ ($r=-0,44$, $P<0,01$) та ДАТ ($r=-0,37$, $P<0,01$) у пасивний період доби.

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією 34 Influence of perindopril and amlodipine fixed combination on left ventricular myocardial deformation in men with arterial hypertension

Г.В. Дзяк, М.Ю. Колєсник

G.V. Dzyak, M.Yu. Kolesnyk

Мета – оцінити вплив фіксованої комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту периндоприлу та антагоніста кальцію амлодипіну на показники деформації міокарда лівого шлуночка (ЛШ) у чоловіків з артеріальною гіпертензією (АГ). Обстежено

78 чоловіків віком у середньому 52 (48–59) роки з АГ. Усім пацієнтам виконували добове моніторування артеріального тиску (АТ), трансторакальну ехокардіоскопію, спекл-трекінг ехокардіографію на початку дослідження та в кінці лікування. Хворим призначали фіксовану комбінацію периндоприлу в дозі 5 мг та амлодипіну в дозі 5 мг. Корекцію дози проводили на першому та третьому місяці терапії. Термін спостереження – 6 міс. Терапія периндоприлом та амлодипіном була ефективною та добре переносилася. Цільового рівня АТ вдалося досягнути у 70 % хворих. Зафіксовано достовірне зниження індексу маси міокарда ЛШ ($P=0,008$) і збільшення фракції викиду ЛШ ($P=0,012$). Спостерігали збільшення швидкості руху медіальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана в ранню діастолу за даними тканинної доплерографії. Через 6 міс лікування виявлено статистично значуще підвищення базальної циркулярної деформації ($P=0,026$) та швидкості деформації ЛШ ($P=0,049$). Достовірної динаміки повздожньої та радіальної деформації ЛШ не зареєстровано. Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу й амлодипіну протягом 6 міс приводить до достовірного збільшення базальної циркулярної деформації та швидкості деформації ЛШ при незмінних параметрах повздожньої та радіальної деформації. Відновлення циркулярної деформації асоціюється з достовірним зниженням індексу маси міокарда, підвищенням фракції викиду та поліпшенням параметрів діастолічної функції ЛШ.

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Влияние блокады левой ножки пучка Гиса на показатели продольного смещения стенок левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией

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

41 Left bundle-branch block impact on longitudinal displacement indices of the left ventricular walls in patients with dilated cardiomyopathy

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

Цель – изучить особенности продольного смещения стенок левого желудочка (ЛЖ) у больных дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) в зависимости от наличия у них полной блокады левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Обследованы 70 пациентов с ДКМП и 35 пациентов без сердечной патологии. Проведены общеклинические исследования и комплексная эхокардиография, включая вектор-эхокардиографию. Больные с ДКМП разделены на две группы в зависимости от наличия полной БЛНПГ. У пациентов с ДКМП отмечено повышение конечнодиастолического и конечносистолического индексов, снижение индекса ударного объема и фракции выброса, нарастание гипертензии в легочной артерии, а также наличие умеренной митральной и трикуспидальной недостаточности. Эти изменения значительно усугубляются при появлении полной БЛНПГ. В процессе сокращения сердца как в норме, так и при ДКМП максимальные значения продольного смещения демонстрируют базальные отделы ЛЖ. При этом верхушка сердца остается практически неподвижной. При сочетании ДКМП и БЛНПГ значительное снижение функции продольного смещения всех сегментов задней и боковой стенок ЛЖ усугублялось до $(4,0 \pm 2,0)$ мм, что приводило к выраженному нарастанию сердечной недостаточности.

Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Оцінка життєздатності міокарда методом магнітно-резонансної візуалізації у передбаченні ефективності ревазуляризації при ішемічній кардіоміопатії

Н.Д. Орищин

49 Assessment of the myocardial viability by magnetic resonance imaging for prediction of functional recovery after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy

N.D. Oryshchyn

Мета – визначити прогностичну цінність ступеня накопичення контрасту в сегменті міокарда як критерію оцінки життєздатності міокарда у передбаченні відновлення функції сегментів лівого шлуночка після ревазуляризації в пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією. У дослідження залучили 40 пацієнтів із систолічною серцевою недостатністю, всім виконали магнітно-резонансну візуалізацію (МРВ) серця із відтермінованим контрастуванням гадолінієм. У всіх хворих вираховували ступінь накопичення контрасту в сегменті міокарда. У 12 пацієнтів проведено ревазуляризацію, оцінювали сегментарну та загальну скоротливість до і через 3–6 міс після ревазуляризації. Порівнювали ступінь функціонального відновлення сегментів із накопиченням контрасту. Сегменти з низьким ступенем накопичення контрасту (1–25 %) відновлювали скоротливість у 70 %, сегменти зі ступенем накопичення контрасту 26–50 % – у 50 % випадків, зі ступенем накопичення контрасту більше 75 % – у 2,7 % випадків. Ступінь накопичення контрасту менше 50 % мав чутливість 70,8 %, специфічність – 84,9 % у передбаченні функціонального відновлення сегмента. Ймовірність функціонального відновлення сегментів зі ступенем накопичення контрасту менше 50 % висока, сегменти зі ступенем накопичення контрасту більше 75 % можна вважати нежиттєздатними. МРВ серця з відтермінованим контрастуванням є чутливим і специфічним методом передбачення функціонального відновлення після ревазуляризації.

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обміну у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом **58** Leptin resistance, carbohydrate and lipid disorders in patients with essential hypertension and metabolic syndrome

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, O.Yu. Kulyk

Мета – вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю за визначенням рівнів лептину і розчинних рецепторів до лептину, з одного боку, та показниками ліпідного й вуглеводного обміну, з другого, в пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та метаболічним синдромом (МС). Обстежено 160 осіб з ГХ II стадії та МС. У 84 хворих визначали рівень рецепторів до лептину, серед них – 43 жінки та 41 чоловік, які були розділені на клінічні групи залежно від порушень вуглеводного обміну. Встановлено, що у пацієнтів з ГХ та МС, незалежно від статі, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну спостерігали поглиблення порушень ліпідного обміну. У групах жінок та чоловіків з ГХ та МС поглиблення порушень вуглеводного обміну асоціювалося зі збільшенням частоти виявлення дисліпідемій. У пацієнтів з ГХ та МС встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю порушень вуглеводного й ліпідного обміну та відношенням вмісту лептину до рівня рецепторів до лептину, що може свідчити про можливість використання цього відношення як маркера лептинорезистентності для виявлення хворих з високим серцево-судинним ризиком.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Использование метаболической терапии у больных с фибрилляцией предсердий **65** Usage of the metabolic therapy in patients with atrial fibrillation

О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибная

O.S. Sychov, O.M. Romanova, O.V. Sribna

Цель – изучить влияние курсовой терапии препаратом магниево-калиевой солей глюконово-кислоты на эффективность восстановления синусового ритма у больных с пароксизмом фибрилляции предсердий (ФП), а также оценить влияние данного препарата на частоту выявления электрической нестабильности предсердий у больных с синусовым ритмом. Обследовано 138 пациентов (36 женщин и 102 мужчины) с ФП, которым восстанавливали синусовый ритм. Больных в зависимости от схемы лечения разделили на две группы: в 1-ю группу вошли 69 пациентов, которым применена тактика насыщения амиодароном, во 2-ю – 69 больных, которым на фоне приема амиодарона назначали препарат магниево-калиевой солей глюконово-кислоты. Показано, что комбинация амиодарона и препарата магниево-калиевой солей глюконово-кислоты по сравнению с монотерапией амиодароном уменьшает необходимость проведения электрической кардиоверсии (42 по сравнению с 58 %) и сокращает сроки восстановления синусового ритма ($6,0 \pm 1,1$) по сравнению с ($9,0 \pm 1,3$) сут; $P < 0,05$). При использовании амиодарона и препарата магниево-калиевой солей глюконово-кислоты реже выявляются при холтеровском мониторировании электрокардиограммы признаки электрической нестабильности миокарда предсердий (количество суправентрикулярной экстрасистолии, парной) по сравнению с монотерапией амиодароном. Также включение исследуемого препарата в схему лечения приводило к достоверному повышению толерантности к физической нагрузке и уменьшению количества пациентов с более высоким классом стенокардии напряжения.

Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немыми инфарктами головного мозга **71** Association between atrial fibrillation, arterial hypertension and silent cerebral infarctions

А.А. Бородай, С.В. Федьків, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, А.В. Рыбак

A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, T.V. Getman, A.V. Rybak

Цель – оценить связь между фибрилляцией предсердий (ФП), артериальной гипертензией и немыми мозговыми инфарктами (НИМ) у больных без инсульта в анамнезе. Обследовано 157 больных без инсульта в анамнезе: 124 с неклапанной ФП и 33 пациента с синусовым ритмом (СР). Всем больным проведены клиническое, неврологическое, биохимическое исследования, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий и мультиспиральная компьютерная томография головного мозга. НИМ обнаружены у 30,6 % пациентов: у 33,1 % – с ФП и у 21,2 % – с СР. НИМ с размером поражения ≥ 15 мм обнаружены только в группе больных с ФП (у 8,1 %). Частота выявления поверхностных и базальных НИМ не отличалась в группах пациентов с ФП и СР, но поверхностные НИМ у больных с ФП были достоверно больших размеров (соответственно $20,0 \pm 13,6$) и $4,8 \pm 0,3$ мм; $P = 0,01$). По результатам мультивариантного анализа ФП ($P = 0,03$) и уровень офисного САД ≥ 160 мм рт. ст. ($P = 0,02$) были независимыми предикторами выявления НИМ. Для больных с ФП независимым предиктором поверхностных НИМ и НИМ ≥ 15 мм была средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия < 30 см/с ($P = 0,02$). ФП и САД ≥ 160 мм рт. ст. были предикторами выявления НИМ, не зависящими от возраста, пола, наличия сахарного диабета, сниженной систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка < 40 %) и клиренса креатинина < 90 мл/мин.

Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении пятнадцати лет после кардиоверсии

81 Clinical course of the first episode of atrial flutter during fifteen years after cardioversion

Yu.V. Zinchenko, T.V. Mikhaleva

Ю.В. Зинченко, Т.В. Михалева

Цель – изучить прогноз течения впервые возникшего трепетания предсердий (ТП) неклапанного генеза на протяжении 15 лет после восстановления синусового ритма. Проведен ретроспективный анализ 135 историй болезни пациентов с впервые возникшим ТП неклапанного генеза: 116 (85,9 %) мужчин и 19 (14,1 %) женщин в возрасте (55,7±1,0) года. При наблюдении в течение 15 лет у 85,8 % больных зафиксирована постоянная форма фибрилляции предсердий (ФП) или ТП, редкие пароксизмы регистрировали у 10,2 % обследованных, частые (1 раз в 3 мес и чаще) – у 2,4 %, не возникало аритмии – у 1,6 %. Максимальную частоту формирования постоянной формы аритмии выявляли в течение первых 10 лет. У 83,3 % больных с сохраненным в течение 15 лет синусовым ритмом проведения профилактической антиаритмической терапии не требовалось. Прогноз течения ТП и эффективность катетерного лечения определяется наличием сопутствующей ФП.

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца

87 The relationship of periodontal disease to risk factors for the development of the ischemic heart disease

О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев

O.V. Skochko, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev

Цель – оценить факторы риска (ФР) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и их взаимосвязь с различными воспалительными заболеваниями зубочелюстной системы. Обследованы 63 больных ИБС в возрасте 45–68 лет. У пациентов с ИБС выявлены такие ФР развития сердечно-сосудистых заболеваний: мужской пол (63,5 %), наследственный характер ИБС (41,3 %) и артериальной гипертензии – АГ (76 %), наличие в анамнезе АГ (57 %), избыточной массы тела и ожирения (85,7 %), сахарный диабет 2-го типа (31,7 %), воспалительные заболевания зубочелюстной системы (3,2–84,1 %), курение (49,2 %), психозомоциональный стресс (100 %), системное воспаление, нарушение толерантности к глюкозе (49,2 %), дислипидемия, микроальбуминурия (23,8 %). Наличие воспалительной патологии зубочелюстного аппарата (моно- или сочетанную патологию) наблюдали у 95,3 % пациентов. В результате корреляционного анализа выявлена взаимосвязь между заболеваниями пародонта и факторами развития ИБС, влияющими на формирование и развитие атеросклеротического процесса.

Спостереження з практики / Case report

Ультразвуковая декальцификация створок аортального клапана

95 Ultrasonic decalcification of the aortic valve

B.M. Todurov

Б.М. Тодуров

Представлен клинический случай успешной ультразвуковой декальцификации створок аортального клапана у пациентки в возрасте 78 лет со стенозом аортального клапана. Техника декальцификации позволяет сохранить нативный клапан пациента и избежать осложнений, связанных с протезированием. Данный метод является безопасным и эффективным у пациентов пожилого возраста.

Огляди / Reviews

Кальциноз венечных артерий, аорты, клапанов сердца и ишемическая болезнь сердца: патофизиология, взаимосвязь, прогноз, стратификация риска. Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска

99 Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 3. The relationship of calcification of the coronary arteries with calcification at other sites (the aorta, heart valves), osteoporosis. The possibilities of prognosis and risk stratification

М.И. Лутай, И.П. Голикова

M.I. Lutai, I.P. Golikova

Риск возникновения сердечно-сосудистых заболеваний возрастает почти линейно с увеличением коронарного кальциевого индекса (ККИ). Отсутствие кальцификации венечных артерий (ВА) ассоциируется с низким годовым риском сердечно-сосудистых событий

(0,06–0,11 %) и 10-летней выживаемостью 99,4 %. Количественная оценка кальцификации ВА позволяет уточнить прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно в группе с промежуточной степенью риска, по сравнению с оценкой только традиционных факторов риска по уже существующим алгоритмам: Фремингемской шкале риска, ATP III, шкале SCORE. Склероз и кальциоз клапанов сердца и аорты имеют много общих факторов и патофизиологических механизмов с атеросклерозом. Учитывая корреляцию этих показателей с ККИ, выявление кальциноза нисходящей аорты, аортального / митрального клапанов может служить дополнительным критерием повышенного сердечно-сосудистого риска у бессимптомных и малосимптомных пациентов. В настоящее время не доказана причинно-следственная связь между процессами атеросклероза, сосудистой кальцификации и остеопорозом.

Новини кардіології / News of cardiology

Клопідогрель – безпечніший за тикагрелор щодо **113** Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: кровотеч: ретельний аналіз дослідження PLATO a closer look at the PLATO trial

J. DiNicolantonio, F. D'Ascenzo, A. Tomek, S. Chatterjee, A. Niazi, G. Biondi-Zoccai

J. DiNicolantonio, F. D'Ascenzo, A. Tomek, S. Chatterjee, A. Niazi, G. Biondi-Zoccai

Мета – порівняти частоту виникнення геморагічних подій на тлі застосування клопідогрелю та тикагрелору в дослідженні Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO). Проаналізовано Медичний огляд Управління продовольства і медикаментів США (FDA Medical Review). Порівняно з клопідогрелем на тлі прийому тикагрелору спостерігали достовірно більшу кількість кровотеч: спонтанних, великих, великих і малих разом, а також великих, малих і мінімальних разом. Тикагрелор також сприяв зростанню кількості випадків і великих, і фатальних / загрозливих для життя кровотеч порівняно з клопідогрелем, якщо коронарне шунтування (КШ) виконували у проміжку 24–96 год після припинення прийому препаратів, що також супроводжувалося більшими об'ємами дренування плевральної порожнини і трансфузій. Більше того, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих із КШ, у тих пацієнтів, у яких на момент проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів. Поряд з цим прийом тикагрелору порівняно з клопідогрелем асоціювався з підвищенням ризику гематурії (відношення ризиків (ВР) 1,91; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,95–3,83); внутрішньочерепних кровотеч, виникнення субдуральних або інших гематом (ВР 1,87; 95 % ДІ 1,02–3,42); підшкірних кровотеч, екхімозів, гематом (ВР 1,63; 95 % ДІ 0,84–3,17); носових кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,67–3,32); заочеревинних гематом (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,53–4,19); гастроінтестинальних / анальних кровотеч (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,93–1,64), а також кровотеч / гематом у цілому (ВР 1,21, 95 % ДІ 1,02–1,43). Клопідогрель безпечніший за тикагрелор щодо кровотеч. Окрім цього, тикагрелору властивий швидший розвиток ефекту «нейтралізації» тромбоцитів, який триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі. Останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть, тромбоз стентів та інфаркт міокарда. Нещодавно продемонстровано, що підвищення ризику виникнення інсульту на тлі застосування тикагрелору більш значуще, ніж початково було представлено. Враховуючи ці дані, не рекомендоване надання переваги тикагрелору перед клопідогрелем у контексті підвищеного ризику кровотеч.

Ювілеї / Jubilees

Георгій Вікторович Дзяк

124 Georgii Viktorovych Dzyak

Євгенія Хомівна Заремба

126 Yevgeniya Khomivna Zaremba

Інформація / Information

До відома авторів

128 Information for authors

УДК 616.12-008.331.1-053.82

Ізольована систолічна артеріальна гіпертензія у молодих: чи всіх маємо лікувати?

Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** молоді люди, ізольована систолічна артеріальна гіпертензія, центральний артеріальний тиск

За даними популяційного дослідження NHANES 1999–2004 рр., підвищений артеріальний тиск (АТ) в осіб молодого віку (18–39 років) реєструють у 5,16 % [4]. При цьому в 1,57 % виявляють ізольовану систолічну артеріальну гіпертензію (АГ). Тобто, 30 % молодих людей з АГ мають підвищений рівень лише систолічного АТ (САТ), що майже зіставно із частотою виявлення ізольованої АГ серед осіб віком 50–60 років. Проте цей тип АГ у молодих має інше патофізіологічне походження, ніж у людей старшого віку.

Уперше феномен ізольованої систолічної АГ у молодих описали М. O'Rourke та співавтори у 2000 р. [11]. Базувалися висновки на результатах обстеження шести молодих людей віком 14–23 роки, в яких САТ становив 150–176 мм рт. ст., а діастолічний АТ (ДАТ) – 50–85 мм рт. ст. Усі обстежені не мали скарг (були безсимптомними) та були дещо вищого для свого віку зросту. Ключовим інструментальним дослідженням у цьому спостереженні була апplanationна тонометрія, яка дозволяла за рахунок аналізу форми пульсової хвилі на сонній та плечовій артеріях визначати центральний АТ. У всіх шести обстежених з ізольованою АГ центральний АТ виявився нормальним (менше 126 мм рт. ст.). Тоді цей феномен М. O'Rourke пояснив ефектом ампліфікації пульсової хвилі. У наступному дослідженні А. Mahmud та J. Feely показали, що ізольована систолічна АГ не є рідкісним станом [6]. За даними цих авторів, серед 174 студентів-медиків 12 % мали цей тип АГ: середній офісний АТ – 147/70 мм рт. ст., середній центральний АТ – 116/70 мм рт. ст., усі вони були чоловічої статі.

Жоден із обстежених молодих людей з ізольованою АГ не курив порівняно із 15 % студентів з нормальним АТ, та всі вони активно займалися спортом порівняно із 40 % осіб з нормальним АТ. При цьому чоловіки з ізольованою АГ мали невисоку частоту скорочень серця (ЧСС). За твердженнями самих дослідників, за винятком підвищення САТ, у цих молодих людей не було ніяких порушень стану здоров'я. Згідно з результатами апplanationної тонометрії ефект ампліфікації був дуже вираженим у юнаків з ізольованою АГ: різниця між периферичним та центральним АТ у середньому становила 31 мм рт. ст., порівняно з особами з нормальним АТ, у яких ця різниця не перевищувала 20 мм рт. ст.

Ці два спостереження поклали початок дослідженням, метою яких було виявити частоту ізольованої систолічної АГ у молодих осіб, визначити чинники, пов'язані з цим феноменом, та значення такої гіпертензії для прогнозу пацієнта. Результатом досліджень повинно було стати вирішення питання, чи всіх молодих пацієнтів з ізольованою АГ треба лікувати. Існують лише поодинокі спостереження, які свідчать про те, що при підвищеному центральному АТ молодих людей потрібно лікувати, а при нормальному – лише спостерігати та модифікувати спосіб життя [13]. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства гіпертензії 2013 р., щоб діагностувати цей феномен, крім традиційного вимірювання АТ, необхідно обов'язкове визначення центрального АТ [2]. Фактично на теперішній момент ізольована систолічна АГ у молодих – це єдине клі-

Радченко Ганна Дмитрівна, д. мед. н., провід. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
Тел. +380 (44) 249-70-40. E-mail: rganna@bigmir.net

нічне показання для оцінки аортального тиску. У зв'язку з тим, що для такої оцінки потрібна валідна техніка, існують деякі обмеження щодо проведення наукових досліджень у цьому напрямку, особливо в Україні, де використання подібних апаратів дозволено тільки в поодиноких центрах. Тому цікаво визначити чинники, які достовірно та незалежно пов'язані зі станом, коли при офісному вимірюванні виявляється ізольована систолічна АГ, а рівень центрального АТ – нормальний. Це могло б допомогти практичним лікарям стратифікувати молодих пацієнтів – одних лише спостерігати, іншим визначити центральний АТ та вирішувати питання про призначення антигіпертензивної терапії.

Мета роботи – оцінити чинники, доступні для визначення та достовірно й незалежно пов'язані з виявленням підвищеного центрального артеріального тиску при ізольованій систолічній артеріальній гіпертензії в осіб молодого віку.

Матеріал і методи

У дослідження залучено 44 пацієнтів молодого віку (за критеріями ВООЗ 2012 р.), що звернулися амбулаторно в клініку ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України». Середній вік обстежених становив $(32,2 \pm 1,3)$ року. Критерієм залучення пацієнтів у дослідження був рівень офісного САТ ≥ 140 мм рт. ст. та офісного ДАТ < 90 мм рт. ст. (у середньому ці показники становили відповідно $(153,4 \pm 2,1)$ та $(83,4 \pm 1,7)$ мм рт. ст.). Усі пацієнти вибірки – чоловіки. Щоб запобігти впливу супутніх чинників на показники, які вивчалися, у дослідження не залучали пацієнтів, в яких на момент обстеження встановлено цукровий діабет, вторинні причини АГ або будь-яку іншу клінічно значущу супутню патологію.

Усім пацієнтам проводили такі дослідження: вимірювання маси тіла та зросту, офісних рівнів САТ, ДАТ та ЧСС, добове моніторування АТ (ДМАТ), визначення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (ШППХе) та м'язового (ШППХм) типів, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові (рівні калію, натрію, креатиніну, сечової кислоти, АЛТ, АСТ, білірубину, глюкози, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину високої та низької щільності сироватки крові), електрокардіографію.

Офісні рівні САТ і ДАТ реєстрували на початку дослідження. Виразовували середнє з трьох

вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою:

$$ІМТ = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2.$$

Для заперечення наявності АГ «білого халату» проводили ДМАТ на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (доб), денний, нічний та максимальний показники САТ і ДАТ, ЧСС. ДМАТ проводили в такому режимі: в денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні й психоемоційні навантаження [15].

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину та тригліцеридів. ШКФ розраховували за формулою СКД-ЕРІ, затвердженою рекомендаціями KDIGO 2013 р. [5]:

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

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

ШППХ, ЦСАТ, центральний пульсовий АТ (ЦПАТ) та індекс приросту (Aix St 75), стандартизований до ЧСС 75 за 1 хв, визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначити ШППХе та ШППХм. П'єзодатчики встановлювали на загальній правій сонній, стегновій артеріях та на радіальній артерії правого передпліччя під візуальним (на моніторі) та автоматичним контролем якості, що здійснювався за відповідної програми приладу. Час запізнювання пульсової хвилі та ШППХ, центральний АТ визначалися автоматично за допомогою програмного забезпечення приладу після введення величини відстані між датчиками, яка

вимірювалася сантиметровою стрічкою. Для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій еластичного типу ШППХе реєстрували на сегменті сонна артерія – стегова артерія, для оцінки пружно-еластичних властивостей артерій м'язового типу – на сегменті сонна артерія – радіальна артерія. Центральний АТ визначали за допомогою програмного забезпечення приладу на основі АТ на плечовій артерії та форми отриманої пульсової хвилі у висхідній аорті (формула визначена виробником та проведена стандартизація при інтрааортальному вимірюванні АТ), а також з урахуванням даних епідеміологічних досліджень, на підставі яких розроблено індивідуальні норми тиску в аорті, визначення яких також закладено в алгоритмі програми.

Також усім пацієнтам вимірювали товщину комплексу інтима – медіа (ТКІМ) згідно з консенсусом Американського товариства з ехокардіографії 2008 р. [14] тричі з розрахунком середнього значення почергово у правій (ПСА) та лівій (ЛСА) сонній артерії. Гомілково-плечовий індекс визначали за допомогою автоматичного приладу, запрограмованого на проведення трьох послідовних вимірювань із розрахунком середнього значення (апарат Sonos 5500, Hewlett Packard, США).

Допплерехокардіографію виконували на апараті Sonos 5500 (Hewlett Packard, США) за розширеним протоколом, відповідно до рекомендацій Європейської асоціації фахівців із візуалізації серцево-судинної системи та із визначенням основних розмірів і об'ємів камер серця й магістральних судин, фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), діастолічної функції та індексу маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) за формулою Американського товариства з ехокардіографії [3], використання якої було рекомендовано Європейським товариством з артеріальної гіпертензії у 2013 р. [2]. Ударний об'єм (УО) визначали як різницю між кінцеводіастолічним (КДО) та кінцевосистолічним об'ємами, хвилинний об'єм крові (ХОК) – як добуток між УО та ЧСС, загальний периферичний опір судин (ЗПОС) за формулою [1]:

$$\text{ЗПОС} = \text{АТсер} \times 1332 / \text{ХОК},$$

де АТсер – середній АТ, ХОК – хвилинний об'єм крові, 1332 – коефіцієнт перерахунку в систему СІ.

Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою постійної доплерехокардіографії, спектра трансмітрального діастолічного потоку

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

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення IBM Statistics SPSS 21.0 з розрахунком середньої арифметичної величини (М) та середньої абсолютної похибки (m). Щоб дослідити взаємозв'язок визначених параметрів, провели кореляційний аналіз за Спірменом, оскільки встановлено непараметричний розподіл показників. У подальшому проводили мультифакторний регресійний та покроковий аналіз для з'ясування незалежності зв'язку.

Результати та їх обговорення

Залежно від результатів вимірювання центрального АТ усіх пацієнтів з ізольованою систолічною АГ розподілили на дві групи: до 1-ї групи увійшли обстежені з нормальним рівнем аортального АТ (n=17), до 2-ї – з підвищеним (n=27). Таким чином, 38,6 % молодих людей з ізольованою систолічною АГ мали нормальний рівень центрального АТ. Загальну клінічну характеристику пацієнтів наведено в *табл. 1*.

Пацієнти обох груп за середнім рівнем офісного АТ відповідали критеріям залучення в дослідження. Проте в 2-й групі достовірно вищими були рівні офісного САТ і ДАТ. Наявність ізольованої систолічної АГ у обстежених підтверджувалася даними ДМАТ. За рівнем середньодобового САТ і ДАТ, на відміну від офісного САТ, групи достовірно не відрізнялися. Середні показники, що характеризують ураження органів-мішеней, були в межах норми в обох групах, що, можливо, пояснюється малим «стажем» захворювання (середня відома тривалість АГ становила 2,8 року). Достовірних відмінностей між групами за ураженням органів-мішеней не реєстрували, за винятком ураження артерій еластичного типу – ШППХе була достовірно вищою в пацієнтів з підвищеним ЦСАТ. Проте були достовірні відмінності між групами за віком (пацієнти 2-ї

Таблиця 1

Загальна характеристика пацієнтів віком менше 45 років з ізольованою систолічною АГ залежно від рівня центрального систолічного АТ

Показник	Величина показника (M±m) у групах		P
	1-й (n=17)	2-й (n=27)	
Вік, роки	28,2±1,7	34,7±1,6	0,012
Зріст, см	186,5±1,6	176,3±1,8	<0,001
ІМТ, кг/м ²	25,2±0,7	29,7±0,8	0,001
Офісний САТ, мм рт. ст.	146,1±1,7	156,5±2,7	0,002
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	80,7±1,6	86,1±1,9	0,05
САТдоб, мм рт. ст.	137,7±1,8	138,8±2,4	НД
ДАТдоб, мм рт. ст.	76,7±3,7	79,9±1,9	НД
ЦСАТ, мм рт. ст.	123,6±2,2	135,4±2,6	0,003
ЦПАТ, мм рт. ст.	36,4±1,9	40,9±1,6	НД
Офісна ЧСС, за 1 хв	65,4±2,6	70,7±2,1	НД
Aix St 75, %	0,1±4,3	17,9±2,5	<0,001
ШППХе, м/с	9,3±0,5	11,2±0,5	0,019
ШППХм, м/с	8,6±0,4	9,5±0,4	НД
КДО, мл	121,7±7,3	123,9±7,9	НД
ІКДО, мл/см ²	58,7±4,2	59,8±4,3	НД
УО, мл	88,1±9,1	70,5±7,4	НД
ХОК, л/хв	5,7±1,2	4,9±0,6	НД
ЗПОС, кПа · с ⁻¹ · л ⁻¹	143,29±15,16	178,68±19,98	НД
ФВ ЛШ, %	64,9±1,4	62,8±2,1	НД
ІММ ЛШ, г/м ²	81,5±7,3	93,2±6,8	НД
Е/А	1,3±0,1	1,3±0,1	НД
Е/Е'	2,9±0,2	4,6±0,5	0,054
ШКФ, мл/хв	103,2±4,0	104,0±2,6	НД
ТКІМ ПСА, мм	0,5±0,1	0,7±0,1	НД
ТКІМ ЛСА, мм	0,5±0,1	0,7±0,1	НД

Примітка. ІКДО – індекс кінцеводіастолічного об'єму; НД – не достовірно.

групи були дещо старшими), зростом (пацієнти 1-ї групи були вищими) та ІМТ (у 2-й групі були пацієнти переважно з надлишковою масою тіла або ожирінням).

Показники УО, ЗПОС та ХОК в обох групах були нормальними, але в 1-й групі УО та ХОК були ближчими до верхньої межі норми – 60–90 мл та 4,5–6,0 л/хв. За цими показниками групи достовірно не відрізнялися, хоча спостерігалася тенденція до дещо більших ХОК та УО у 1-й групі та ЗПОС у 2-й групі.

Наступним етапом нашої роботи було виявити серед середніх показників, за якими групи достовірно відрізнялися, ті, що корелюють із наявністю підвищення ЦСАТ. При створенні бази даних пацієнтів з нормальним рівнем ЦСАТ кодували індексом 0, а пацієнтів з підвищеним рівнем ЦСАТ – індексом 1. Результати кореляційного аналізу представлено в табл. 2.

Таким чином, у молодих осіб з вищими показниками віку, зросту, маси тіла, офісних рівнів САТ і ДАТ частіше був підвищеним рівень ЦСАТ.

Для виявлення конкретної величини показника, що достовірно асоціювалася із підвищеним ЦСАТ, проведено покроковий аналіз. Виявилося, що вік ≥ 24 роки збільшує вірогідність виявлення високого аортального тиску в 6,8 разу ($P=0,032$; 95 % ДІ 1,18–39,30), зріст ≤ 178 см – у 4,1 разу ($P=0,042$; 95 % ДІ 1,049–15,73), маса тіла ≥ 91 кг – у 4,1 разу ($P=0,042$; 95 % ДІ 1,049–15,73), ІМТ ≥ 25 кг/м² – у 9 разів ($P=0,005$; 95 % ДІ 1,95–41,65), рівень офісного САТ ≥ 150 мм рт. ст. – у 6,5 разу ($P=0,008$; 95 % ДІ 1,64–25,76), рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. – у 6,8 разу ($P=0,032$; 95 % ДІ 1,18–39,3).

При проведенні мультифакторного регресійного аналізу виявилося, що незалежними

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції за Spearman між наявністю підвищеного ЦСАТ та показниками, за якими відрізнялися групи пацієнтів

Показник	r	P
Вік	0,31	<0,04
Зріст	-0,30	<0,05
Маса тіла	0,32	<0,034
ІМТ	0,45	<0,002
Офісний САТ	0,38	<0,01
Офісний ДАТ	0,57	<0,001
ШППХе	-	НД

предикторами підвищеного аортального АТ були лише: зріст ≤ 178 см ($\beta=7,038$; $P=0,05$; 95 % ДІ 1,09–52,5), маса тіла ≥ 91 кг ($\beta=5,53$; $P=0,033$; 95 % ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. ($\beta=4,43$; $P=0,05$; 95 % ДІ 1,06–20,44). Наявність двох або трьох із вказаних чинників збільшувала ймовірність виявлення підвищеного ЦСАТ у 10 разів ($\beta=10,6$, $P=0,001$; 95 % ДІ 2,54–43,9). При цьому два або більше чинників у групі пацієнтів з нормальним ЦСАТ мали лише 2 (11,8 %) пацієнти, тоді як у 2-й групі – 25 (92,6 %).

Таким чином, у молодих пацієнтів з ізольованою систолічною АГ та зростом ≤ 178 см, масою тіла ≥ 91 кг та офісним ДАТ ≥ 80 мм рт. ст. висока ймовірність виявлення підвищеного аортального АТ, що, за даними літератури, потребує вирішення питання про призначення їм антигіпертензивної терапії з урахуванням супутніх чинників ризику. У тих молодих людей, у яких зріст > 178 см, маса тіла < 91 кг, офісний ДАТ < 80 мм рт. ст., ймовірність виявлення нормального ЦСАТ дуже висока, і їм, скоріше за все, не потрібна медикаментозна терапія. Ті молоді люди, які мають лише один із виявлених нами чинників, вірогідно, потребують вимірювання центрального АТ для вирішення питання щодо подальшої тактики ведення.

За даними М. O'Rourke, пульсова хвиля, яку ми реєструємо, є результатом сумачії прямої та відбитої пульсових хвиль [12]. Аортальний САТ може збільшуватися, коли піки цих пульсових хвиль (пряма та зворотна) зустрічаються у систолу. Так відбувається у людей похилого віку, в яких за рахунок збільшення жорсткості артерій збільшується швидкість повернення пульсової хвилі, і вона зустрічається з прямою хвилею в систолу. Проте в молодих людей механізм ампліфікації інший.

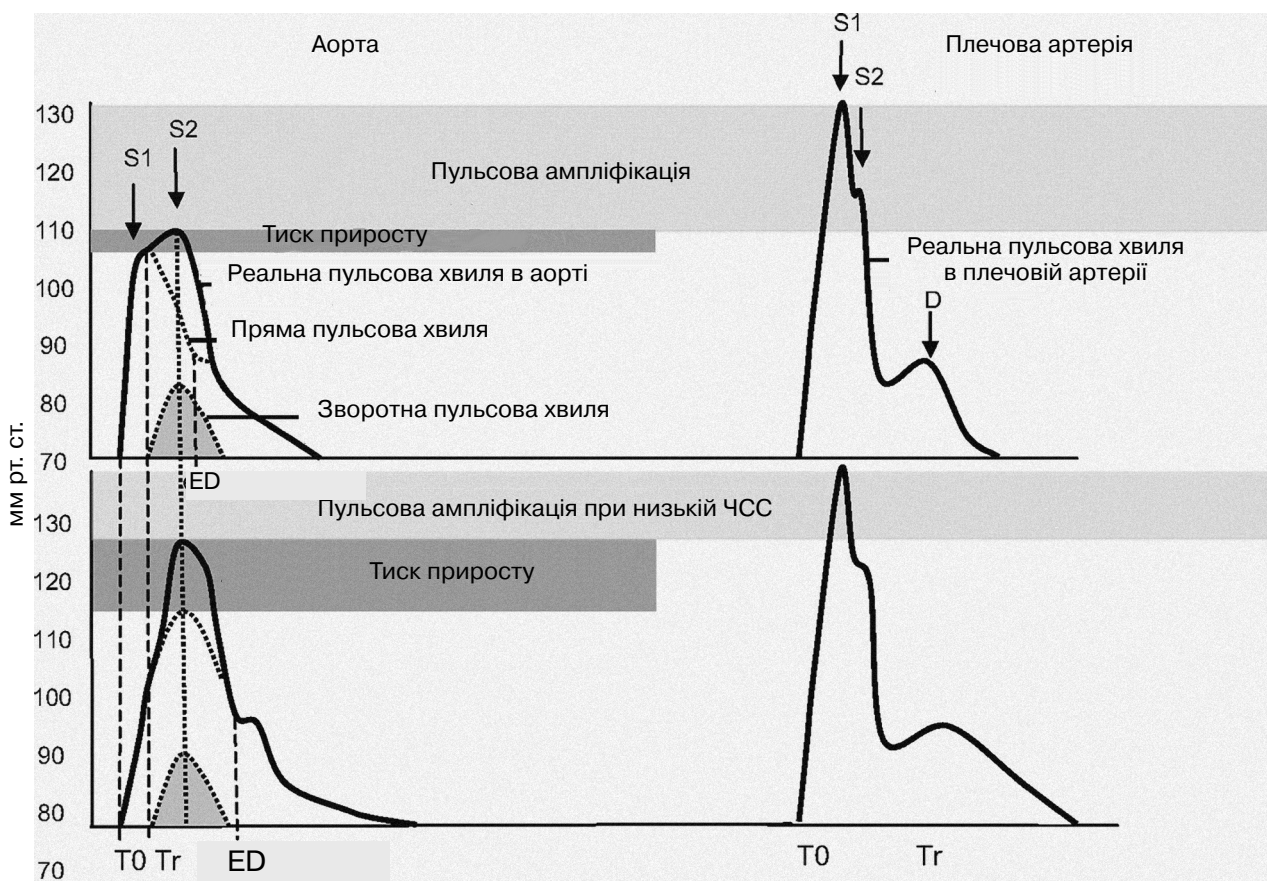
Три основних чинники впливають на форму контуру пульсової хвилі: ШППХ, відстань, яку має пройти відбита пульсова хвиля, та ЧСС. ШППХ залежить від жорсткості артерій, яка змінюється з віком та при наявності захворювань (цукровий діабет, атеросклероз, АГ тощо). У молодому віці повернення зворотної пульсової хвилі забирає більше часу, і, як правило, вона зустрічається з прямою хвилею в діастолу (рисунки). Відстань, яку має пройти пульсова хвиля, залежить від зросту людини: чим вища людина, тим більше часу забирає повернення пульсової хвилі, і частіше зустріч відбувається в діастолу, ніж у систолу. При збільшеній ЧСС систола стає коротшою, і зворотна пульсова хвиля буде стикатися з прямою також у діастолу [17]. У молодих людей з ізольованою систолічною АГ повернення пульсової хвилі до висхідної частини аорти забирає значно більше часу, ніж у молодих людей без АГ. Таким чином, два із трьох чинників (низька ШППХ та підвищений зріст) сприяють ампліфікації пульсової хвилі, у той час як низька ЧСС знижує її. Одним із можливих пояснень збільшення САТ на плечовій артерії є значний УО. Якщо у стані спокою серцевий викид нормальний, а ЧСС низька, то компенсаторно має збільшуватися УО. Молоді люди з ізольованою систолічною АГ частіше займаються спортом та можуть мати деякі ознаки «атлетичного серця». Якщо аорта дуже піддатлива, в цих людей підвищення УО відбувається без підвищення аортального САТ, проте через ампліфікацію це може призводити до підвищення периферичного САТ. Дослідження С. McEniery та співавторів продемонструвало, що в більшості молодих людей з ізольованою систолічною АГ підвищені серцевий викид та УО, на відміну від пацієнтів з есенціальною АГ, у яких реєструють збільшення ЗПОС [7, 8].

У нашому дослідженні в молодих людей з ізольованою систолічною АГ, а особливо в групі з нормальним ЦСАТ, УО був достатньо високим (але в нормальних межах), а ЗПОС був нормальним, на відміну від пацієнтів з АГ, які, за даними літератури, мають значно збільшений цей показник (> 220 кПа \cdot с $^{-1}$ \cdot л $^{-1}$). За наявності високого УО та нормальних еластичних властивостей аорти (ми оцінювали їх за ШППХе) в молодих людей першої групи центральний АТ залишався нормальним. У пацієнтів же 2-ї групи еластичні властивості аорти були достовірно гіршими, ніж у пацієнтів 1-ї групи, і, можливо, через це в них і спостерігалось збільшення ЦСАТ.

За даними різних дослідників, частота виявлення ізольованої АГ у молодих становить 6,9–16,6 % [10]. Деякі клініцисти вважають, що ізольована систолічна АГ у молодих є проміжним станом між нормальним АТ та стійкою АГ. Для встановлення діагнозу обов'язково необхідно проводити повторні вимірювання АТ. Так, за даними A.Mahmud, повторні вимірювання АТ з інтервалом 1 хв після 5 хв спокою зменшили поширеність ізольованої АГ у молодих з 12,6 до 8,5 % [6]. В іншому спостереженні цей показник зменшувався з 16,6 до 10,6 %, а поширеність ізольованої АГ серед осіб віком 55–60 років залишалася майже незмінною при повторних вимірюваннях – 14,6 та 13,9 %. Це відбувається, вірогідно, за рахунок наявності стресової реакції при первинному медичному обстеженні. Повторні вимірювання або амбулаторне моні-

рування АТ, яке ми саме і проводили в дослідженні, необхідно застосовувати для заперечення АГ «білого халату», яка часто може траплятися в молодих людей.

У дослідженні NHANES (1999–2004) основними чинниками, пов'язаними з виявленням ізольованої систолічної АГ, були ожиріння (відношення шансів (ВШ) 2,68), куріння (ВШ 2,06) та низьке соціально-економічне становище (ВШ 2,98), що дозволило авторам зробити висновок про необхідність проведення модифікації способу життя в цих пацієнтів [4]. Водночас у спостереженні A. Mahmud усі молоді люди не мали додаткових чинників ризику. У нашому ж дослідженні всі обстежені мали ізольовану систолічну АГ, проте збільшений ІМТ асоціювався з виявленням підвищеного ЦСАТ. За даними I. Wilkinson та співавторів, у молодих людей



Рисунки. Схематичне зображення: морфологічна різниця між пульсовими хвилями в аорті та плечовій артерії в молодих людей (А) та при зменшенні ЧСС (Б). Аортальний S1 вказує на перший систолічний пік, пов'язаний із прямою пульсовою хвилею; аортальний S2 – другий систолічний пік, пов'язаний зі зворотною пульсовою хвилею; плечовий S2 – систолічний пік, пов'язаний із відбиванням пульсової хвилі у верхніх кінцівках; D – діастолічна хвиля, пов'язана із затримкою прибуття зворотної пульсової хвилі з нижніх кінцівок; ED – тривалість викиду; T0 – момент виникнення прямої хвилі; Tr – час повернення до аорти зворотної пульсової хвилі від моменту виникнення прямої.

рівень офісного ДАТ, але не САТ, краще корелює з рівнем центрального АТ [16]. Це підтверджує отримані в нашому дослідженні дані про те, що саме офісний ДАТ незалежно асоціювався із виявленням підвищеного аортального АТ.

У дослідженні F. Saladini та співавторів серед молодих людей з ізольованою систолічною АГ (n=61) 30 (49,2 %) мали нормальний центральний АТ, що було більше, ніж у нашому дослідженні (лише 38,6 %) [13]. У цих обстежених піддатливість великих та малих артерій була порівнянною з такою в осіб з нормальним АТ, тоді як при підвищеному аортальному АТ ці показники були збільшеними. В нашому дослідженні ми також визначили жорсткість артерій, але за ШППХ, і ми також відзначили більш високу ШППХ у молодих людей із підвищеним центральним САТ. Це, з одного боку, може свідчити про роль центрального АТ у негативних змінах властивостей артерій і необхідності призначення антигіпертензивної терапії цій групі пацієнтів з ізольованою систолічною АГ, з іншого боку, зміни у стінках аорти можуть призводити, як вказувалося вище, до збільшення центрального АТ у молодих людей. Дослідження HARVEST продемонструвало, що через 10 років спостереження саме в молодих людей з ізольованою систолічною АГ та підвищеним ЦСАТ формувалася стійка АГ, для лікування якої було призначено терапію, на відміну від групи без підвищення ЦСАТ, яка за частотою виявлення стійкої АГ не відрізнялася від нормотензивної групи [13].

Згідно з чинними рекомендаціями молодим людям з ізольованою систолічною АГ обов'язково необхідно проводити модифікацію способу життя [2]. Досі не ясно, чи потрібно і, якщо потрібно, то якими антигіпертензивними препаратами лікувати молодих людей з ізольованою систолічною АГ та підвищеним центральним АТ. Згідно з дослідженням T. Morgan та співавторів антагоністи кальцію, блокатори ренін-ангіотензинової системи та діуретики найбільш ефективні для зниження центрального АТ [9]. Проте, за твердженням T. Nair, у більшості молодих людей спостерігається підвищена симпатична активність [10], яка може збільшуватися на тлі застосування антагоністів кальцію, тому більш перспективні, на його думку, високоселективні β -адреноблокатори. Проте всі ці твердження залишаються лише думкою спеціалістів. Жодного дослідження, в якому б вивчали вплив тих або інших антигіпертензивних препаратів на

АТ у молодих з ізольованою систолічною АГ досі не проведено. Окрім того, застосування вимірювання центрального АТ не є рутинним у клінічній практиці, і його не можна рекомендувати проводити всім пацієнтам з ізольованою систолічною АГ. Тому проведене нами дослідження, можливо, є актуальним, адже результати його дозволяють без додаткового обстеження проводити відбір пацієнтів, яких потрібно або не потрібно лікувати медикаментозно.

Висновки

1. Серед молодих пацієнтів з ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією 38,6 % мають нормальний рівень центрального систолічного артеріального тиску.

2. Пацієнти із ізольованою систолічною артеріальною гіпертензією та підвищеним рівнем центрального систолічного артеріального тиску відрізнялися більш старшим віком, меншим зростом, більшим індексом маси тіла, достовірно вищими рівнями офісного систолічного та діастолічного артеріального тиску, а також вищою швидкістю поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу.

3. Незалежними предикторами підвищеного аортального артеріального тиску були: зріст ≤ 178 см ($\beta=7,038$, $P=0,05$; 95 % ДІ 1,09–52,5), маса тіла ≥ 91 кг ($\beta=5,53$, $P=0,033$; 95 % ДІ 1,14–26,7) та рівень офісного діастолічного артеріального тиску ≥ 80 мм рт. ст. ($\beta=4,43$; $P=0,05$; 95 % ДІ 1,06–20,44). Наявність двох або трьох із вказаних чинників збільшувала ймовірність виявлення підвищеного центрального систолічного артеріального тиску в 10 разів ($\beta=10,6$; $P=0,001$; 95 % ДІ 2,54–43,9).

Література

1. Норма в медицинской практике: Справ. пособие / Под ред. А.В. Литвинова. – М. : МЕДпресс-информ, 2012. – 144 с.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // J. Hypertension. – 2013. – Vol. 31. – P. 1281–1357.
3. Foppa M., Duncan B., Rohde L. Echocardiography-based left ventricular mass estimation. How should we define hypertrophy? // Cardiovasc Ultrasound. – 2005. – Vol. 3. – P. 17.
4. Grebla R., Rodriguez C., Borrell L. et al. Prevalence and Determinants of Isolated Systolic Hypertension among Young Adults: the 1999–2004 U.S. National Health and Nutrition Examination Survey // J. Hypertens. – 2010. – Vol. 28 (1). – P. 15–23.
5. Levey A., Stevens L., Schmid C. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to

- estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150 (9).– P. 604–612.
6. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries // *Am. J. Hypertens.*– 2003.– Vol. 16 (3).– P. 229–232.
7. McEniery C., Qasem A., Schmitt M. et al. Endothelin-1 regulates arterial pulse wave velocity in vivo // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 42.– P. 1975–1981.
8. McEniery C., Wallace Y., Maki-Petaja K. et al. Increased stroke volume and aortic stiffness contribute to isolated systolic hypertension in young adults // *Hypertension.*– 2005.– Vol. 46.– P. 221–226.
9. Morgan T., Lauri J., Bertram D. et al. Effect of different antihypertensive drug classes on central aortic pressure // *Am. J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 2.– P. 118–123.
10. Nair T. Isolated systolic hypertension (ISH) of the young – shifting focus from father to son // *Health Sciences.*– 2013.– Vol. 2 (2).– P. JS003.
11. O'Rourke M., Vlachopoulos C., Graham R. Spurious systolic hypertension in youth // *Vasc. Med.*– 2000.– Vol. 5 (3).– P. 141–145.
12. O'Rourke M.F. From theory into practice: arterial haemodynamics in clinical hypertension // *J. Hypertens.*– 2002.– Vol. 20 (10).– P. 1901–1915.
13. Saladini F., Santonastaso M., Mos L. et al. HARVEST Study Group. Isolated systolic hypertension of young-to-middle-age individuals implies a relatively low risk of developing hypertension needing treatment when central blood pressure is low // *J. Hypertens.*– 2011.– Vol. 29 (7).– P. 1311–1319.
14. Stein J., Korcarz C., Hurst R. et al. American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography carotid intima-media thickness task force endorsed by the society of vascular medicine // *J. Am. Society Echoc.*– 2008.– Vol. 21 (2).– P. 93–111.
15. White W. Blood pressure monitoring in cardiovascular medicine and therapeutics.– N. Jersey: Humana Press, 2001.– P. 308.
16. Wilkinson I., Franklin S., Hall R. et al. Pressure amplification explains why pulse pressure is unrelated to risk in young subjects // *Hypertension.*– 2001.– Vol. 38.– P. 1461–1466.
17. Wilkinson I., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans // *J. Physiol.*– 2000.– Vol. 525 (Pt. 1).– P. 263–270.

Поступила 16.01.2015 г.

Изолированная систолическая артериальная гипертензия у молодых: всех ли нужно лечить?

А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, Ю.Н. Сиренко

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

Цель работы – оценить факторы, которые доступны для определения и достоверно и независимо связаны с выявлением повышенного центрального артериального давления (АД) при изолированной систолической артериальной гипертензии (ИСАГ) у пациентов молодого возраста.

Материал и методы. В исследование включили 44 лиц молодого возраста (в среднем (32,2±1,3) года) с уровнем офисного систолического АД (САД) ≥ 140 мм рт. ст. и офисного диастолического АД (ДАД) < 90 мм рт. ст. (в среднем соответственно (153,4±2,1) и (83,4±1,7) мм рт. ст.). Всем пациентам измеряли массу тела и рост, офисные показатели САД, ДАД и частоты сокращений сердца, проводили суточное мониторирование АД, определяли скорость распространения пульсовой волны по артериям эластического (СРПВэ) и мышечного типов, центральное САД (ЦСАД), выполняли биохимическое исследование крови, электрокардиографию, эхокардиографию и ультразвуковое исследование сонных артерий.

Результаты. В зависимости от уровня ЦСАД все пациенты были разделены на две группы: 1-я (n=17) – с нормальным ЦСАД, 2-я (n=27) – с повышенным. Пациенты 2-й группы были достоверно старше, с меньшим ростом и большим индексом массы тела (ИМТ), у них были достоверно выше офисные показатели САД и ДАД. Средние показатели, характеризующие поражение органов-мишеней, были в пределах нормы в обеих группах и достоверно не отличались. Но СРПВэ была достоверно выше у пациентов 2-й группы. При проведении пошагового анализа оказалось, что возраст ≥ 24 лет увеличивает вероятность обнаружения высокого ЦСАД в 6,8 раза (P=0,032; 95 % ДИ 1,18–39,3), рост ≤ 178 см – в 4,1 раза (P=0,042; 95 % ДИ 1,049–15,73), масса тела ≥ 91 кг – в 4,1 раза (P=0,042; 95 % ДИ 1,049–15,73), ИМТ ≥ 25 кг/м² – в 9 раз (P=0,005; 95 % ДИ 1,95–41,65), уровень офисного САД ≥ 150 мм рт. ст. – в 6,5 раза (P=0,008; 95 % ДИ 1,64–25,76), уровень офисного ДАД ≥ 80 мм рт. ст. – в 6,8 раза (P=0,032; 95 % ДИ 1,18–39,3). По данным мультифакторного регрессионного анализа оказалось, что независимыми предикторами повышенного ЦСАД были только: рост ≤ 178 см (β=7,038; P=0,05; 95 % ДИ 1,09–52,5), масса тела ≥ 91 кг (β=5,53; P=0,033; 95 % ДИ 1,14–26,7) и уровень офисного ДАД ≥ 80 мм рт. ст. (β=4,43; P=0,05; 95 % ДИ 1,06–20,44). Наличие двух или трех из указанных факторов увеличивало вероятность обнаружения повышенного ЦСАД в 10 раз (β=10,6; P=0,001; 95 % ДИ 2,54–43,9).

Выводы. У 38,6 % молодых людей с ИСАГ определяется нормальный уровень ЦСАД. Независимыми предикторами обнаружения повышенного ЦСАД были рост ≤ 178 см, масса тела ≥ 91 кг и уровень офисного ДАД ≥ 80 мм рт. ст. Наличие как минимум двух из этих предикторов позволяет с высокой вероятностью говорить о необходимости назначения антигипертензивной терапии при ИСАГ.

Ключевые слова: молодые люди, изолированная систолическая артериальная гипертензия, центральное артериальное давление.

Isolated systolic hypertension in young people: do we have to treat all of them?

G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to find and evaluate factors open for wide usage, significantly and independently associated with probability of elevated central blood pressure (BP) in young subjects with isolated systolic hypertension (ISH).

Material and methods. The study included 44 young men (mean age 32.2 ± 1.3 years) with office systolic blood pressure (SBP) ≥ 140 mmHg and office diastolic blood pressure (DBP) < 90 mm Hg (average 153.4 ± 2.1 mmHg and 83.4 ± 1.7 mm Hg, respectively). Following procedures were performed in all subjects: body weight and height evaluation, measuring of office SBP, DBP and heart rate, ambulatory blood pressure monitoring, measurement of pulse wave velocity in arteries of elastic (PWVe) and muscle types, central SBP (CSBP) measurement, biochemical blood tests, electrocardiography, echocardiography and carotid ultrasound.

Results. Depending on the CSBP level all patients were divided into two groups: the 1st ($n=17$) – subjects with normal CSBP, the 2nd ($n=27$) – with elevated CSBP. Patients of group 2 were significantly older, with less height and higher body mass index (BMI), they had significantly higher levels of office SBP and DBP. Characteristics of target organ damage were within normal limits in both groups and did not differ significantly. PWVe was significantly higher in group 2. The independent predictors of elevated CSBP were height ≤ 178 cm ($\beta=7.038$, $P=0.05$, CI 1.09–52.5), body weight ≥ 91 kg ($\beta=5.53$, $P=0.033$, CI 1.14–26.7) and level office DBP ≥ 80 mm Hg ($\beta=4.43$, $P=0.05$, CI 1.06–20.44). The presence of two or three of these factors increased the risk of increased office SBP by 10 times ($\beta=10.6$, $P=0.001$, CI 2.54–43.9).

Conclusion. 38.6 % of young people with ISH have normal CSBP. Independent predictors of increased office SBP included height ≤ 178 cm, weight ≥ 91 kg and level of office DBP ≥ 80 mm Hg. The presence of at least two of these predictors allows to suppose necessity to start antihypertensive therapy in young patients with ISH.

Key words: young people, isolated systolic hypertension, central pressure.

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.33+616.127"347"

Взаємозв'язок між показниками добового моніторування артеріального тиску та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Є.Ю. Тітов, Н.С. Поленова, О.О. Даниленко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, добове моніторування артеріального тиску, ремоделювання лівого шлуночка, деформація, швидкість деформації

Численні дослідження засвідчили, що у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ), товщина комплексу інтима – медіа й інші маркери ураження органів-мішеней корелюють з рівнями артеріального тиску (АТ) при добовому моніторингу АТ (ДМАТ) більшою мірою, ніж з офісним АТ [3, 12]. Крім того, показники ДМАТ тісніше пов'язані з захворюваністю і смертністю, ніж офісний АТ [6, 7, 19]. Переваги оцінки амбулаторного АТ встановлені для загальної популяції хворих, осіб молодого та старшого віку, чоловіків і жінок, для лікованих і нелікованих пацієнтів [4, 9, 11].

Існують докази того, що недостатнє зниження АТ у нічний час або його відсутність асоціюються зі збільшенням частоти виникнення серцево-судинних подій [10].

Стрімкий розвиток технологій ультразвукової візуалізації серця зумовив появу нового напрямку в ехокардіографії (ЕхоКГ), що дозволяє аналізувати та кількісно оцінювати всі аспекти серцевої біомеханіки, – спекл-трекінг ехокардіографії (СТЕ) [14].

Найбільш раннім і надійним маркером доклінічних порушень скоротливості та релаксації лівого шлуночка (ЛШ) є зміни повздовжньої деформації міокарда [15]. Останнім часом з'являються дані про взаємозв'язок між показниками ДМАТ і порушенням повздовжньої деформації міокарда ЛШ [5] та лівого передсердя (ЛП) [18].

Таким чином, проведення подальших комплексних досліджень щодо оцінки впливу добового ритму АТ на деформаційні показники ЛШ та ЛП – досить важливий напрямок, що й обумовлює актуальність цього дослідження.

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між показниками добового моніторування артеріального тиску та деформацією і швидкістю деформації міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу.

Матеріал і методи

Обстежено 71 пацієнта (45 (63,3 %) чоловіків) віком у середньому (59,5±2,8) року з ГХ II стадії, що перебували на лікуванні й обстеженні в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Діагноз ГХ встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів та Європейського товариства кардіологів з лікування артеріальної гіпертензії (2007, 2013). Тривалість захворювання на ГХ становила в середньому (8,9±1,9) року.

Всім пацієнтам на ультразвуковому сканері Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Японія) виконали ЕхоКГ у М- і В-режимах, у режимі імпульсно-хвильової та тканинної доплерографії, а також провели СТЕ. Визначали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, кінцеводіастолічний розмір

Даниленко Олександр Олександрович, мол. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. E-mail: danil-med@yandex.ru

(КДР) ЛШ, об'єм ЛП, розраховували фракцію викиду (ФВ) ЛШ, ударний об'єм (УО) ЛШ, індекс КДО (ІКДО), індекс об'єму ЛП (ІЛПО). За допомогою лінійних розмірів визначали масу міокарда (ММ) ЛШ з використанням формули, рекомендованої Американським товариством з ехокардіографії та подальшим розрахунком індексу ММ (ІММ) ЛШ [13]. Критерієм наявності ГЛШ вважали величину ІММ ЛШ $> 95 \text{ г/м}^2$ у жінок і $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків [8].

Відносну товщину стінки (ВТС) ЛШ розраховували за формулою:

$$\text{ВТС ЛШ} = (2 \times \text{товщина задньої стінки ЛШ}) / \text{КДР ЛШ} [8].$$

За допомогою показників ВТС ЛШ та ІММ ЛШ оцінювали геометричну модель ЛШ [8]: при ІММ ЛШ $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $\leq 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і ВТС ЛШ $\leq 0,42$ – нормальна геометрія (НГ) ЛШ; при ІММ ЛШ $\leq 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $\leq 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і ВТС ЛШ $> 0,42$ – концентричне ремоделювання (КР) ЛШ; при ІММ ЛШ $> 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і ВТС ЛШ $> 0,42$ – концентрична ГЛШ (КГ); при ІММ ЛШ $> 95 \text{ г/м}^2$ у жінок та $> 115 \text{ г/м}^2$ у чоловіків і ВТС ЛШ $\leq 0,42$ – ексцентрична ГЛШ (ЕГ).

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали відповідно до чинних рекомендацій [16]. Використовували режим тканинної доплерографії, розраховували середнє арифметичне ранньої діастолічної швидкості руху частини фіброзного кільця мітрального клапана з боку бічної стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки (Em). У режимі імпульсно-хвильової доплерографії вивчали трансмітральний кровотік з визначенням максимальної швидкості раннього (хвиля Е) і пізнього (хвиля А) діастолічного наповнення ЛШ та розраховували їх відношення (Е/А). Шляхом комбінованого використання імпульсно-хвильової і тканинної доплерографії розраховували відношення Е/Em для оцінки тиску наповнення ЛШ.

Для аналізу показників деформації та швидкості деформації міокарда ЛШ використовували пакет програмного забезпечення Wall Motion Tracking за методиками, описаними нами раніше [2]. Визначали повздовжню глобальну систолічну деформацію (ПГСД) і швидкість ПГСД (ШПГСД), циркулярну глобальну систолічну деформацію (ЦГСД) і швидкість ЦГСД (ШЦГСД), а також радіальну глобальну систолічну деформацію (РГСД) і швидкість РГСД (ШРГСД).

Аналіз деформації та швидкості деформації ЛП базувався на розрахунку таких показників: рання швидкість діастолічної деформації ЛП (РШДДЛП) (показник кондуктної функції ЛП), пізня швидкість діастолічної деформації ЛП (ПШДДЛП) (показник скоротливої функції ЛП), а також систолічна деформація ЛП (СДЛП) (показник резервуарної функції ЛП) [20].

ДМАТ виконували на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Венгрія) перед початком лікування в перші дні перебування хворого в стаціонарі з попередньо витриманим періодом «вимивання» від отриманих раніше антигіпертензивних препаратів, який становив 24 год. При цьому вивчали такі показники: середньодобовий (доб), денний (д), нічний (н), максимальний систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) АТ. При комп'ютерному аналізі ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували стандартне відхилення (СВ) – показник, що характеризує добову варіабельність АТ, а також розраховували індекс площі (ІП) для САТ і ДАТ – інтегральний показник, що відображає як ступінь, так і тривалість підвищення АТ поза лінією межі норми. За допомогою програмного забезпечення розраховували добовий індекс (ДІ) – відсоток зниження нічного САТ порівняно з денним. Хворі під час ДМАТ виконували повсякденні фізичні та психоемоційні навантаження [17]. За ступенем зниження САТ у нічний час визначали добовий профіль АТ: пацієнтів з достатнім зниженням (на 10–20 %) класифікували як dipper (33 хворих), при недостатньому зниженні ($< 10\%$) – non-dipper (27 хворих), при надмірному зниженні ($> 20\%$) – over-dipper (4 хворих), за наявності нічної гіпертензії пацієнтів зараховували до групи night-peaker (7 хворих). Хворі з достатнім зниженням САТ у нічний час (dipper) становили 1-шу групу (n=33), а пацієнти з недостатнім зниженням САТ (non-dipper) – 2-гу групу (n=27).

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета статистичних програм SPSS 13,0 та Microsoft Excel [1]. Різницю показників при $P < 0,05$ вважали статистично значущою. Дані представляли у вигляді середнього значення показника (M) із середньою квадратичною похибкою (m) – $M \pm m$. При порівнянні груп між собою застосовували тест ANOVA. Кореляційні зв'язки між показниками визначали з використанням рангового коефіцієнта кореляції Пірсона.

Таблиця 1

Спряженість між ГЛШ та добовим профілем АТ у хворих на ГХ

ГЛШ	Частота	Добовий профіль		Разом
		dipper	non-dipper	
Без ГЛШ	абс.	n=17	n=4	n=21
	% за категорією ГЛШ	81,0 %	19,0 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	51,5 %	14,8 %	35,0 %
ГЛШ	абс.	n=16	n=23	n=39
	% за категорією ГЛШ	41,0 %	59,0 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	48,5 %	85,2 %	65,0 %
Всього	абс.	n=33	n=27	n=60
	% за категорією ГЛШ	65,0 %	35,0 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	100 %	100 %	100 %

Результати та їх обговорення

За таблицю спряженості між ГЛШ та добовим профілем АТ при проведенні ДМАТ виявлено, що серед хворих без ГЛШ переважали особи з добовим профілем dipper (81 проти 19 %), у той час як у хворих з ГЛШ співвідношення за категорією dipper/non-dipper становило 41 проти 59 % (табл. 1).

На підставі аналізу розподілу ознак за таблицею спряженості у хворих на ГХ встановлено, що у хворих 1-ї групи НГ ЛШ реєстрували у 42,4 % осіб, КР – у 15,2 %, а частота виявлення таких типів ремоделювання ЛШ, як КГ та ЕГ, становила відповідно 24,2 і 18,2 % (табл. 2). Водночас у 2-й групі НГ ЛШ траплялася лише у 3,8 % осіб, КР – у 7,4 % і частіше, ніж у хворих 1-ї групи, реєстрували КГ та ЕГ – відповідно у 44,4 і 44,4 % осіб.

При порівняльному аналізі показників структурно-функціонального стану ЛШ у 2-й групі порівняно з 1-ю виявлено достовірно більшу на 22,4 % середню величину ІММ ЛШ, більшу на 19,6 % середню величину ІЛПО (табл. 3). Також у 2-й групі порівняно з 1-ю більш вираженими були порушення діастолічної функції ЛШ, про що свідчить менша на 14 % середня величина показника Ea в 2-й групі порівняно з такою в 1-й групі.

У хворих з недостатнім зниженням САТ у нічний час виявлено порушення деформаційних процесів міокарда у повздовньому напрямку, про що свідчать достовірно менші середні величини ПГСД та ШПГСД у 2-й групі на 17,4 і 13,5 %

Таблиця 2

Спряженість між типом ремоделювання ЛШ та добовим профілем АТ у хворих на ГХ

Тип ремоделювання	Частота	Добовий профіль		Разом
		dipper	non-dipper	
НГ	абс.	n=14	n=1	n=15
	% за категорією тип ремоделювання	93,3 %	6,7 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	42,4 %	3,8 %	25,0 %
КР	абс.	n=5	n=2	n=7
	% за категорією тип ремоделювання	71,4 %	28,6 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	15,2 %	7,4 %	11,7 %
КГ	абс.	n=8	n=12	n=20
	% за категорією тип ремоделювання	40,0 %	60,0 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	24,2 %	44,4 %	33,3 %
ЕГ	абс.	n=6	n=12	n=18
	% за категорією тип ремоделювання	33,3 %	66,7 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	18,2 %	44,4 %	30,0 %
Всього	абс.	n=33	n=27	n=60
	% за категорією тип ремоделювання	55,0 %	45,0 %	100 %
	% за категорією добовий профіль	100 %	100 %	100 %

відповідно порівняно з такими в 1-й групі. Також недостатнє зниження САТ у нічний час асоціювалося з порушенням кондуктної та резервуарної функцій ЛП, про що свідчать достовірно менші середні величини показників РШДДЛП та СДЛП в 2-й групі (відповідно на 21,0 і 16,9 %) порівняно з такими в 1-й групі.

Для виявлення зв'язку між показниками ДМАТ і показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця застосовано кореляційний аналіз. При аналізі середньодобових показників ДМАТ виявлено, що найбільш взаємопов'язаними зі структурою та функцією лівих відділів серця були три показники, а саме: САТдоб, максимальний САТдоб та ІП САТдоб (табл. 4). Так, виявлено негативний кореляційний зв'язок САТдоб з ІКДО ($P<0,05$), ІКСО ($P<0,01$), ІММ ЛШ ($P<0,001$), ІЛПО ($P<0,01$). Зі збільшенням середньодобової величини САТ зменшувалася деформація міокарда в повздовньому напрямку, про що свідчить негативний

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ГХ з різним добовим профілем АТ

Показник	Величина показника в групах (M±m)		P
	1-й (n=33)	2-й (n=27)	
ІКДО, мл/м ²	62,6±1,4	64,3±2,4	0,38
ФВ ЛШ, %	61,2±0,7	60,7±0,9	0,65
ІММ ЛШ, г/ м ²	109,5±2,6	134,0±5,3	<0,001
ІЛПО, мл/м ²	32,7±1,1	39,1±2,9	0,02
Е/Еа	6,9±0,4	6,9±0,6	0,93
Еа, см/с	10,0±0,3	8,7±0,5	0,02
ПГСД, %	14,9±0,2	12,2±0,3	<0,001
ШПГСД, с ⁻¹	0,74±0,02	0,64±0,02	<0,001
ЦГСД, %	15,0±0,4	14,0±2,9	0,16
ШЦГСД, с ⁻¹	0,78±0,03	0,76±0,05	0,58
РГСД, %	36,3±1,8	35,1±1,9	0,68
ШРГСД, с ⁻¹	2,00±0,10	2,04±0,11	0,84
РШДДЛП, с ⁻¹	1,43±0,07	1,13±0,11	0,02
ПШДДЛП, с ⁻¹	1,85±0,15	1,51±0,11	0,11
СДЛП, %	29,6±1,5	24,9±1,5	0,04

кореляційний зв'язок САТдоб та ПГСД (P<0,01) і ШПГСД (P<0,05). Також збільшення САТдоб обумовлювало більш виражені порушення діастолічної функції ЛШ та порушення кондуктної функції ЛП, свідченням чого є негативний кореляційний зв'язок між САТдоб та Еа (P<0,001) і РШДДЛП (P<0,05).

Величина показника максимального САТдоб корелювала з ІММ ЛШ (P<0,05), Е/Еа (P<0,01),

Еа (P<0,001) та РШДДЛП (P<0,05). Прямий кореляційний зв'язок виявлено між ІП САТдоб та ІКДО (P<0,05), ІКСО (P<0,01), ІММ ЛШ (P<0,001), ІЛПО (P<0,01) та зворотний між ІП САТдоб і Еа (P<0,01), ПГСД (P<0,001), ШПГСД (P<0,01), ШЦГСД (P<0,01) і РШДДЛП (P<0,05).

Результати кореляційного аналізу засвідчили зв'язок показників, що характеризують діастолічну складову АТ, з діастолічною функцією

Таблиця 4

Взаємозв'язок середньодобових показників ДМАТ з показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ГХ (n=71)

Показник	САТдоб	ДАТдоб	СВ САТдоб	СВ ДАТдоб	Максимальний САТдоб	Максимальний ДАТдоб	ІП САТдоб	ІП ДАТдоб
ІКДО, мл/м ²	r=0,29	r=0,17	r=0,07	r=0,03	r=0,28	r=0,15	r=0,40*	r=0,11
ІКСО, мл/м ²	r=0,39**	r=0,13	r=0,05	r=-0,04	r=0,23	r=0,13	r=0,38**	r=0,10
ФВ ЛШ, %	r=-0,20	r=-0,15	r=0,002	r=0,10	r=0,09	r=-0,17	r=-0,25	r=-0,15
ІММ ЛШ, г/м ²	r=0,57***	r=0,26	r=0,04	r=-0,02	r=0,31*	r=0,23	r=0,58***	r=0,21
ІЛПО, мл/м ²	r=0,38**	r=0,11	r=0,08	r=0,08	r=0,23	r=0,17	r=0,36**	r=0,04
Е/Еа	r=0,26	r=0,16	r=0,29*	r=0,25	r=0,37**	r=0,17	r=0,26	r=0,14
Еа, см/с	r=-0,47***	r=-0,29*	r=-0,26	r=0,12	r=-0,53***	r=-0,35*	r=-0,45**	r=-0,29*
ПГСД, %	r=-0,40**	r=-0,11	r=-0,04	r=0,03	r=-0,26	r=-0,10	r=-0,48***	r=-0,16
ШПГСД, с ⁻¹	r=-0,31*	r=0,05	r=-0,2	r=0,03	r=-0,24	r=0,05	r=-0,37**	r=-0,1
ЦГСД, %	r=-0,13	r=0,11	r=-0,03	r=-0,12	r=-0,03	r=0,02	r=-0,07	r=0,13
ШЦГСД, с ⁻¹	r=-0,33*	r=-0,12	r=0,09	r=0,11	r=-0,13	r=-0,12	r=-0,38**	r=0,11
РГСД, %	r=0,14	r=0,22	r=-0,13	r=-0,001	r=-0,02	r=0,21	r=0,04	r=0,27
ШРГСД, с ⁻¹	r=0,11	r=0,27	r=-0,16	r=-0,08	r=-0,02	r=0,09	r=0,02	r=0,25
РШДДЛП, с ⁻¹	r=-0,33*	r=-0,02	r=-0,10	r=0,04	r=-0,34*	r=-0,10	r=-0,36*	r=0,05
ПШДДЛП, с ⁻¹	r=-0,13	r=-0,08	r=0,07	r=0,02	r=-0,13	r=-0,06	r=0,17	r=0,01
СДЛП, %	r=0,20	r=-0,07	r=0,01	r=-0,02	r=-0,12	r=-0,18	r=-0,27	r=0,004

Примітка. Достовірність кореляційного зв'язку: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001.

Таблиця 5

Взаємозв'язок показників моніторингування АТ у пасивний період доби з показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ГХ (n=71)

Показник	САТн	ДАТн	СВ САТн	СВ ДАТн	Максимальний САТн	Максимальний ДАТн	ІП САТн	ІП ДАТн
ІҚДО, мл/м ²	r=0,23	r=0,16	r=0,04	r=0,01	r=0,27	r=0,16	r=0,12	r=0,13
ІКСО, мл/м ²	r=0,21	r=0,17	r=0,04	r=0,08	r=0,23	r=0,15	r=0,13	r=0,13
ФВ ЛШ, %	r=-0,12	r=-0,11	r=0,17	r=0,17	r=-0,05	r=-0,05	r=-0,10	r=-0,06
ІММ ЛШ, г/м ²	r=0,38**	r=0,24	r=0,18	r=0,10	r=0,42**	r=0,23	r=0,38**	r=0,18
ІЛПО, мл/м ²	r=0,27	r=0,06	r=0,03	r=0,02	r=0,22	r=0,001	r=0,24	r=-0,02
Е/Еа	r=0,08	r=0,07	r=0,12	r=0,02	r=0,15	r=0,08	r=0,21	r=0,12
Еа, см/с	r=-0,25	r=-0,19	r=-0,18	r=-0,01	r=-0,34*	r=-0,14	r=-0,20	r=-0,17
ПГСД, %	r=-0,37*	r=-0,18	r=-0,10	r=0,01	r=-0,4**	r=-0,10	r=-0,30*	r=-0,20
ШПГСД, с ⁻¹	r=-0,23	r=0,02	r=-0,14	r=-0,04	r=-0,26	r=0,02	r=-0,20	r=-0,04
ЦГСД, %	r=-0,02	r=0,10	r=-0,13	r=-0,10	r=-0,04	r=0,05	r=0,08	r=0,10
ШЦГСД, с ⁻¹	r=-0,27	r=-0,11	r=-0,14	r=0,04	r=-0,24	r=-0,06	r=-0,16	r=-0,01
РГСД, %	r=0,09	r=0,14	r=0,10	r=0,11	r=0,19	r=0,29	r=0,11	r=0,10
ШРГСД, с ⁻¹	r=0,08	r=0,16	r=0,05	r=0,10	r=0,16	r=0,30*	r=0,13	r=0,10
РШДДЛП, с ⁻¹	r=-0,16	r=0,06	r=-0,23	r=-0,02	r=-0,30	r=-0,10	r=-0,08	r=0,10
ПШДДЛП, с ⁻¹	r=-0,11	r=-0,08	r=-0,44**	r=-0,37*	r=-0,32	r=-0,24	r=0,04	r=0,03
СДЛП, %	r=-0,14	r=-0,06	r=-0,20	r=-0,16	r=-0,21	r=-0,13	r=-0,05	r=0,06

Примітка. Достовірність кореляційного зв'язку: * – P<0,05; ** – P<0,01.

ЛШ (див. табл. 4). Зокрема у хворих на ГХ більша величина середньодобового ДАТ та ступінь і тривалість підвищення ДАТ понад норму (ІП ДАТдоб) обумовлювали порушення релаксації ЛШ.

Особливістю ДМАТ у пасивний період доби був несприятливий вплив варіабельності як САТ, так і ДАТ на скоротливу функцію ЛП, про що свідчить зворотний кореляційний зв'язок між ПШДДЛП та СВ САТн (r=-0,44, P<0,01) і СВ ДАТн (r=-0,37, P<0,05) (табл. 5).

При оцінці показників ДМАТ в активний період доби і їх взаємозв'язку з показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця виявлено, що ММ ЛШ та об'єм ЛП асоціювалися із середньоденним САТ і ступенем та тривалістю підвищення САТ понад норму (ІП САТдоб) (табл. 6).

Крім того, ММ ЛШ також асоціювалася з максимальною величиною САТ в активний період доби, про що свідчив прямий кореляційний зв'язок між ІММ ЛШ та максимальним САТд (r=0,41, P<0,01). Більші середні величини САТ і його варіабельність асоціювалися з порушенням діастолічної функції ЛШ, про що свідчив зворотний кореляційний зв'язок між Еа та САТд (r=-0,45, P<0,01), СВ САТд (r=-0,35, P<0,05). Слід зазначити, що порушення діастолічної функції ЛШ асо-

ціювалося не лише з підвищенням САТ в активний період доби, а й з часом, протягом якого рівні САТ і ДАТ перебували поза межу норми, оскільки величина Еа зворотно корелювала з ІП САТд (r=-0,43, P<0,01) та ІП ДАТд (r=-0,31, P<0,05).

На противагу результатам ДМАТ у пасивний період доби, саме в активний період доби виявлено чіткий взаємозв'язок між тиском наповнення ЛШ і величиною САТ та варіабельністю САТ і ДАТ в активний період доби, про що свідчить зворотний кореляційний зв'язок між Е/Еа та САТд (P<0,05), СВ САТд (P<0,01) і СВ ДАТд (P<0,01).

Достовірні кореляційні зв'язки між САТд і ПГСД, ШПГСД, ШЦГСД та РШДДЛП дають можливість стверджувати, що саме середня величина САТ в активний період доби – це найбільш несприятливий чинник, що обумовлює порушення повздовжньої деформації й швидкості деформації міокарда, зниження швидкості циркулярної деформації міокарда і порушення кондуїтної функції ЛП. Наявність асоціативних зв'язків між ІП САТд та показниками деформації й швидкості деформації ЛП і ЛШ дозволяє зробити висновок, що не лише величина САТ, а й час, протягом якого САТ перебуває поза межами норми, має несприятливий вплив на деформаційні процеси в ЛШ та ЛП.

Таблиця 6

Взаємозв'язок показників моніторингування АТ в активний період доби з показниками структурно-функціонального стану лівих відділів серця у хворих на ГХ (n=71)

Показник	САТд	ДАТд	СВ САТд	СВ ДАТд	Максимальний САТд	Максимальний ДАТд	ІП САТд	ІП ДАТд
ІКДО, мл/м ²	r=0,20	r=0,02	r=0,02	r=-0,18	r=0,22	r=-0,08	r=0,18	r=0,01
ІКСО, мл/м ²	r=0,22	r=0,04	r=0,05	r=-0,16	r=0,22	r=-0,03	r=0,17	r=-0,004
ФВ ЛШ, %	r=-0,12	r=-0,03	r=-0,09	r=0,06	r=-0,08	r=-0,05	r=-0,10	r=0,04
ІММ ЛШ, г/м ²	r=0,54***	r=0,23	r=0,15	r=0,05	r=0,41**	r=0,15	r=0,42*	r=0,08
ІЛПО, мл/м ²	r=0,49***	r=0,08	r=0,10	r=0,003	r=0,26	r=0,12	r=0,40**	r=0,002
Е/Еа	r=0,31*	r=0,18	r=0,41**	r=0,39**	r=0,46***	r=0,28	r=0,14	r=0,08
Е', см/с	r=-0,45**	r=-0,26	r=-0,35*	r=-0,23	r=-0,51***	r=-0,32*	r=-0,43**	r=-0,31*
ПГСД, %	r=-0,44*	r=-0,12	r=-0,08	r=0,10	r=-0,30*	r=0,01	r=-0,46**	r=-0,11
ШПГСД, с ⁻¹	r=-0,34*	r=0,01	r=-0,07	r=0,19	r=-0,26	r=0,09	r=-0,31*	r=0,07
ЦГСД, %	r=-0,17	r=0,001	r=0,006	r=-0,08	r=-0,05	r=-0,006	r=-0,09	r=0,01
ШЦГСД, с ⁻¹	r=-0,30*	r=-0,16	r=0,15	r=0,18	r=-0,08	r=-0,06	r=-0,22	r=-0,11
РГСД, %	r=0,16	r=0,17	r=0,10	r=0,07	r=0,02	r=0,16	r=0,08	r=0,28
ШРГСД, с ⁻¹	r=0,14	r=0,26	r=0,002	r=0,01	r=0,06	r=0,07	r=0,08	r=0,23
РШДдЛП, с ⁻¹	r=-0,31*	r=-0,02	r=-0,10	r=-0,02	r=-0,32*	r=-0,10	r=-0,35*	r=-0,07
ПШДдЛП, с ⁻¹	r=-0,18	r=-0,16	r=0,11	r=0,01	r=0,12	r=-0,13	r=-0,15	r=-0,17
СДЛП, %	r=-0,28	r=-0,19	r=-0,16	r=0,16	r=-0,05	r=0,16	r=-0,26	r=-0,15

Примітка. Достовірність кореляційного зв'язку: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001.

Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою й добовим профілем артеріального тиску за типом non-dipper порівняно з хворими з профілем dipper частіше відзначають концентричну (44,4 проти 24,2 %) та ексцентричну (44,4 проти 18,2 %) гіпертрофію лівого шлуночка.

2. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою й добовим профілем артеріального тиску за типом non-dipper порівняно з хворими з профілем dipper виявилися більшими на 18,3 % маса міокарда лівого шлуночка і на 16,4 % об'єм лівого передсердя, меншими були повздовжня деформація (на 22,1 %) та швидкість повздовжньої деформації (на 15,6 %) міокарда лівого шлуночка, а також на 21,0 і 16,9 % виявилися зниженими відповідно кондуктна та резервуарна функція лівого передсердя.

3. За даними добового моніторингування артеріального тиску встановлено, що у хворих на гіпертонічну хворобу зниження повздовжньої деформації міокарда лівого шлуночка асоціюється з більшими величинами добового систолічного артеріального тиску (r=-0,40) та індексу площі добового систолічного артеріального тиску (r=-0,48).

4. У хворих на гіпертонічну хворобу зниження кондуктної функції лівого передсердя взаємопов'язано з підвищенням денного систолічного

артеріального тиску (r=-0,31) і збільшенням індексу площі денного систолічного артеріального тиску (r=-0,35). Збільшення варіабельності систолічного та діастолічного артеріального тиску в пасивний період доби асоціюється з пригніченням скоротливої функції лівого передсердя.

Література

1. Бюль А., Цефель П. SPSS: искусство обработки информации. – СПб.: ДиаСофт, 2002. – 608 с.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Поленова Н.С. та ін. Спекл-трекінг ехокардіографія: нормативні значення і роль методу у вивченні систолічної та діастолічної функції лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн. – 2012. – № 6. – С. 103–109.
3. Bliziotis I.A., Destounis A., Stergiou G.S. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis // J. Hypertens. – 2012. – Vol. 30. – P. 1289–1299.
4. Boggia J., Li Y., Thijs L. et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 1219–1229.
5. Ciobanu A.O., Gherghinescu C.L., Dulgheru R. et al. The impact of blood pressure variability on subclinical ventricular, renal and vascular dysfunction, in patients with hypertension and diabetes // Maedica (Buchar). – 2013. – Vol. 8 (2). – P. 129–136.
6. Clement D.L., De Buyzere M.L., De Bacquer D.A. et al. Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension // New Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 2407–2415.
7. Dolan E., Stanton A., Thijs L. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study // Hypertension. – 2005. – Vol. 46. – P. 156–161.

8. ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (28).– P. 2159–2219.
9. Fagard R.H., Celis H., Thijs L. et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension // *Hypertension.*– 2008.– Vol. 51.– P. 55–61.
10. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A. et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension // *J. Hum. Hypertens.*– 2009.– Vol. 23.– P. 645–653.
11. Fagard R.H., Thijs L., Staessen J.A. et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease // *Blood Press. Monit.*– 2008.– Vol. 13.– P. 325–332.
12. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26.– P. 1919–1927.
13. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108.
14. Leitman M., Lysyansky P., Sidenko S. et al. Two-dimensional strain – a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2004.– Vol. 17.– P. 1021–1029.
15. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. The functional role of longitudinal, circumferential and radial myocardial deformation for regulating the early impairment of left ventricular contraction and relaxation in patients with cardiovascular risk factors: a study with two-dimensional strain imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2008.– Vol. 21.– P. 1138–1144.
16. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 10.– P. 165–193.
17. O'Brien E. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // *J. Hypertension.*– 2003.– N 21.– P. 821–848.
18. Park C.S., An G.H., Kim Y.W. et al. Evaluation of the Relationship between circadian blood pressure variation and left atrial function using strain imaging // *J. Cardiovasc. Ultrasound.*– 2011.– Vol. 19 (4).– P. 183–191.
19. Staessen J.A., Thijs L., Fagard R. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators // *JAMA.*– 1999.– Vol. 282.– P. 539–546.
20. Todaro M.C., Choudhuri I., Belohlavek M. et al. New echocardiographic techniques for evaluation of left atrial mechanics // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 13.– P. 973–984.

Надійшла 23.01.2015 р.

Взаимосвязь между показателями суточного мониторингирования артериального давления и деформацией и скоростью деформации миокарда у больных гипертонической болезнью

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Е.Ю. Титов, Н.С. Поленова, А.А. Даниленко

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

Цель работы – изучить взаимосвязь между показателями суточного мониторингирования артериального давления (СМАД) и деформацией и скоростью деформации миокарда у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 71 пациента (мужчины – 63,3 %) с ГБ II стадии в возрасте в среднем (59,5±2,8) года. Согласно результатам СМАД 60 больных были разделены на две группы: 1-ю составили 33 больных с достаточным снижением систолического артериального давления (САД) в ночное время (dipper), 2-ю – 27 больных с недостаточным снижением САД (non-dipper). Всем пациентам на ультразвуковом сканере Aplio Artida (Toshiba Medical System Corporation, Япония) выполнена эхокардиография в М- и В-режимах, в режиме импульсно-волновой и тканевой доплерографии, а также проведена спекл-трекинг эхокардиография для оценки деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) и левого предсердия (ЛП).

Результаты. У больных 2-й группы по сравнению с больными с 1-й группы чаще встречается концентрическая (соответственно 44,4 и 24,2 %) и эксцентрическая (соответственно 44,4 и 18,2 %) гипертрофия ЛЖ. Кроме того, у больных 2-й группы по сравнению с больными 1-й были больше масса миокарда ЛЖ, объем ЛП, показатели продольной деформации (на 17,4 %) и скорости деформации миокарда ЛЖ (на 13,5 %), более выраженное угнетение релаксации ЛЖ, а также на 21,0 и 16,9 % соответственно снижены кондуктивная и резервуарная функция ЛП. По данным СМАД установлено наличие взаимосвязи между средним САД и максимальным САД и степенью и продолжительностью его повышения за сутки и в активный период суток и продольной деформацией миокарда, кондуктивной и резервуарной функцией ЛП. Угнетение сократительной функции ЛП ассоциировалось с вариабельностью САД ($r=-0,44$; $P<0,01$) и диастолического артериального давления ($r=-0,37$; $P<0,01$) в пассивный период суток.

Выводы. Установлена взаимосвязь показателей СМАД с показателями структурно-функционального состояния левых отделов сердца и доказано неблагоприятное влияние недостаточного снижения артериального давления в ночное время на деформацию миокарда ЛЖ и ЛП.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторингирование артериального давления, ремоделирование левого желудочка, деформация, скорость деформации.

Relation of the ambulatory blood pressure monitoring to myocardial strain and strain rate in patients with essential hypertension

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, E.Yu. Titov, N.S. Polenova, O.O. Danylenko

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

The aim – to examine the relationship between parameters of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), myocardial strain and strain rate in patients with essential hypertension (EH).

Material and methods. We enrolled 71 patients (males – 63.3 %) with stage II hypertension, average age (59.5 ± 2.8) years. According to the ABPM results obtained in 60 patients they were divided into 2 groups. The 1st group consisted of 33 patients with optimal night decrease of systolic blood pressure (SBP) (dippers), the 2nd – 27 patients with insufficient reduction of SBP (non-dippers). Echocardiography study included M-, B-modes, pulse-wave and tissue Doppler, as well as speckle-tracking echocardiography to assess left ventricular (LV) and atrial deformation.

Results and discussion. Patients in the 2nd group, compared to the 1st group, had more common concentric (44.4 % vs. 24.2 %) and eccentric (44.4 % vs 18.2 %) left ventricular hypertrophy (LVH). In addition, patients of the 2nd group had more severe LVH, more left atrium dilatation, more pronounced inhibition of the LV relaxation. Longitudinal strain in this group was less by 17.4 %, strain rate of LV myocardial deformation – by 13.5 %, reservoir and conduit function of the left atrium – by 21.0 % and 16.9 %, accordingly. According to the ABPM results, the relationships between mean systolic, maximum systolic blood pressure, degree and duration of its day and active period increase and longitudinal myocardial deformation, conduit and reservoir function of the left atrium were established. Inhibition of the left atrium contractile function was associated with variability in systolic ($r = -0.44$, $P < 0.01$) and diastolic ($r = -0.37$, $P < 0.01$) blood pressure during passive period of the day.

Conclusions. The relationship between performance indicators of ABPM and structural and functional state of the left heart was established. An adverse effect of insufficient night reduction of SBP on LV deformation and left atrium performance was shown.

Key words: essential hypertension, ambulatory blood pressure monitoring, left ventricular remodeling, strain, strain rate.

Вплив фіксованої комбінації периндоприлу та амлодипіну на параметри деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією

Г.В. Дзяк¹, М.Ю. Колесник²

¹ ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

² Запорізький державний медичний університет МОЗ України

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, деформація міокарда, лівий шлуночок, комбінована терапія

Спекл-трекінг ехокардіографія – це сучасна діагностична технологія, що поступово переходить з площини наукових досліджень у реальну клінічну практику. Аналіз деформації міокарда має значну перевагу щодо виявлення субклінічного ураження серцевого м'яза, коли традиційні ехокардіографічні маркери залишаються неінформативними. Відзначено діагностичну та прогностичну цінність методики при багатьох серцево-судинних захворюваннях, системних хворобах із залученням міокарда, в оцінці кардіотоксичності хіміотерапії злоякісних новоутворень [8, 22, 23].

Показники деформації міокарда залежать від умов перед- та післянавантаження, зокрема від рівня системного артеріального тиску (АТ) [7]. У попередніх дослідженнях встановлено, що зниження повздовжньої деформації лівого шлуночка (ЛШ) при артеріальній гіпертензії (АГ) реєструється ще до розвитку гіпертрофії та діастолічної дисфункції [21]. Стан деформаційних властивостей міокарда також обумовлений ступенем гіпертрофії та типом ремоделювання ЛШ [2, 8]. Невизначеною залишається залежність параметрів деформації від якості контролю АТ та стратегії антигіпертензивної терапії. У нечисленних дослідженнях аналізували динаміку деформаційних властивостей міокарда на тлі прийому окремих антигіпертензивних засобів [11, 19].

Проте більша частина пацієнтів з АГ потребує використання комбінацій препаратів.

Мета роботи – оцінити вплив фіксованої комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту периндоприлу та антагоніста кальцію амлодипіну на показники деформації міокарда лівого шлуночка в чоловіків з артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи

У відкрите проспективне дослідження залучено 78 чоловіків з неускладненою АГ. Критеріями залучення були синусовий ритм, відсутність або нерегулярний прийом антигіпертензивної терапії, письмова інформована згода на участь у дослідженні. До критеріїв вилучення входили вторинні гіпертензії, ішемічна хвороба серця, природжені та набуті вади серця, кардіоміопатії, хронічні захворювання легень, цукровий діабет 1-го та 2-го типу (у разі інсулінотерапії), активні інфекційні та онкологічні хвороби, фракція викиду ЛШ менше 45 %, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) менше 60 мл/хв за формулою MDRD.

Обстеження учасників здійснювали відповідно до уніфікованого клінічного протоколу «Артеріальна гіпертензія» (наказ МОЗ № 384 від

24.05.2012). Усім пацієнтам проводили добуве моніторування АТ (ДМАТ) за допомогою приладу АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). АГ вважали підтвердженою при середньодобовому АТ більше 125/80 мм рт. ст. та/або середньоденному АТ більше 135/85 мм рт. ст. Нічну гіпертензію діагностували при середніх рівнях АТ у цей період понад 120/70 мм рт. ст. [1].

Трансторакальну ехокардіоскопію проводили на ультразвуковому сканері MyLab 50 (Esaote, Італія). Оцінювали кінцеводіастолічний розмір ЛШ, товщину міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ, індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). Індекс маси міокарда ЛШ (ІММ ЛШ) відносно площі поверхні тіла розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії. Фракцію викиду ЛШ оцінювали за методом Simpson. Параметри діастолічної функції ЛШ аналізували згідно з рекомендаціями Європейської асоціації ехокардіографії [17]. Вимірювали швидкість кровотоку під час раннього наповнення ЛШ (Е) та систоли передсердь (А) та їх співвідношення (Е/А). Визначали час сповільнення потоку у фазі раннього наповнення ЛШ (DT) та час ізвольюмічного розслаблення ЛШ (IVRT). За допомогою тканинної доплерографії досліджували ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e'). Тиск наповнення ЛШ оцінювали за співвідношенням Е/e'. Нормативним значенням вважали Е/e' < 8, патологічним – більше 13. Якщо показник Е/e' був у діапазоні 9–13, то тиск наповнення ЛШ вважали підвищеним за наявності гіпертрофії ЛШ та/або збільшення індексу об'єму ЛП більше 34 мл/м². Усі вимірювання робили тричі з усередненням результатів.

Для аналізу деформаційних властивостей міокарда ЛШ проводили спекл-трекінг ехокардіографію. Здійснювали запис відеокліпів у парастернальній позиції по короткій осі на базальному та апікальному рівнях ЛШ, а також повздовжніх зрізів серця, отриманих з апікального доступу протягом 3 серцевих циклів. Кількісну обробку отриманих зображень проводили в режимі off-line за допомогою програмного модуля X-Strain (Esaote, Італія). Вивчали глобальну повздовжню деформацію і швидкість деформації ЛШ у систолу та діастолу, а також систолічну циркулярну і радіальну деформацію та швидкість деформації на базальному й апікальному рівнях. Для дослідження спіралепо-

Таблиця 1
Клінічна характеристика пацієнтів (n=78)

Показник	Величина показника
Вік, роки, Ме (Q ₁ –Q ₄)	52 (48–59)
Тривалість хвороби, роки, Ме (Q ₁ –Q ₄)	5 (2–10)
Активні курці, кількість осіб, n (%)	38 (49 %)
Обтяжена спадковістю за серцево-судинними подіями, n (%)	23 (30 %)
Індекс маси тіла, кг/м ² , M±SD	27,8±3,3
Обвід талії, см, M±SD	99,0±9,4
Креатинін, мкмоль/л, Ме (Q ₁ –Q ₄)	79 (74–87)
ШКФ за MDRD, мл/хв	94±17
Калій, ммоль/л, M±SD	4,30±0,35
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л, Ме (Q ₁ –Q ₄)	5,3 (4,8–6,1)
Загальний холестерин, ммоль/л, M±SD	5,7±1,3
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л, M±SD	4,0±1,1
Сечова кислота, мкмоль/л, M±SD	361,0±75,7
Периндоприл/амлодипін 5/5 мг, n (%)	35 (45 %)
Периндоприл/амлодипін 10/10 мг, n (%)	26 (33 %)
Периндоприл/амлодипін 10/10 мг + індапамід 1,5 мг, n (%)	17 (22 %)

дібного руху оцінювали базальну, апікальну ротацію та скручування ЛШ.

Після обстеження пацієнтам призначали фіксовану комбінацію периндоприлу в дозі 5 мг та амлодипіну в дозі 5 мг (бі-престаріум, Servier, Франція). Ефективність антигіпертензивної терапії оцінювали через 1 та 3 міс шляхом аналізу щоденника самоконтролю АТ та офісного вимірювання. При необхідності підвищували дозу фіксованої комбінації до 10 мг периндоприлу та 10 мг амлодипіну. 17 (22 %) пацієнтам через недостатню ефективність терапії додатково призначили індапамід у дозі 1,5 мг (арифон ретард, Servier, Франція). Через 6 міс пацієнтам амбулаторно проводили ДМАТ, трансторакальну та спекл-трекінг ехокардіографію.

Статистичну обробку результатів виконували із використанням пакета програм Statistica 6.0 (Statsoft, США). Розподіл показників аналізували за критерієм Шапіро – Уїлка. Дані описової статистики представляли у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху (Ме (Q₁–Q₄)) залежно від розподілу ознаки. Якісні показники надано в абсолютних значеннях та відсотках. Динаміку досліджуваних параметрів оцінювали за тестом Стьюдента для пов'язаних груп, а в разі ненормального розпо-

Таблиця 2

Динаміка показників добового моніторування артеріального тиску

Показник	Величина показника (M±SD)		P
	до лікування	після лікування	
Офісний САТ, мм рт. ст.	153±20	133±15	<0,0001
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	99±12	86±10	<0,0001
Середньодобовий САТ, мм рт. ст.	145±15	130±9	<0,0001
Середньодобовий ДАТ, мм рт. ст.	90±10	81±8	<0,0001
Середньодобовий пульсовий АТ, мм рт. ст.	55±10	49±7	<0,0001
Середньодобовий середній АТ, мм рт. ст.	108±11	98±8	<0,0001
Середньодобова ЧСС, за 1 хв	73±10	72±9	0,65
Середньоденний САТ, мм рт. ст.	149±16	133±10	<0,0001
Середньоденний ДАТ, мм рт. ст.	93±10	83±8	<0,0001
Середньонічний САТ, мм рт. ст.	130±15	118±17	<0,0001
Середньонічний ДАТ, мм рт. ст.	77±10	71±8	<0,0001
Індекс часу САТ, %	69±26	43±26	<0,0001
Індекс часу ДАТ, %	69±24	44±26	<0,0001
Денна варіабельність САТ, мм рт. ст.	14±4	12±3	0,0002
Денна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	10±3	9±2	0,03
Нічна варіабельність САТ, мм рт. ст.	12±3	11±3	0,25
Нічна варіабельність ДАТ, мм рт. ст.	9±3	9±2	0,15
Ранковий підйом САТ, мм рт. ст.	52±17	41±14	<0,0001
Ранковий підйом ДАТ, мм рт. ст.	36±10	31±10	0,0003
Добовий індекс САТ, %	12±7	10±6	0,01
Добовий індекс ДАТ, %	17±8	15±7	0,21

Примітка. ЧСС – частота скорочень серця.

ділу ознаки – за критерієм Вілкоксона. Всі статистичні тести були двобічними, відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

Основні клінічні характеристики хворих представлено в табл. 1. Майже половина учасників дослідження були активними курцями, у 53 (68 %) пацієнтів реєстрували абдомінальне ожиріння. Обтяжений сімейний анамнез за серцево-судинними захворюваннями мали 23 (30 %) особи.

Усі пацієнти добре переносили призначену терапію. Побічні ефекти були зафіксовані лише у 4 (6 %) учасників дослідження – у двох пацієнтів був помірний сухий кашель, ще два чоловіки скаржилися на відчуття серцебиття. Потреби відміни препаратів не виникало. Цільового рівня АТ вдалося досягнути у 70 % обстежених за даними офісного вимірювання АТ та у 50 % за результатами ДМАТ. Відомо, що частота досягнення цільового АТ за показниками ДМАТ нижча [1]. При цьому встановлено позитивну динаміку

більшості параметрів ДМАТ під впливом проведеної терапії. Так, спостерігали достовірне зниження середніх рівнів систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) АТ за добу, денний та нічний період, зменшення денної варіабельності САТ та ДАТ, а також нормалізацію показників ранкової динаміки АТ (табл. 2).

За результатами традиційної ехокардіографії було також виявлено позитивні зміни показників структурно-функціонального стану серця за 6 міс лікування (табл. 3). Зареєстровано зменшення товщини стінок та ІММ ЛШ, незначне збільшення ФВ ЛШ. Це асоціювалося із поліпшенням показників діастолічної функції, зокрема зі збільшенням швидкості раннього діастолічного трансмітрального потоку та руху медіальної й латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана. Зафіксовано достовірне скорочення часу ізвольомічного розслаблення ЛШ – раннього маркера діастолічних порушень.

Динаміка показників деформації міокарда під впливом проведеного лікування мала такі особливості (табл. 4). Не зафіксовано статистично значущих змін систолічних і діастолічних

Таблиця 3
Динаміка показників структурно-функціонального стану міокарда

Показник	Величина показника		P
	до лікування	після лікування	
Індекс об'єму ЛП, мл/м ² , Me (Q ₁ -Q ₄)	27,2 (23,1-34,3)	27,8 (22,1-32,1)	0,21
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см, M±SD	5,20±0,55	5,20±0,58	0,65
Товщина міжшлуночкової перегородки, см, M±SD	1,21±0,15	1,17 ±0,19	0,056
Товщина задньої стінки ЛШ, см, M±SD	1,07±0,19	1,02±0,20	0,0027
ІММ ЛШ, г/м ² , Me (Q ₁ -Q ₄)	137 (104-163)	123 (105-149)	0,008
ФВ ЛШ, %, M±SD	68,7±7,3	70,9±7,1	0,012
E, м/с, M±SD	0,58±0,14	0,63±0,11	0,004
A, м/м, M±SD	0,6±0,1	0,6±0,1	0,66
E/A, M±SD	0,98±0,29	1,06±0,28	0,003
DT, мс, Me (Q ₁ -Q ₄)	201 (174-242)	191 (172-223)	0,07
IVRT, мс, Me (Q ₁ -Q ₄)	89 (75-105)	85 (72-100)	0,02
e (септальна частина), см/с	7,58±2,25	8,42±2,26	0,0001
e (латеральна частина), см/с	10,58±2,65	11,63±2,43	0,000025
E/e' (септальна частина), Me (Q ₁ -Q ₄)	7,7 (6,7-9,3)	7,6 (6,50-9,25)	0,14
E/e' (латеральна частина), Me (Q ₁ -Q ₄)	5,5 (4,80-6,58)	5,5 (4,78-6,52)	0,51
E/e' середнє, M±SD	6,95±1,50	6,72±1,41	0,14

Примітка. ФВ – фракція викиду.

параметрів повздожньої деформації ЛШ. Проте циркулярна деформація та швидкість деформації базальних сегментів ЛШ достовірно збільшилися. Значущої динаміки радіальної деформації та параметрів ротації ЛШ не відзначено.

Виявлені зміни можуть бути обумовлені такими чинниками. Відомо, що міокард ЛШ складається з циркулярно орієнтованих волокон, розташованих у середньому шарі міокарда, та повздожніх волокон, розташованих субендокардіально. Переважають циркулярні міофібри-

ли, тому саме циркулярне скорочення головним чином обумовлює ударний об'єм ЛШ [18]. Порушення циркулярної скоротливості при АГ – це реакція на збільшене внутрішньоміокардіальне напруження, тоді як зниження повздожньої скоротливості формується внаслідок фіброзу та дефіциту перфузії через розвиток мікроваскулярної дисфункції [5]. Повздожній компонент деформації знижується і в фізіологічних умовах унаслідок старіння. При АГ редукція глобальної повздожньої деформації – найбільш ранне

Таблиця 4
Динаміка показників деформації міокарда лівого шлуночка

Показник	Величина показника, Me (Q ₁ -Q ₄)		P
	до лікування	після лікування	
Глобальна повздожня деформація ЛШ, %, M±SD	-16,10±2,48	-16,2±2,2	0,89
Глобальна повздожня швидкість деформації ЛШ у систолу, с ⁻¹	0,95 (0,88-1,05)	0,95 (0,85-1,02)	0,96
Глобальна повздожня швидкість деформації ЛШ у ранню діастолу, с ⁻¹	0,92 (0,77-1,15)	0,95 (0,78-1,16)	0,23
Глобальна повздожня швидкість деформації ЛШ у пізню діастолу, с ⁻¹ , M±SD	0,69±0,20	0,67±0,17	0,65
Базальна циркулярна деформація ЛШ, %	-18,60±3,98	-19,7±4,65	0,026
Базальна циркулярна швидкість деформації ЛШ, с ⁻¹	1,26 (1,13-1,47)	1,35 (1,17-1,61)	0,049
Базальна радіальна деформація ЛШ, %	25,2 (18,2-32,1)	23,6 (17,7-34,7)	0,6
Базальна радіальна швидкість деформації ЛШ, с ⁻¹	2,04 (1,65-2,28)	2,07 (1,79-2,39)	0,15
Базальна ротація, °	4,89 (3,79-6,24)	4,6(3,58-5,84)	0,21
Апікальна циркулярна деформація ЛШ, %	-28,3 (24,3-35,1)	-29,2 (24,6-33,7)	0,24
Апікальна циркулярна швидкість деформації ЛШ, с ⁻¹	1,75(1,43-2,13)	1,77 (1,49-2,1)	0,42
Апікальна радіальна деформація ЛШ, %	24,8 (18,3-34,9)	25,8 (19,2-35,9)	0,68
Апікальна радіальна швидкість деформації ЛШ, с ⁻¹	1,53 (1,18-1,85)	1,61 (1,3-1,92)	0,23
Апікальна ротація, °	6,3 (4,35-8,58)	5,9 (4,29-7,72)	0,7
Скручування, °	11,4 (9,2-14)	11,5 (9,4-14)	0,58

порушення, що реєструється ще до розвитку гіпертрофії та діастолічної дисфункції ЛШ [13]. Циркулярна скоротливість тривалий час залишається збереженою, тому переважна більшість пацієнтів з АГ має нормальні значення ФВ ЛШ. Негативно впливають на циркулярну деформацію ступінь гіпертрофії та тип геометрії ЛШ. У попередніх роботах встановлено, що в чоловіків із вираженою гіпертрофією ЛШ (ІММ ЛШ > 149 г/м²) показники повздожньої, циркулярної та радіальної деформації ЛШ достовірно нижчі, ніж у пацієнтів з незначним та помірним ступенем гіпертрофії [2]. Y. Mizuguchi та співавтори встановили, що у хворих з АГ та концентричним типом гіпертрофії ЛШ виявляються найнижчі значення повздожньої та циркулярної деформації [15]. Автори продемонстрували, що циркулярна деформація ЛШ має більшу асоціацію із ФВ ЛШ, ніж усі інші параметри деформації міокарда. Підвищення базальної циркулярної деформації та швидкості деформації ЛШ у нашому дослідженні асоціювалося зі статистично значущим збільшенням ФВ ЛШ. За даними S. Perlini, передумовою до відновлення циркулярної скоротливості при АГ є також регрес гіпертрофії ЛШ, що підтверджено в нашому дослідженні [20]. Відомо, що зниження ІММ ЛШ асоціюється з поліпшенням серцево-судинного прогнозу [6]. Нами не зафіксовано статистично значущої динаміки повздожньої деформації міокарда ЛШ. Зниження глобальної повздожньої деформації – це найбільш ранній маркер ураження міокарда при АГ, тому його відновлення може бути тривалишим процесом. Не виключено, що порушення повздожнього компонента деформації міокарда частково незворотні.

Аналіз нечисленних досліджень з впливу антигіпертензивної терапії на стан деформації міокарда виявив, що їх результати мають суперечливий характер. Так, V. Palmieri та співавтори показали, що терапія біспрололом протягом 2 тиж приводить до зниження повздожньої деформації ЛШ та підвищення циркулярної, що сприяє збільшенню ударного об'єму [19]. F. Gosse та співавтори спостерігали нормалізацію показників глобальної повздожньої деформації та регрес гіпертрофії ЛШ на тлі прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) протягом року [10]. В іншій роботі у хворих з важко контрольованою гіпертензією поліпшення показників повздожньої деформації спостерігали лише в підгрупі з низькою актив-

ністю реніну (об'єм-залежна форма) на тлі комбінованої терапії із введенням квадроприлу, амлодипіну та індапаміду [3]. Динаміка параметрів деформації асоціювалася також зі зниженням ІММ ЛШ та нормалізацією показників діастолічної функції ЛШ. E. Manov та співавтори відзначили поліпшення стану повздожньої скоротливості міокарда під впливом лікування протягом 1 року прямим інгібітором реніну аліскіреном, який додатково призначали до β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію та діуретиків [14]. При цьому показники діастолічної функції ЛШ (DT, E/e') залишалися незмінними. У невеликому плацебоконтрольованому дослідженні призначення спіронолактону в дозі 25 мг протягом 6 міс (додатково до β-адреноблокаторів, антагоністів кальцію та діуретиків) хворим з АГ та ознаками прихованої серцевої недостатності достовірно підвищувало показники глобальної повздожньої деформації та швидкості деформації [16]. Це асоціювалося зі зниженням товщини задньої стінки ЛШ, об'єму ЛП та скороченням часу сповільнення потоку у фазу раннього наповнення ЛШ (DT). У іншому дослідженні додавання альдостерону в дозі 25 мг хворим з метаболічним синдромом, що приймали до цього не менше 6 міс інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину II, приводило до достовірного збільшення глобальної повздожньої деформації та швидкості деформації через півроку терапії [12]. Також відзначали регрес гіпертрофії ЛШ, а показники радіальної деформації залишалися незмінними. M. Alam та співавтори досліджували зміни механіки ЛШ під час гіпертонічного кризу і після лікування у 30 пацієнтів, доправлених у відділення інтенсивної терапії [4]. Незважаючи на відсутність динаміки ФВ ЛШ, визначили достовірне збільшення глобальної повздожньої систолічної деформації та швидкості деформації ЛШ. За результатами трирічного проспективного дослідження, проведеного в Греції і представленого на Європейському конгресі кардіологів 2014 р. у Барселоні, виявлено збільшення глобальної повздожньої деформації в пацієнтів з АГ, що приймали раміприл. Водночас у пацієнтів із групи застосування ірбесартану динаміки показників деформації міокарда не було. Достовірних відмінностей між раміприлом та ірбесартаном щодо впливу на АТ, ІММ ЛШ та швидкість пульсової хвилі не встановлено [11].

Таким чином, у проведених дослідженнях аналізували переважно динаміку повздожньої

глобальної деформації ЛШ як найбільш відтворюваного та вивченого показника спекл-трекінг ехокардіографії [8]. Стан циркулярної та радіальної складової деформації, а також ротаційні властивості міокарда в цих роботах практично не розглядали. У більшості досліджень поліпшення повздовжнього компонента деформації асоціювалося з достовірним регресом гіпертрофії ЛШ. Роль відновлення діастолічних порушень виявилася не настільки однозначною. Результати дають підстави вважати, що динаміка показників деформації може залежати від стратегії антигіпертензивної терапії. Але питання, що є першочерговим для відновлення деформаційних властивостей міокарда – якість контролю АГ, регрес гіпертрофії, відновлення параметрів діастолічної функції або вид обраної терапії, потребує подальшого вивчення.

Висновки

1. Антигіпертензивна терапія впливає на деформаційні властивості міокарда лівого шлуночка у чоловіків з артеріальною гіпертензією при динамічному спостереженні.

2. Терапія фіксованою комбінацією периндоприлу та амлодипіну протягом 6 міс приводить до достовірного збільшення базальної циркулярної деформації та швидкості деформації лівого шлуночка при незмінних параметрах повздовжньої та радіальної деформації.

3. Відновлення циркулярної деформації асоціюється з достовірним зниженням індексу маси міокарда, підвищенням фракції викиду та поліпшенням параметрів діастолічної функції лівого шлуночка.

Література

1. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецький Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. – Днепропетровск, 2005. – 200 с.
2. Дзяк Г.В., Колесник М.Ю. Особенности деформации и ротации миокарда у мужчин с артериальной гипертонией и разной степенью гипертрофии левого желудочка // Кардиология. – 2014. – № 6 (54). – С. 9–14.
3. Кравцова О.А., Котовская Ю.В., Павлова Е.А. Определение активности ренина плазмы как стратегия выбора и изменения антигипертензивной терапии // Артериальная гипертензия. – 2013. – № 5. – С. 29–37.
4. Alam M., Zhang L., Stampehl M. et al. Usefulness of speckle tracking echocardiography in hypertensive crisis and the effect of medical treatment // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 112 (2). – P. 260–265.
5. Choi E.Y., Rosen B.D., Fernandes V.R. et al. Prognostic value of myocardial circumferential strain for incident heart failure and cardiovascular events in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34

(30). – P. 2354–2361.

6. Devereux R., Wachtell K., Gerds E. et al. Prognostic significance of left ventricular mass change during treatment of hypertension // JAMA. – 2004. – Vol. 292. – P. 2350–2356.
7. Donal E., Bergerot C., Thibault H. et al. Influence of afterload on left ventricular radial and longitudinal systolic functions: a two-dimensional strain imaging study // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 914–921.
8. Feigenbaum H., Mastouri R., Sawada S. A practical approach to using strain echocardiography to evaluate the left ventricle // Circ. J. – 2012. – Vol. 76 (7). – P. 1550–1555.
9. Gonçalves C., Cortez-Dias N., Nunes A. et al. Left ventricular systolic dysfunction detected by speckle tracking in hypertensive patients with preserved ejection fraction // Rev. Port. Cardiol. – 2014. – Vol. 33 (1). – P. 27–37.
10. Gosse P., Coulon P., Papaioannou G. et al. Impact of malignant arterial hypertension on the heart // J. Hypertens. – 2011. – Vol. 29 (4). – P. 798–802.
11. Ikonomidis I., Trivilou P., Triantafyllidi H. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve longitudinal myocardial deformation to a greater extent than angiotensin receptor blockers in hypertensives: a 3 year follow-up study // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35 (Suppl. 1). – P. 378.
12. Kosmala W., Przewlocka-Kosmala M., Szczepanik-Osadnik H. et al. A randomized study of the beneficial effects of aldosterone antagonism on LV function, structure, and fibrosis markers in metabolic syndrome // JACC Cardiovasc. Imaging. – 2011. – Vol. 4 (12). – P. 1239–1249.
13. Koulouris S.N., Kostopoulos K.G., Triantafyllou K.A. et al. Impaired systolic dysfunction of left ventricular longitudinal fibers: a sign of early hypertensive cardiomyopathy // Clin. Cardiol. – 2005. – Vol. 28 (6). – P. 282–286.
14. Manov E., Runev N., Naydenov S. et al. Does aliskiren influence the changes of global longitudinal strain in patients with diastolic dysfunction? // J. USA-China Medical Science. – 2013. – Vol. 10 (5, 6). – P. 146–152.
15. Mizuguchi Y., Oishi Y., Miyoshi H. et al. Concentric left ventricular hypertrophy brings deterioration of systolic longitudinal, circumferential, and radial myocardial deformation in hypertensive patients with preserved left ventricular pump function // J. Cardiol. – 2010. – Vol. 55 (1). – P. 23–33.
16. Mottram P.M., Haluska B., Leano R. et al. Effect of aldosterone antagonism on myocardial dysfunction in hypertensive patients with diastolic heart failure // Circulation. – 2004. – Vol. 110 (5). – P. 558–565.
17. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10. – P. 165–193.
18. Palmieri V., Capaldo B., Russo C. et al. Left ventricular chamber and myocardial systolic function reserve in patients with type 1 diabetes mellitus: insight from traditional and doppler tissue imaging echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2006. – Vol. 19. – P. 848–856.
19. Palmieri V., Russo C., Palmieri E. A. et al. Changes in components of left ventricular mechanics under selective beta-1 blockade: insight from traditional and new technologies in echocardiography // Eur. J. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 10 (6). – P. 745–752.
20. Perlini S., Muiesan M.L., Cuspidi C. et al. Midwall mechanics are improved after regression of hypertensive left ventricular hypertrophy and normalization of chamber geometry // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 678–683.
21. Sengupta S.P., Caracciolo G., Thompson C. et al. Early impairment of left ventricular function in patients with systemic hypertension: new insights with 2-dimensional speckle tracking echocardiography // Indian Heart J. – 2013. – Vol. 65(1). – P. 48–52.
22. Spethmann S., Rieper K., Riemekasten G. et al. Echocardiographic follow-up of patients with systemic sclerosis by 2D speckle tracking echocardiography of the left ventricle // Cardiovasc. Ultrasound. – 2014. – Vol. 12 (13). – P. 1–7.
23. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D. et al. Use of myocardial strain imaging by echocardiography for the early detection of cardiotoxicity in patients during and after cancer chemotherapy: a systematic review // J. Am. Coll. Cardiol. – 2014. – Vol. 63. – P. 2751–2768.

Влияние фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина на параметры деформации миокарда левого желудочка у мужчин с артериальной гипертензией

Г.В. Дзяк¹, М.Ю. Колесник²

¹ ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

² Запорожский государственный медицинский университет

Цель работы – оценить влияние фиксированной комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента периндоприла и антагониста кальция амлодипина на показатели деформации миокарда левого желудочка (ЛЖ) у мужчин с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы. В исследование включено 78 мужчин в возрасте в среднем 52 (48–59) года с АГ. Всем пациентам выполняли суточное мониторирование артериального давления (АД), трансторакальную эхокардиоскопию, спекл-трекинг эхокардиографию в начале исследования и в конце лечения. Больным назначали фиксированную комбинацию периндоприла в дозе 5 мг и амлодипина в дозе 5 мг. Коррекцию дозы проводили на первом и третьем месяце терапии. Срок наблюдения – 6 мес.

Результаты. Терапия периндоприлом и амлодипином была эффективной и хорошо переносимой. Целевого уровня АД удалось достичь у 70 % больных. Зафиксировано достоверное снижение индекса массы миокарда ЛЖ с 137 (104–163) г/м² до 123 (105–149) г/м² (P=0,008) и увеличение фракции выброса (ФВ) ЛЖ с (68,7±7,3) до (70,9±7,1) % (P=0,012). Наблюдали увеличение скорости движения медиальной и латеральной части фиброзного кольца митрального клапана в раннюю диастолу по данным тканевой доплерографии. Через 6 мес лечения выявлено статистически значимое повышение базальной циркулярной деформации с $-(18,60\pm 3,98)$ до $-(19,70\pm 4,65)$ % (P=0,026) и скорости деформации ЛЖ с 1,26 (1,13–1,47) до 1,35 (1,17–1,61) с⁻¹ (P=0,049). Достоверной динамики продольной и радиальной деформации ЛЖ не зарегистрировано.

Выводы. Терапия фиксированной комбинацией периндоприла и амлодипина в течение 6 мес приводит к достоверному увеличению базальной циркулярной деформации и скорости деформации ЛЖ при неизменных параметрах продольной и радиальной деформации. Нормализация циркулярной сократимости ассоциируется с достоверным снижением индекса массы миокарда, повышением фракции выброса и улучшением параметров диастолической функции ЛЖ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, деформация миокарда, левый желудочек, комбинированная терапия.

Influence of perindopril and amlodipine fixed combination on left ventricular myocardial deformation in men with arterial hypertension

G.V. Dzyak¹, M.Yu. Kolesnyk²

¹ Dnipropetrovsk State Medical Academy Healthcare Ministry of Ukraine, Ukraine

² Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

The aim – to assess the impact of fixed combination of angiotensin-converting enzyme perindopril and calcium antagonist amlodipine on left ventricular (LV) myocardial deformation in men with arterial hypertension (AH).

Material and methods. The study included 78 males with AH, age 52 (48–59) years. All the patients underwent ambulatory blood pressure monitoring, transthoracic echocardiography, speckle-tracking echocardiography at baseline and at the end of treatment. Patients were treated with a fixed dose combination of perindopril 5 mg and amlodipine 5 mg. Dose adjustments were performed on the first and third months of therapy. The observation period was 6 months.

Results. Treatment with perindopril and amlodipine was effective and well tolerated. Target blood pressure level was achieved in 70 % of patients. The significant decrease of LV mass index from 137 (104–163) to 123 (105–149) g/m² (P=0.008) and increase of LV ejection fraction from 68.7±7.3 to 70.9±7.1 % (P=0.012) was found. The increase of the early diastolic velocity of medial and lateral sides of the mitral ring according to the tissue Doppler imaging was shown. The improvement of basal circular LV strain from -18.60 ± 3.98 to -19.70 ± 4.65 % (P=0.026) and strain rate from 1.26 (1.13–1.47) to 1.35 (1.17–1.61) s⁻¹ (P=0.049) was noted after 6 months of the treatment. Significant changes of the longitudinal and radial deformation were absent.

Conclusions. Treatment with fixed combination of perindopril and amlodipine for 6 months leads to significant increase of basal left ventricle strain and strain rate without significant changes of longitudinal and radial deformation. Improvement of the circular contractility is associated with significant decrease of the left ventricular myocardial mass index, increased ejection fraction and improved parameters of the diastolic function.

Key words: arterial hypertension, myocardial deformation, left ventricle, combination therapy.

УДК 616.127-007.64+616.124.2-008.313

Влияние блокады левой ножки пучка Гиса на показатели продольного смещения стенок левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией

Е.М. Трёмбовецкая, Г.В. Книшов, В.П. Захарова

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дилатационная кардиомиопатия, эхокардиография, продольное смещение, сердечная недостаточность, блокада левой ножки пучка Гиса

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) обусловлена первичной диффузной альтерацией кардиомиоцитов, что сопровождается значительной кардиомегалией за счет дилатации полостей сердца, особенно левого желудочка (ЛЖ), и резко выраженным снижением сократительных свойств миокарда. Кроме того, по данным литературы, при ДКМП практически у 100 % больных выявляют разнообразные нарушения ритма сердца [3, 13, 14, 17]. У 40–50 % наблюдают полную блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛНПГ). Это приводит к прогрессирующей недостаточности кровообращения с неблагоприятным прогнозом. Данное заболевание встречается у пациентов разных возрастных групп [7–9]. Изучение этиологии ДКМП ведется в четырех основных направлениях: генетические факторы, вирусные и другие микробиологические агенты, иммунные аномалии и токсины [3, 4].

Патогенез ДКМП весьма сложен и до этого времени до конца не раскрыт [17, 18]. Внедрение в практику здравоохранения ультразвуковой технологии спекл-трекинг на основе двухмерной эхокардиографии вселяет определенный оптимизм относительно поиска закономерностей развития патологического процесса при ДКМП, поскольку этот метод дает уникальную возможность качественно и количественно изу-

чить посегментарно все аспекты движения миокарда по ходу ультразвукового луча. Эффективность работы миокарда ЛЖ определяется не только его сократительной активностью, но и особенностью траектории, по которой смещаются различные сегменты стенки ЛЖ [10–12].

Показано, что 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). То есть миокард ЛЖ, сокращаясь и расслабляясь, смещается относительно внутрижелудочкового объема крови, как вокруг поршня насоса. В предыдущей работе мы показали роль трабекул базального отдела и особенностей архитектоники компактного миокарда в реализации продольного смещения стенок ЛЖ. Кроме того, обнаружили специальные миоцитарные волокна, обеспечивающие такое же движение клапана аорты вдоль потока крови, изгоняемого из ЛЖ [5]. Такой способ движения миокарда, наряду с эффектом скручивания, является энергетически наименее затратным [10]. Поэтому интересно проанализировать нарушение продольного движения миокарда как возможного патогенетического фактора в развитии

Трёмбовецька Олена Михайлівна, к. мед. н., лікар вищої категорії, зав. відділу 03110, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 6.
E-mail: lenatremboff@mail.ru

сердечной недостаточности (СН), в частности при ДКМП.

Цель работы – изучить особенности продольного смещения стенок левого желудочка у больных дилатационной кардиомиопатией в зависимости от наличия у них полной блокады левой ножки пучка Гиса.

Материал и методы

Обследованы 70 пациентов с ДКМП (55 мужчин и 15 женщин в возрасте в среднем $45,8 \pm 7,1$ года) и 35 лиц с нормальной структурой сердца (20 мужчин и 15 женщин в возрасте в среднем $38,7 \pm 9,4$ года). Ранее мы отмечали влияние БЛНПГ на развитие СН у больных с ДКМП, поэтому в зависимости от наличия БЛНПГ всех пациентов с ДКМП мы разделили на две группы: I – без БЛНПГ и II – с БЛНПГ. Клиническое течение данного заболевания было настолько вариабельным, что еще дополнительно оценивали каждую из этих групп в зависимости от стадии СН и функционального класса (ФК), основываясь на общепринятых классификациях: классификации хронической СН 1935 г. (Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко) с современными дополнениями и классификации функционального состояния больных с хронической СН Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA, 1964) в современной модификации [6–8]. В I группу вошли 44 пациента (38 мужчин и 6 женщин в возрасте в среднем $43,3 \pm 12,3$ года), во II группу – 26 пациентов (17 мужчин и 9 женщин в возрасте в среднем $49,1 \pm 7,6$ года) (табл. 1).

Для диагностики ДКМП с оценкой функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии. Метод включал одно- и двумерную эхокардиографию, непрерывную и импульсную доплерэхокардиографию, цветное доплеровское картирование (ЦДК) и векторэхокардиографию. Всем обследованным проведена эхокардиография на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 (General Electric, США) с применением секторных датчиков с переменной частотой 1,5–5,0 МГц. Все датчики независимо от частоты сканирования имели совместимые режимы одномерной и двумерной эхокардиографии, а также режимы импульсной и непрерывной доплерэхокардиографии и ЦДК. При одномерной эхокардиографии определяли объемы и фракцию выброса (ФВ) ЛЖ по формуле L. Teichholz и соавторов

Таблица 1
Характеристика больных ДКМП в зависимости от стадии СН и наличия БЛНПГ

Показатель	I (n=44)	II (n=26)
Стадия СН	I–IIA	IIБ–III
ФК СН по NYHA	II	III–IV
БЛНПГ	Нет	Есть

[15]. Объемы ЛЖ приведены на единицу поверхности тела и представлены в виде индексов: конечнодиастолического (КДИ), конечносистолического (КСИ), ударного (УИ). Дополнительно при ЦДК оценивали наличие и степень относительной митральной (МН) и трехстворчатой (ТН) недостаточности и выражали их полуколичественно от 1+ до 4+ [15]. При непрерывной доплерэхокардиографии по спектру ТН рассчитывали давление в легочной артерии (ЛА) и определяли степень легочной гипертензии (ЛГ).

Во всех наблюдениях использовали также новую ультразвуковую технологию спекл-трекинг. Она основана на внедрении в эхокардиографию уникальной информационной технологии обработки динамических изображений [1, 2, 14, 15, 16]. Ее принцип заключается в том, что двумерное 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 использовали схему сегментарного деления ЛЖ, предложенную Американской ассоциацией эхокардиографии [9, 10, 15, 16]. Продольное смещение сегментов ЛЖ измеряли в систолу в мм.

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

Результаты и их обсуждение

На всех этапах клинического обследования у пациентов с БЛНПГ (II группа) признаки пато-

Таблица 2
Эхокардиографические данные в норме и у больных ДКМП

Показатель	Величина показателя в группах		
	норма (n=35)	I (n=44)	II (n=26)
КДИ ЛЖ, мл/м ²	68,8±6,7	130,2±18,2*	145,2±30,4*
КСИ ЛЖ, мл/м ²	20,7±2,9	92,2±19,7*	105,8±28,9*
УИ ЛЖ, мл/м ²	48,1±3,2	38,1±7,6*	39,2±7,0*
ФВ ЛЖ, %	67,0±4,3	30,2±7,7*	25,6±7,1*
Степень МН	0,3±0,1	1,1±0,3	2,1±0,2*
Степень ТН	0,4±0,1	0,9±0,2	1,7±0,4*
Давление в ЛА, мм рт. ст.	27,7±1,5	37,1±5,9*	60,1±7,5*

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

логического процесса были выражены в большей степени, чем при ДКМП без данного осложнения (I группа). Поэтому все больные II группы были отнесены к IIB–III стадии СН по классификации хронической СН Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко и III–IV функциональному классу по NYHA (см. табл. 1).

В I группе КДИ и КСИ ЛЖ были достоверно больше нормы, при этом УИ и ФВ ЛЖ – достоверно ниже нормы. Степень МН и ТН была небольшой, в пределах 1+, а степень ЛГ – умеренной. Во II группе КДИ и КСИ ЛЖ также были достоверно выше нормы, а ФВ достоверно ниже нормы. При этом степень МН и ТН была умерен-

ной (в пределах 2+), а степень ЛГ – выраженной (табл. 2).

Значения максимального продольного смещения всех сегментов и стенок миокарда ЛЖ в целом в трех стандартных продольных апикальных (четырёх-, трёх-, двухкамерных) срезах представлены в табл. 3.

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 ДКМП всегда имеют позитивные значения, то есть направлены в сторону верхушки ЛЖ. Амплитуда продольного смещения миокарда ЛЖ в норме и при ДКМП во всех стенках всегда максимальна на уровне базальных сегментов и, постепенно уменьшаясь, становится минимальной в области верхушки (см. табл. 3). 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.

В I группе наблюдали достоверное снижение продольного смещения базальных и средних отделов межжелудочковой перегородки и передней стенки ЛЖ по сравнению с нормой. Показатели продольного смещения боковой,

Таблица 3
Показатели максимального продольного смещения миокарда левого желудочка в норме и при ДКМП, мм

Срез	Стенка	Сегмент	Норма (n=35)	I группа (n=44)	II группа (n=26)
4С	Нижне-перегородочная	Базальный	18,4±1,8	8,3±2,7*	6,8±2,1*
		Средний	11,7±1,5	6,0±2,8*	5,5±2,2*
		Верхушечный	3,2±0,9	2,4±1,5	2,9±1,7*
	Боковая	Верхушечный	4,8±2,3	1,9±1,3*	0,5±1,5**
		Средний	11,9±2,7	5,5±2,8*	2,6±2,0**
		Базальный	19,0±3,2	8,1±3,2*	4,0±2,0**
3С	Передне-перегородочная	Базальный	18,7±1,3	7,7±3,3*	6,8±2,7*
		Средний	10,2±0,7	5,9±2,5*	5,3±2,5*
		Верхушечный	3,8±1,1	2,7±1,7	2,9±2,0*
	Задняя	Верхушечный	3,6±0,7	1,7±1,5*	0,1±1,4**
		Средний	10,9±1,1	5,0±2,1*	2,5±2,0**
		Базальный	17,3±1,4	7,7±3,8*	3,7±1,2**
2С	Передняя	Базальный	17,0±2,4	7,2±3,7*	7,1±4,1*
		Средний	10,4±2,6	4,5±2,3*	3,5±2,9*
		Верхушечный	3,4±1,8	2,8±1,5	1,4±0,5*
	Нижняя	Верхушечный	3,2±1,1	1,5±1,1*	1,7±2,1*
		Средний	10,2±1,8	5,3±2,5*	5,6±3,7*
		Базальный	18,2±1,9	9,2±3,5*	8,2±3,9*

Примечание. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми: * – в норме ($P < 0,05$); ** – в I группе ($P < 0,05$).

задней и нижней стенок ЛЖ в данной группе также достоверно были ниже нормы, но не только в базальных и средних отделах, а также и в апикальных (см. табл. 3).

Полученные данные подтверждают тот факт, что при ДКМП происходит первичное, диффузное, а также внутреннее повреждение кардиомиоцитов, которое приводит к выраженной сократительной недостаточности миокарда.

У больных ДКМП II группы с возникновением БЛНПГ появились более выраженные признаки СН, что сопровождалось еще большим снижением амплитуды продольного смещения всех отделов ЛЖ. Это особенно было выражено в сегментах задней и боковой стенок, продольное смещение которых было достоверно ниже по сравнению не только с нормой, но также и с соответствующими показателями пациентов I группы (см. табл. 3).

При БЛНПГ прекращается проведение импульса по основному стволу ножки до его разветвления на две ветви. По правой ножке пучка Гиса электрический импульс проводится обычным путем, вызывая возбуждение правой половины межжелудочковой перегородки и правого желудочка. Лишь после этого волна активации медленно по сократительным волокнам и волокнам Пуркинью распространяется на ЛЖ. В связи с этим общее время желудочковой активации увеличено.

Это вызывает значительное замедление прохождения возбуждения по желудочкам, уширение комплекса QRS и изменение направления деполяризации ЛЖ. Именно поэтому у больных II группы наиболее выражены признаки СН (IIБ–III стадии и IV ФК по NYHA).

В предыдущей работе на гистологических срезах плодов мы обнаружили пучки мышечных волокон, соединяющие правую сторону межжелудочковой перегородки с внутренним слоем и трабекулами верхушки правого желудочка, а последние – с наружным слоем верхушечных сегментов ЛЖ, отдавая тонкие волокна к основаниям трабекул ЛЖ [5]. Видимо, именно эти пучки являются альтернативным путем распространения электрического импульса при БЛНПГ. Можно предположить также, что именно значительное снижение продольного смещения у пациентов с ДКМП, осложненной БЛНПГ, приводит к нарастанию СН в связи с нарушением механизма насосной функции сердца. Кроме того, тотальное снижение амплитуды продоль-

ного смещения именно боковой и задней стенок ЛЖ приводит к нарастанию степени МН (до 2+), что ведет к увеличению уровня ЛГ с повышением давления в ЛА до $(60,1 \pm 7,5)$ мм рт. ст. (см. табл. 2). И все это влечет за собой нарастание признаков недостаточности кровообращения.

Выводы

1. У больных дилатационной кардиомиопатией отмечено повышение конечнодиастолического и конечносистолического индексов, снижение ударного индекса и фракции выброса левого желудочка, нарастание гипертензии в легочной артерии, а также наличие умеренной митральной и трехстворчатой недостаточности. Эти изменения значительно усугубляются при появлении полной блокады левой ножки пучка Гиса.

2. В процессе сокращения сердца как в норме, так и при дилатационной кардиомиопатии максимальные значения продольного смещения характерны для базальных отделов левого желудочка. При этом верхушка сердца остается практически неподвижной.

3. При дилатационной кардиомиопатии продольное смещение миокарда левого желудочка резко снижается, что сопровождается появлением признаков сердечной недостаточности. Продольное смещение базальных отделов перегородочной и боковой стенок левого желудочка у пациентов I группы составило соответственно $(8,3 \pm 2,7)$ и $(8,1 \pm 3,2)$ мм по сравнению с $(18,4 \pm 1,8)$ и $(19,0 \pm 3,2)$ мм в норме.

4. При осложнении дилатационной кардиомиопатии блокадой левой ножки пучка Гиса значительное снижение функции продольного смещения всех сегментов задней и боковой стенки левого желудочка усугублялось до $(4,0 \pm 2,0)$ мм, что приводило к выраженному нарастанию сердечной недостаточности.

Литература

- 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.
- 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.
- Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. – К.: Книга плюс, 1999. – 187 с.
- Жиров И.В., Сарболинова Г.К. Алкоголь и сердечная недостаточность. Ч.2. Дилатационная и алкогольная кардио-

миопатія – сходство и различия // Сердечная недостаточность.– 2004.– № 28 (6).– С. 308–310.
 5. Захарова В.П., Трёмбовецкая Е.М., Савчук Г.В. и др. Новые аспекты строения миокарда желудочков сердца // Серце і судини.– 2014.– № 3.– С. 35–43.
 6. Курбанов Р.Д., Курбанов Н.А., Абдуллаев Т.А. и др. Значение клинико-функциональных проявлений в прогнозе жизни больных дилатационной кардиомиопатией // Сердечная недостаточность.– 2003.– № 4 (3).– С. 147–148.
 7. Моисеев В.С., Киякбаев Г.К. Кардиомиопатии и миокардиты.– М.: Гэотар-Медиа, 2011.– 350 с.
 8. Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы: Пер. с англ. / Под ред. Р.В. Болдырева.– СПб: Питер, 2000.– 256 с.
 9. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Мелехов А.В. Дилатационная кардиомиопатия // Сердце.– 2004.– № 16 (4).– С. 203–208.
 10. Blesberger H., Binder T. NON-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles // Heart.– 2010.– Vol. 96, N 9.– P. 716 – 722.
 11. Chen H. Dilated cardiomyopathy // Mayo Clinic Cardiology /

Eds J. Murphy, M. Lloid.– Mayo Press, 2007.– P. 1139.
 12. De Kaulenaer G.W., Brutsaert D.L. Dilated cardiomyopathies: changing pathophysiological concepts and mechanisms of dysfunction // J. Card. Surg.– 1999.– Vol. 14 (1).– P. 64–74.
 13. Fauchier L., Babuty O. et al Comparison of long-term outcome of alcoholic and idiopathic dilated cardiomyopathy // Eur. Heart J.– 2000.– Vol. 21(4).– P. 306–314.
 14. Fauchier L. Alcoholic cardiomyopathy and ventricular arrhythmias // Chest.– 2003.– 123 (4).– P. 1320–1324.
 15. Feigenbaum H. Echocardiography.– 6th ed.– Philadelphia, 2005.
 16. 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.
 17. Kadish A., Quigg R. et al. Defibrillators in non-ischemic cardiomyopathy treatment evaluation // Pacing Clin. Electrophysiol.– 2000.– Vol. 23.– P. 338–343.
 18. Leiden J. The genetics of dilated cardiomyopathy // New Engl. J. Med.– 1997.– Vol. 337.– P. 1080–1081.

Поступила 29.12.2014 г.

Вплив блокади лівої ніжки пучка Гіса на показники повздожнього зміщення стінок лівого шлуночка у хворих на дилатаційну кардіоміопатію

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

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

Порушення повздожнього руху міокарда є можливим патогенетичним чинником розвитку серцевої недостатності, зокрема при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП). Впровадження ультразвукової технології спекл-трекінг забезпечує можливість якісного та кількісного поsegmentарного вивчення руху міокарда.

Мета роботи – вивчити особливості повздожнього зміщення стінок лівого шлуночка (ЛШ) у хворих на ДКМП залежно від наявності у них повної блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ).

Матеріал і методи. Обстежено 70 пацієнтів з ДКМП і 35 пацієнтів без серцевої патології. Проведено загальноклінічні дослідження і комплексну ехокардіографію, зокрема вектор-ехокардіографію. Хворих з ДКМП розділено на дві групи залежно від наявності повної БЛНПГ.

Результати. У хворих з ДКМП відзначено підвищення кінцеводіастолічного і кінцевосистолічного індексів, зниження ударного індексу і фракції викиду, наростання гіпертензії в легеневій артерії, а також наявність помірної мітральної та трикуспідальної недостатності. Ці зміни значно посилюються при появі повної БЛНПГ. У процесі скорочення серця, як у нормі, так і при ДКМП, максимальні значення повздожнього зміщення демонструють базальні відділи ЛШ. При цьому верхівка серця залишається практично не рухоюю. Повздожнє зміщення базальних відділів перегородкової і бічної стінок ЛШ у 1-й групі становило відповідно (8,3±2,7) і (8,1±3,2) мм (проти (18,4±1,8) і (19,0±3,2) мм у нормі).

Висновки. При поєднанні ДКМП і повної БЛНПГ значне зниження функції повздожнього зміщення всіх сегментів задньої і бічної стінок ЛШ посилювалося до (4,0±2,0) мм, що призводило до значного наростання ознак серцевої недостатності.

Ключові слова: дилатаційна кардіоміопатія, ехокардіографія, повздожнє зміщення, серцева недостатність, блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Left bundle-branch block impact on longitudinal displacement indices of the left ventricular walls in patients with dilated cardiomyopathy

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

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

Myocardial longitudinal motion disorder is considered a possible pathogenetic factor in the heart failure development, in particular, in dilated cardiomyopathy. Implementation of the speckle tracking technology provides unique opportunity to study qualitative and quantitative aspects of the myocardial motion by segments.

The aim – to study the features of the left ventricular walls longitudinal displacement in patients with dilated cardiomyopathy with and without left bundle branch block.

Material and methods. Seventy patients with dilated cardiomyopathy and 35 patients without cardiac pathology have been involved into the study. Common laboratory methods of examination and complex echocardiography, including speckle-tracking echocardiography, have been carried out. Patients with dilated cardiomyopathy have been assigned into two groups, according to the stage of heart failure and occurrence of the left bundle branch block.

Results. Higher end-diastolic and end-systolic volumes, as well as lower stroke volume and ejection fraction, higher pulmonary artery hypertension, moderate mitral and tricuspid regurgitation have been noted in patients with dilated cardiomyopathy. These changes were more significant in patients with left bundle branch block. Peak values of the longitudinal displacement were demonstrated in basal segments of the left ventricle both in healthy subjects and in dilated cardiomyopathy. At the same time, the apex of the heart remains almost static.

Conclusions. The longitudinal myocardial displacement of the left ventricle was significantly less along with more heart failure signs and in patients with left bundle branch block.

Key words: dilated cardiomyopathy, echocardiography, longitudinal displacement, heart failure, left bundle branch block.

УДК 616.127-007.6+612.173.1]-073.7

Оцінка життєздатності міокарда методом магнітно-резонансної візуалізації у передбаченні ефективності реваскуляризації при ішемічній кардіоміопатії

Н.Д. Орищин

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

КЛЮЧОВІ СЛОВА: магнітно-резонансна візуалізація серця, відтерміноване підсилення, ступінь накопичення контрасту в сегменті, життєздатність, ехокардіографія, ішемічна кардіоміопатія

Упродовж останніх років із удосконаленням системи лікування гострого інфаркту міокарда (ІМ) і широким впровадженням реперфузійної терапії збільшилося виживання хворих, зокрема за рахунок пацієнтів з високим ризиком. У таких хворих спостерігається тенденція до збільшення частоти виникнення хронічної серцевої недостатності (ХСН) за рахунок формування ішемічної кардіоміопатії. Чотири великих дослідження з питань фібринолізу – GUSTO, GUSTO lib, GUSTO III, та ASSENT II – свідчать про те, що 29,4 % пацієнтів, які перенесли гострий ІМ, мають ознаки ХСН [14]. До основних методів лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) належить реваскуляризація міокарда, однак у низки хворих із дисфункцією лівого шлуночка (ЛШ) після ІМ ця процедура не приносить очікуваного ефекту. Одна з причин такого явища – відсутність життєздатного міокарда в ураженій ділянці. Критерієм життєздатності є часткове або повне відновлення початково зниженої скоротливості міокарда при відновленні вінцевого кровотоку у хворих з хронічною ІХС. Вважають, що реваскуляризація поліпшує функцію ділянок життєздатного (гібернованого) міокарда, тоді як реваскуляризація нежиттєздатного міокарда пов'язана з підвищеним ризиком смертності [5]. Одним із методів оцінки життєздатності міокарда є магнітно-резонансна візуалізація (МРВ) серця з

контрастним підсиленням міокарда гадолінієм для визначення фіброзу в стінках серця [1, 3, 4]. У ділянках, де виник ІМ і сформувався фіброз (рубцева тканина), збільшується об'єм позаклітинного простору за рахунок колагену, в якому контрастна речовина активно накопичується і зумовлює появу високого МРВ-сигналу [8, 16]. Завдяки високій роздільній здатності МРВ при відмежуванні контрастованого і неконтрастованого міокарда цей метод дає змогу визначити різний ступінь поширення інфаркту та післяінфарктного кардіосклерозу (фіброзу) у товщі стінки ЛШ [16]. Однак немає чітких критеріїв ступеня накопичення контрасту в стінці ЛШ, які дозволили б передбачити життєздатність сегмента, тобто можливість відновлення його скоротливості після реваскуляризації.

Мета роботи – визначити прогностичну цінність ступеня накопичення контрасту в сегменті міокарда як критерію оцінки життєздатності міокарда у передбаченні відновлення функції сегментів лівого шлуночка після реваскуляризації в пацієнтів із ішемічною кардіоміопатією.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 40 хворих (віком 24–73 роки, з них 3 жінки) з клінічними ознаками перенесеного ІМ та ознаками серцевої недо-

статності (СН), скерованих на МРВ серця з відтермінованим контрастуванням у Медичний центр Святої Параскеви м. Львова від листопада 2011 до квітня 2014 р. ІМ був задокументований клінічно (згідно з випискою з історії хвороби) або за наявністю патологічного зубця Q на ЕКГ та/або на підставі даних ехокардіографії (наявність ділянок гіпо- та акінезії). Пацієнтів попередньо обстежували й лікували у відділеннях кардіохірургії Львівського обласного кардіологічного центру та Львівської обласної клінічної лікарні протягом 2011–2014 рр.

Серед обстежених було 37 (92,5 %) чоловіків і 3 (7,5 %) жінки. Середній вік пацієнтів – $(56,60 \pm 9,09)$ року. За функціональним станом хворі розподілялися таким чином: до II функціонального класу (ФК) СН за NYHA віднесено 9 осіб, до III ФК – 17, до IV ФК – 2. Середня фракція викиду (ФВ) ЛШ становила $(28,50 \pm 9,83)$ %, медіана 25 % (Q_1 – Q_4 – 20–35 %).

В 11 із 40 залучених у дослідження пацієнтів не виявлено ділянок відтермінованого контрастування, що дозволило заперечити діагноз ІМ як можливу причину СН. Із них у 6 хворих виконали коронарографію і не зареєстрували ураження вінцевих артерій. В інших 29 пацієнтів спостерігали ділянки відтермінованого контрастування типової локалізації, характерної для наслідків ІХС, зумовленої розладами вінцевого кровообігу. Із них у 12 осіб виконали реваскуляризацію. Ці пацієнти становили групу, в якій виконували повторне ехокардіографічне обстеження через 3–6 міс, щоб оцінити динаміку скоротливості сегментів міокарда.

У 12 хворих виконано повну реваскуляризацію (у 10 осіб – аортокоронарне шунтування, у 2 – перкутанну пластику вінцевої артерії із встановленням стента). Через 3–6 міс після реваскуляризації хворим повторно проводили ехокардіографію із оцінкою сегментарної скоротливості за шкалою WMSI (Wall motion score index, шкала локальної скоротливості, від 1 од 4 балів) та визначенням глобальної скоротливості ЛШ за методом Сімпсона.

МРВ серця здійснювали за допомогою магнітно-резонансного томографа Excelart Vantage ZGV Atlas (Toshiba Medical System). Усі зображення отримували при затримці дихання і синхронізували з електрокардіограмою, записували у двох проекціях довгої осі ЛШ та проекції короткої осі ЛШ (проекції обстеження SA, 4ch, 2ch). Зрізи по короткій осі ЛШ виконували від площиди

ни кільця мітрального клапана до верхівки із кроком 1 см. Імпульсні послідовності – T1, T2, Fsat, perfusion, cine, post Gd IR. Використовували методику МРВ серця з відтермінованим контрастуванням гадолінієм міокарда ЛШ. Контрастного підсилення досягали за допомогою препарату Омніскан, швидкість введення – 3 мл/с у загальній дозі 0,2 мл/кг. Після введення контрастної речовини оцінювали її накопичення в зонах фіброзу міокарда через 10–15–20 хв, тобто у відтерміновану фазу. Використані проєкції ідентичні до тих, які застосовували при отриманні кіно-петлі [4, 12, 15].

Оцінку функції міокарда здійснювали якісним (візуальна оцінка МРВ-сканів серця) і кількісним методом (визначення кінцеводіастолічного (КДО), кінцевосистолічного (КСО), ударного (УО) об'ємів, а також їх індексів – відповідно ІКДО, ІКСО, ІУО. Розраховували відношення маси фіброзу міокарда до маси міокарда всього ЛШ [12].

Нежиттєздатною тканиною (фіброзом) вважали ділянки підвищеної інтенсивності сигналу через 20 хв після введення гадолінію (відтерміноване контрастування). Для оцінки сегментарної поширеності фіброзу ЛШ розділили на 17 сегментів на підставі стандартної номенклатури Американської асоціації серця (2002) (рис. 1) [12]. Для кожного сегмента визначали ступінь накопичення контрасту (СНК) як відсоток площі з відтермінованим контрастуванням від загальної площі сегмента (рис. 2) [16].

СНК у товщі стінки ЛШ оцінювали за такою шкалою: сегменти, в яких не виявлено відтермінованого контрастування, – 0 балів, відтерміноване контрастування менше 25 % товщини стінки ЛШ – 1 бал, 25–50 % товщини стінки – 2 бали, 50–75 % товщини стінки – 3 бали, більше 75 %

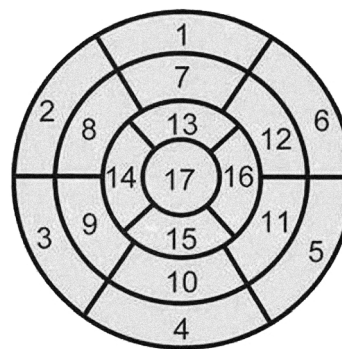


Рис. 1. Сегментарний поділ ЛШ. Нумерація сегментів за класифікацією Американської асоціації серця 2002 р.

товщини стінки – 4 бали [9, 16]. Для статистичних розрахунків сегментарну поширеність контрастування використовували як дихотомічну змінну, розділяючи за медіаною.

Ехокардіографію виконували всім пацієнтам до і через 3–6 міс після реваскуляризації для оцінки відновлення скоротливої функції сегментів. Ехокардіографічне обстеження виконували на апаратах Sonoline Versa Plus і Philips HD 11 XE датчиком 3,5 МГц із парастернального й верхівкового доступів. Глобальну скоротливість ЛШ (показник ФВ) визначали за методом Сімпсона. Для оцінки сегментарної скоротливості використовували поділ ЛШ на 17 сегментів згідно з рекомендаціями робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України, регіонарну скоротливість ЛШ оцінювали за 4-бальною шкалою [2, 17]. Індекс локальної скоротливості як інтегральний показник сегментарної скоротливості розраховували із суми балів усіх сегментів, поділеної на кількість візуалізованих сегментів [2]. Сегмент вважали життєздатним у випадку, якщо його скоротливість після реваскуляризації поліпшилася хоча б на 1 бал.

Фактичний матеріал опрацьовано в програмі Excel (2007). Статистичну обробку результатів проведено в програмі Statistica 5.0, MedCalc з використанням описової статистики, критерію Шапіро – Вілка для перевірки нормальності роз-

поділу досліджуваного показника. Оскільки розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності згідно з критерієм Шапіро – Вілка, їх описували як медіану (нижній – верхній квартилі) – Me (Q₁–Q₄). Статистично достовірною вважали різницю при P<0,05. Ми використовувати коефіцієнт рангової кореляції Спірмена та Кендалла для встановлення зв'язку між показниками структури і функції ЛШ та поширеністю фіброзу. Використовували χ^2 -тест для виявлення тренду при оцінці зв'язку між сегментарною поширеністю контрастування і поліпшенням скоротливості. Для виявлення предикторів функціонального відновлення скоротливості сегментів використано такі характеристики, як чутливість і специфічність. Для цього склали таблиці з бінарними змінними, за залежну змінну приймали поліпшення функції сегмента після реваскуляризації, за незалежну – СНК у сегменті. Змінні позначали кодами і використовували точний тест Фішера. Приймали до уваги оптимальне співвідношення чутливості і специфічності показника.

Результати та їх обговорення

Структурно-функціональну характеристику ЛШ в обстежених пацієнтів наведено в таблиці.

Проспективну оцінку різних МРВ-параметрів для передбачення відновлення сегментарної та глобальної функції ЛШ здійснили у 40 хворих із систолічною дисфункцією ЛШ та ознаками СН.

Таблиця
Структурно-функціональна характеристика лівого шлуночка в обстежених пацієнтів

Показник	Медіана	Нижній квартиль	Верхній квартиль
КДО ЛШ, мл	244,2	198,5	313,2
КСО ЛШ, мл	200,3	132,5	253,4
ІКДО ЛШ, мл/м ²	142,8	114,5	172,6
ІКСО ЛШ, мл/м ²	111,6	68,5	126,5
УО ЛШ, мл	66	58,6	80,8
ІУО ЛШ, мл/м ²	32,6	29	37,7
СІ, л · хв ⁻¹ · м ⁻²	2,5	2,1	3
КДД ЛШ, см	6	5,8	6,8
ФВ ЛШ, %	25	20	35
% фіброзу	27	20	31

Примітка. СІ – серцевий індекс; КДД ЛШ – кінцеводіастолічний діаметр ЛШ; % фіброзу – частка маси міокарда із відтермінованим контрастуванням щодо маси міокарда ЛШ (МРВ з контрастуванням).

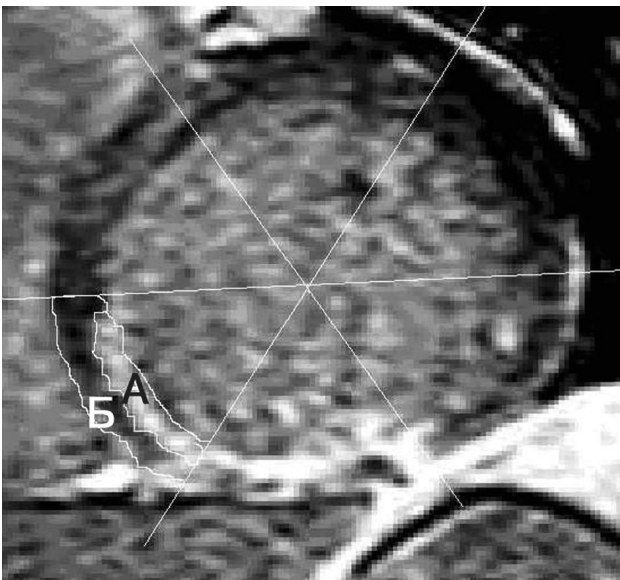


Рис. 2. МРВ з відтермінованим контрастуванням, проекція короткої осі лівого шлуночка: А – площа сегмента міокарда з відтермінованим контрастуванням, Б – площа сегмента міокарда без контрастування. Ступінь накопичення відтермінованого контрастування – 50 %.

Сумарно у 40 пацієнтів дослідили 680 сегментів ЛШ для виявлення ділянок відтермінованого контрастування міокарда гадолінієм і кількісної оцінки СНК у межах кожного сегмента. В 11 хворих не виявили ділянок із накопиченням контрасту в пізню фазу, тобто заперечено післяінфарктний кардіосклероз як можливу причину ХСН, цих пацієнтів вилучили із подальшого дослідження. У 29 хворих виявили ділянки пізнього відтермінованого контрастування міокарда різного СНК та з ураженням різної кількості сегментів.

У 19 із 29 пацієнтів проведено коронарографію для дослідження поширеності та ступеня ураження атеросклерозом вінцевого русла. У 8 осіб виявили гемодинамічно значуще (стенотоз понад 75 % або оклюзія) трисудинне ураження вінцевих артерій, у 10 – двосудинне ураження, у 4 – односудинне ураження.

Сегментарна скоротливість ЛШ. Сумарно дослідили 680 сегментів для виявлення ділянок відтермінованого контрастування міокарда гадолінієм і кількісної оцінки СНК у межах кожного сегмента. Пацієнтів, у яких не виявили жодного сегмента ЛШ із накопиченням контрасту в пізню фазу, із подальшого дослідження вилучили.

У 29 хворих, залучених у подальше дослідження, оцінили 493 сегменти. Відзначено ділянки відтермінованого контрастування з ураженням різної кількості сегментів та з різним СНК. Сумарно виявили 218 (44,2 %) сегментів з різним СНК, у 275 (55,8 %) сегментах відтермінованого контрастування не спостерігали. СНК у межах 1–25 % реєстрували у 23 сегментах, 26–50 % – у 50 сегментах, 51–75 % – у 38 сегментах, більше 75 % – у 107 сегментах (рис. 3).

Таким чином, в обстежених пацієнтів, залучених у подальше дослідження, за допомогою МРВ виявлено різні ступені поширення фіброзу в стінці серця, що дало змогу створити групи

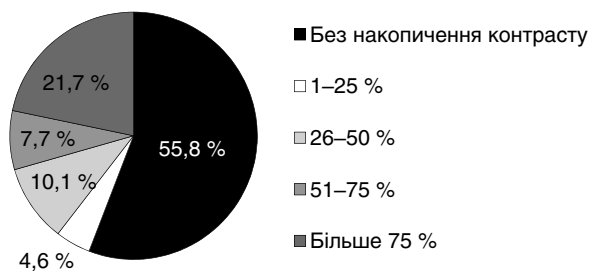


Рис. 3. Розподіл 493 сегментів міокарда за ступенем накопичення контрасту.

порівняння при оцінці зворотності змін після реваскуляризаційних процедур.

Вплив реваскуляризації на сумарну скоротливість ЛШ та індекс локальної скоротливості ЛШ. У 12 пацієнтів виконали повну реваскуляризацію (у 10 – аортокоронарне шунтування, у 2 – перкутанну пластику вінцевої артерії зі встановленням стента). Повторно стан хворих оцінювали через 3–6 міс після реваскуляризації.

Поліпшення сумарної скоротливості оцінювали за зміною ФВ ЛШ, яку визначали за методом Сімпсона (щонайменше на 5 %). Такі позитивні зміни виявили у 8 із 12 пацієнтів, яким здійснили реваскуляризацію міокарда. У досліджуваній групі після реваскуляризації виявлено тенденцію до поліпшення сумарної скоротливої здатності: ФВ у середньому становила $(37,90 \pm 5,25)$ %, до реваскуляризації – $(30,25 \pm 7,23)$ %. Оцінювали індекс локальної скоротливості, виявлено тенденцію до зниження цього інтегрального показника сегментарної скоротливості (зменшився із $2,18 \pm 0,28$ до $1,80 \pm 0,15$).

Залежність відновлення скоротливості (життєздатності) сегмента від ступеня накопичення в ньому контрасту. Всього до реваскуляризації у 12 пацієнтів оцінили 204 сегменти. Із них 138 сегментів до реваскуляризації мали порушену скоротливість (більше 1 бала за шкалою оцінки скоротливості сегментів). Серед сегментів із дисфункцією у 57 сегментах при відтермінованому контрастуванні не виявили фіброзу (41,3 % сегментів із дисфункцією), у 4 сегментах СНК становив 1–25 % товщини стінки (2,9 % дисфункційних сегментів), у 20 сегментах – 26–50 % (14,5 % сегментів), у 20 сегментах – 51–75 % (14,5 % дисфункційних сегментів), у 37 сегментах відтерміноване контрастування було більшим за 75 % товщини стінки (26,8 % сегментів).

Поліпшилися скоротливість за даними повторного ехокардіографічного обстеження після реваскуляризації 73 сегментів (52,9 % усіх дисфункційних сегментів).

Проаналізували СНК у сегментах, які відновили скоротливість, та у сегментах, скоротливість яких не поліпшилася при контрольному ехокардіографічному обстеженні. Для цього сегменти із дисфункцією до процедури реваскуляризації розділили на дві групи: код 1 – дисфункційні сегменти, скоротливість яких не поліпшилася після реваскуляризації (65 сегментів; 47,1 % усіх дисфункційних сегментів); код 2 –

сегменти, скоротливість яких поліпшилася принаймні на 1 бал згідно зі шкалою оцінки скоротливості (73 сегменти; 52,9 % усіх дисфункційних сегментів).

Проаналізували динаміку скоротливості сегментів після реваскуляризації залежно від СНК. Дисфункційні сегменти, у яких під час МРВ з контрастуванням не виявили фіброзу, відновили скоротливість у 77,2 %, сегменти із СНК 1–25 % – у 100 % випадків, сегменти із СНК 26–50 % – у 70 % випадків, сегменти із СНК 51–75 % – у 50 % випадків, сегменти із СНК понад 75 % – у 2,7 % випадків (рис. 4). Тобто, із наростанням ступеня фіброзу ймовірність відновлення скоротливості знижується, у разі СНК менше 50 % ймовірність становить приблизно 50 %, а в сегментах, де поширеність фіброзу більше 75 %, шанси на відновлення скоротливості надзвичайно малі: можливість функціонального відновлення міокарда зменшується із наростанням СНК (див. рис. 4). Цікавим є питання, чому в більш ніж 20 % сегментів, у яких не виявили фіброз методом контрастування і які виглядали потенційно життєздатними, не поліпшилася скоротливість. Можливий чинник впливу – значна тривалість попереднього існування гібернації сегмента (ймовірно, при тривалій гібернації здатність до поліпшення скоротливості низька через зміни метаболізму кардіоміоцита навіть при збереженні цілісності його мембрани). Інша можлива причина – недостатній часовий інтервал між реваскуляризацією та повторним ехокардіографічним

обстеженням (гіберновані кардіоміоцити потребують певного часу для відновлення скоротливої функції).

Отже, серед усіх сегментів із порушеною скоротливістю ймовірність відновлення функції сегмента найбільша при малому СНК у відтерміновану фазу та при відсутності відтермінованого контрастування, і, навпаки, при значному СНК ймовірність функціонального відновлення дуже мала.

Таким чином, отримані результати дають можливість зробити висновок, що життєздатними можна вважати сегменти із низьким ступенем накопичення контрасту (менше 50 %), сегменти із високим ступенем накопичення контрасту (більше 75 %) відновлюють скоротливу функцію вкрай рідко, і такі сегменти можна вважати нежиттєздатними. Сегменти із проміжним значенням ступеня накопичення контрасту вимагають додаткових методів підтвердження життєздатності (визначення резерву скоротливості).

Чутливість і специфічність МРВ-критеріїв життєздатності міокарда на підставі аналізу відтермінованого контрастування гадолінієм.

На підставі відновлення скоротливості сегмента визначали прогностичну цінність СНК для диференціації життєздатного і нежиттєздатного міокарда. За межове значення критерію життєздатності сегмента приймали СНК менше 50 % на підставі попередньо проаналізованої тенденції серед сегментів з різним ступенем накопичення контрасту (див. рис. 4).

Розрахунки чутливості та специфічності у визначенні життєздатності сегментів міокарда виконували для визначення СНК, використовуючи бінарні змінні (код 1 – для СНК менше 50 %; код 2 – для СНК більше 50 %). Бінарні змінні для життєздатного міокарда позначали так: код 1 – сегменти, які не відновили скоротливість після реваскуляризації; код 2 – життєздатні сегменти, які відновили скоротливість після реваскуляризації. Використовували точний тест Фішера, статистична значущість отриманих даних $P < 0,0001$.

За даними проведеного аналізу, чутливість показника СНК менше 50 % товщини сегмента у передбаченні життєздатності міокарда становить 70,8 %, специфічність – 84,9 % (рис. 5).

Таким чином, показник СНК менше 50 % – достатньо чутливий і специфічний предиктор відновлення функції сегмента після реваскуляризації, тобто життєздатності сегмента міокарда.

Хоча МРВ серця з відтермінованим контрастуванням для оцінки життєздатності міокар-

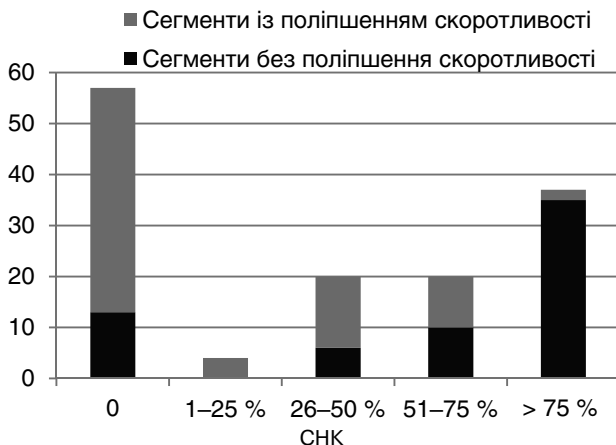


Рис. 4. Взаємозв'язок між ступенем сегментарного накопичення контрасту та ймовірністю відновлення скоротливості після реваскуляризації серед усіх сегментів із дисфункцією (дані представлено для 138 сегментів із дисфункцією до реваскуляризації)

да в пацієнтів із планованою реваскуляризацією вперше застосували ще у 2000 р. [16], однак на теперішній час кількість праць, які підтверджують діагностичну цінність цього методу в передбаченні відновлення функції міокарда, надто мала, що стало причиною не використання МРВ як методу визначення життєздатності міокарда в дослідженні STICH. Кілька груп дослідників вивчали питання значення СНК для відновлення регіонарної функції ЛШ після реваскуляризації, в більшості залучених пацієнтів була збережена або помірно знижена скоротливість міокарда [16, 18, 19]. Наше дослідження – одне з небагатьох, у якому оцінювали можливість відновлення функції міокарда у сегментах залежно від СНК у пацієнтів із різко зниженою скоротливістю ЛШ. Середня ФВ ЛШ у обстежених становила $(28,5 \pm 9,83)$ %, медіана 25 % (Q_1-Q_4 – 20–35 %).

Уперше МРВ з контрастуванням для передбачення життєздатності сегментів ЛШ після ІМ застосували R.J. Kim та співавтори, вони запропонували міокард з контрастуванням менше 50 % товщини стінки трактувати у повсякденній практиці як потенційно життєздатний. Ймовірність функціонального відновлення сегмента зменшувалася зі зростанням сегментарної поширеності контрастування. У 78 % сегментів із дисфункцією, в яких не виявили ділянок відтермінованого контрастування, поліпшилася скоротливість, у той час як жоден сегмент із поширеністю контрастування більше 75 % товщини стінки не відновив скоротливу функцію [16]. Такі знахідки підтверджують висновки дослідження B. Selvanayagam та співавторів: регіонарна скоротливість покращилася у 82 % сегментів без

контрастування і лише в одному сегменті з контрастуванням більше 75 % [19].

Подібні результати отримано в нашому дослідженні: відновили скоротливість 77,2 % дисфункційних сегментів, у яких при МРВ з контрастуванням не виявили фіброзу, і поліпшили функцію лише 2,7 % сегментів із СНК більше 75 %. Висока чутливість і специфічність показника СНК 50 % і менше у передбаченні життєздатності міокарда підтверджують доцільність застосування методу в прогнозуванні ефекту реваскуляризації.

Найбільша проблема щодо передбачення змін скоротливості після проведення реваскуляризаційних процедур виникає в сегментах із середньою товщиною контрастованої стінки (приблизно 50–75 %): у дослідженні R.J. Kim відновлення функції спостерігали у 15 % таких сегментів, у дослідженні B. Selvanayagam – у 25 %. У наших пацієнтів такі сегменти відновлювали функцію у 50 %. Можливим поясненням є більший термін від реваскуляризації до контрольного обстеження (3 міс у R.J. Kim, 6 міс у більшості наших пацієнтів) та менша тривалість періоду гібернації. У випадках середнього СНК доцільно додатково застосовувати інші методи оцінки життєздатності, зокрема тест з добутамінном для визначення скоротливого резерву.

Клінічний приклад

Пацієнт Ч., 1973 р. н., госпіталізований до стаціонару Львівського кардіологічного центру 21.01.2014 р. із явищами застійної СН (II–IV ФК за NYHA) із підозрою на дилатаційну кардіоміопатію. При ехокардіографії виявили дилатацію лівих камер серця (ліве передсердя – 5,1 см, ЛШ – 6,6 см), помірну гіпертрофію стінок ЛШ (1,2 см), дифузно різко знижену скоротливу здатність міокарда без сегментарних розладів скоротливості (ФВ ЛШ – 20 %), тромб у порожнині ЛШ. Явищ стенокардії або клінічних ознак ІМ в анамнезі немає. У зв'язку з наявністю гіпертонічної хвороби, гіперхолестеринемії призначено коронарографію та МРВ серця для диференціації дилатаційної кардіоміопатії та ІХС. Коронарографія: виявили стеноз передньої міжшлуночкової артерії 80 % (медіальний), стеноз правої вінцевої артерії – 100 % (оклюзія). МРВ серця з відтермінованим контрастуванням. Ступінь накопичення контрасту в базальних та середніх сегментах діафрагмальної стінки ЛШ > 75 %, у

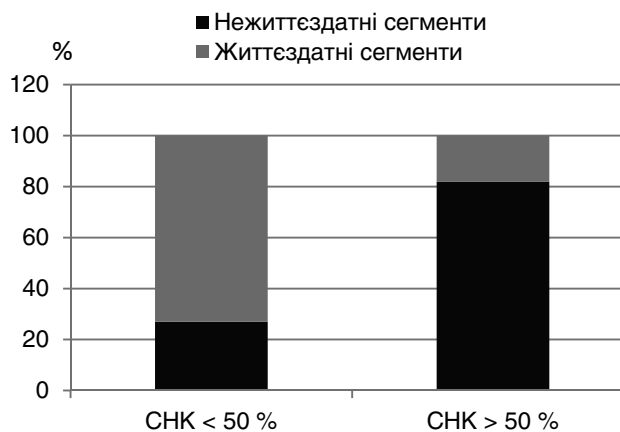


Рис. 5. Залежність відновлення функції сегмента від ступеня фіброзу.

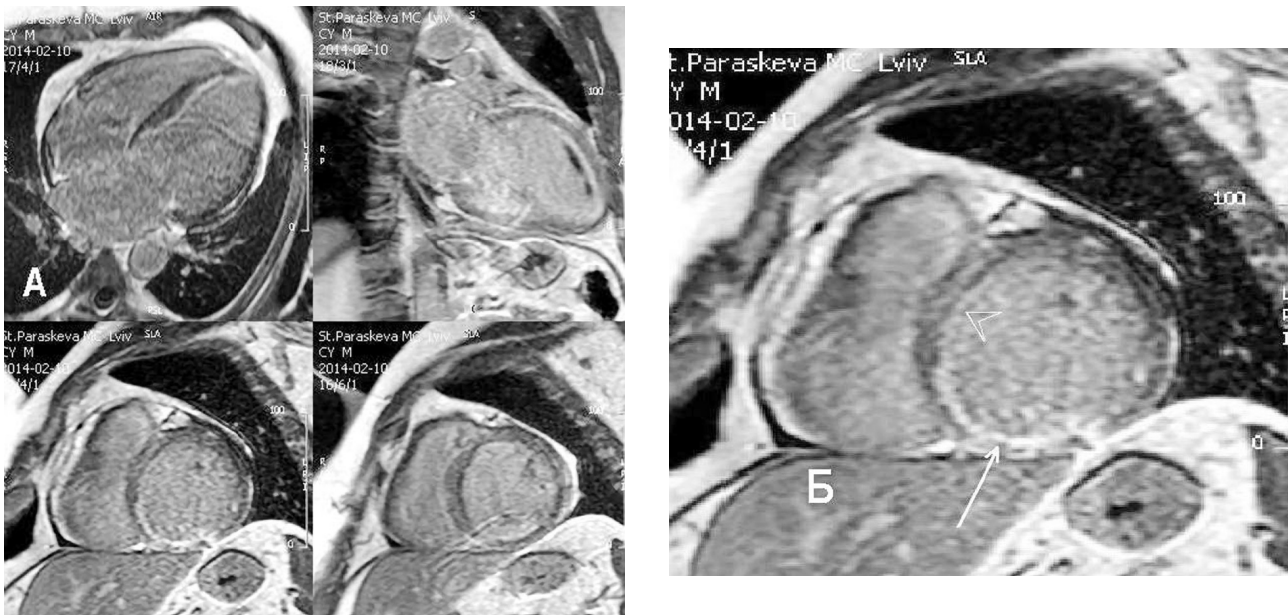


Рис. 6. МРВ з відтермінованим контрастуванням. Горизонтальна проекція довгої осі, вертикальна проекція довгої осі та серія проєкцій короткої осі демонструють наявність значної маси життєздатного міокарда, який не містить контрасту у відтерміновану фазу (А). Накопичення контрасту в базальних сегментах діафрагмальної стінки більше 75 % (довга стрілка), у міжшлуночкової перегородці – менше 25 % (коротка стрілка), інші сегменти – без істотного вмісту контрасту (Б).

сегментах міжшлуночкової перегородки – до 25 %, в інших сегментах ділянок відтерміновано-го контрастування не виявлено (рис. 6). МРВ – ФВ ЛШ 18 %. Виконано стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії, досягнуто прохідності судини (TIMI-3). Через

3 міс – позитивна динаміка клінічного стану пацієнта (СН II ФК, працює). Ехокардіографія – ФВ ЛШ 40 % (за методом Сімпсона, рис. 7). Гіпокінез задньодіафрагмальної стінки ЛШ, інші сегменти (передня стінка, міжшлуночкова перегородка) – нормокінез. Отже, сегменти, які мали

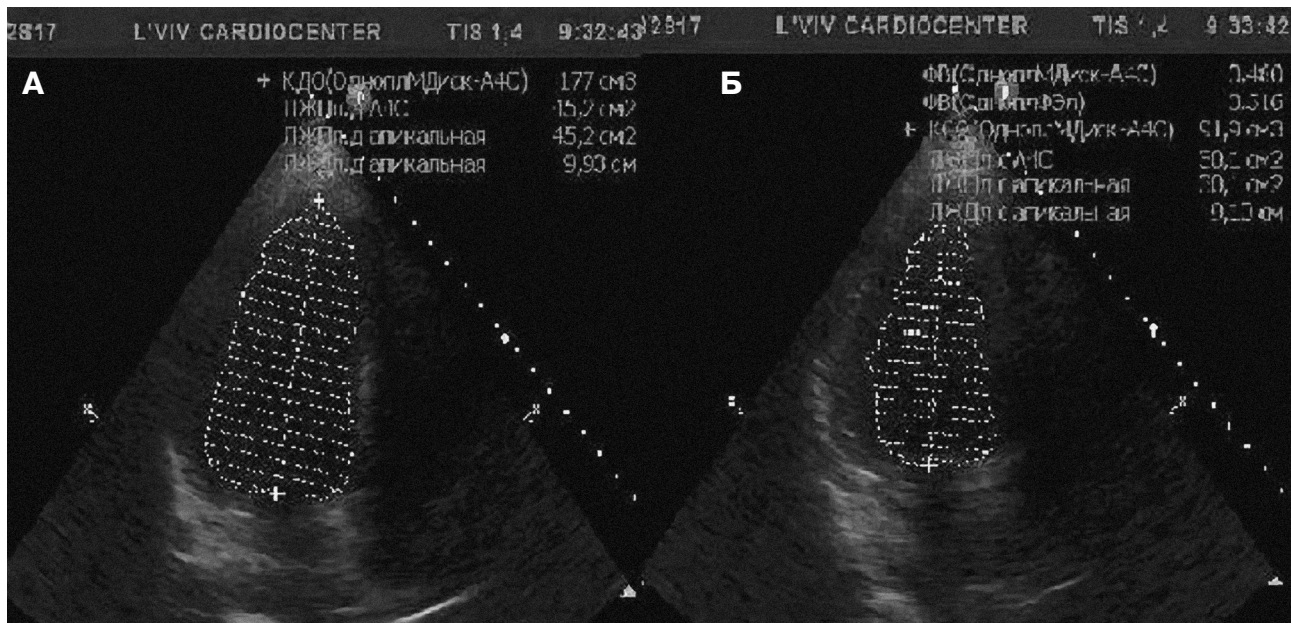


Рис. 7. Визначення ФВ ЛШ за допомогою ехокардіографії за методом Сімпсона через 3 міс після стентування у діастолу (А) і систолу (Б). Поліпшення загальної та сегментарної скоротливості після стентування передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії: ФВ ЛШ > 40 %.

високий ступінь відтермінованого контрастування, не відновили скоротливість, сегменти, які не містили контрасту, відновили скоротливість повністю.

Висновки

1. Магнітно-резонансну візуалізацію серця з контрастуванням доцільно застосовувати як метод диференціації ішемічного та неішемічного ураження міокарда лівого шлуночка.

2. Сегменти зі ступенем накопичення контрасту менше 50 % можна вважати життєздатними, сегменти зі ступенем накопичення контрасту більше 75 % – нежиттєздатними. Для оцінки сегментів зі ступенем контрастування від 51 до 75 % потрібні додаткові методи оцінки життєздатності (визначення контрактильного резерву).

3. Ступінь накопичення контрасту до 50 % товщини сегмента лівого шлуночка, визначений за допомогою магнітно-резонансної візуалізації із відтермінованим контрастуванням, є чутливим і специфічним критерієм життєздатності міокарда лівого шлуночка у пацієнтів з ішемічною кардіоміопатією.

Література

- Іванів Ю.А. Оцінка життєздатності міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом // Серцева недостатність.– 2009.– № 1.– С. 8–11.
- Коваленко В.М., Сичов О.С., Іванів Ю.А. та ін. Кількісна ехокардіографічна оцінка порожнин серця Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської громадської організації «Асоціація фахівців з ехокардіографії».– К., 2013.
- Тодуров Б.М., Жаринов О.И., Строганова Н.П. и др. Оценка жизнеспособности миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и систолической дисфункцией левого желудочка // Укр. кардіол. журнал.– 2012.– № 2.– С. 68–73.
- Федьків С.В. Магнітно-резонансна томографія як сучасний метод візуалізації в кардіології // Серцева недостатність.– 2013.– № 2.– С. 5–13.
- Allman K.C., Shaw L.J., Hachamovitch R., Udelson J.E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2002.– Vol. 39.– P. 1151–1158.
- Baer F.M., Voth E., Schneider C.A. et al. Comparison of low-dose dobutamine gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease. A functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability // Circulation.– 1995.– Vol. 91.– P. 1006–1015.
- Bax J.J., van der Wall E.E., Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation // Heart.– 2004.– Vol. 90 (Suppl. V).– P. 26–33.
- Bax J.J., Wijns W., Cornel J.H. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: comparison of pooled data // J. Amer. Coll. Cardiology.– 1997.– Vol. 30.– P. 1451–1460.
- Beanlands R.S., Chow B.J., Dick A. CCS/CAR/CANM/CNCS/CanSCMR joint position statement on advanced noninvasive cardiac imaging using positron emission tomography, magnetic resonance imaging and multidetector computed tomographic angiography in the diagnosis and evaluation of ischemic heart disease – executive summary // Can. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 23.– P. 107–119.
- Beek A.M., Kuhl H.P., Bondarenko O. et al. Delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging for the prediction of regional functional improvement after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 42.– P. 895–901.
- Bonow R.O., Maurer G., Lee Kerry L., Holly T.A. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 364.– P. 1617–1625.
- Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V. et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association // Circulation.– 2002.– Vol. 105.– P. 539–542.
- Chua T. Myocardial viability: strengthening the evidence base // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imag.– 2008.– Vol. 5.– P. 2035–2037.
- Hasdai D., Topol E.J., Kilaru R. et al. Frequency, patient characteristics, and outcomes of mild-to-moderate heart failure complicating ST-segment elevation acute myocardial infarction: lessons from 4 international fibrinolytic therapy trials // Am. Heart J. – 2003.– Vol. 145.– P. 73–79.
- Kaandorp T.A., Lamb H.J., van der Wall E.E. et al. Cardiovascular MR to assess myocardial viability in chronic ischemic LV dysfunction // Heart.– 2005.– Vol. 91.– P. 1359–1365.
- Kim R.J., Wu E., Rafael A. et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction // New Engl. J. Med.– 2000.– Vol. 343.– P. 1445–1453.
- Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al., Members of the Chamber Quantification Writing Group. Recommendations for Chamber Quantification: a Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
- Pegg T.J., Selvanayagam J.B., Jennifer J. et al. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularization, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance // J. Cardiovasc. Magn. Reson.– 2010.– Vol. 12.– P. 56.
- Selvanayagam B., Kardos A., Francis J. et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization // Circulation.– 2004.– Vol. 110.– P. 1535–1541.

Надійшла 21.11.2014 р.

Оценка жизнеспособности миокарда способом магнитно-резонансной визуализации в прогнозировании эффективности реваскуляризации при ишемической кардиомиопатии

Н.Д. Орышчин

Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

Цель работы – определить прогностическую ценность степени накопления контраста в сегменте миокарда как критерия оценки жизнеспособности миокарда для восстановления функции сегментов левого желудочка после реваскуляризации у пациентов с ишемической кардиомиопатией.

Материал и методы. Обследовали 40 пациентов с систолической сердечной недостаточностью, всем пациентам провели магнитно-резонансную визуализацию (МРВ) сердца с отсроченным контрастированием гадолинием. У всех больных определяли степень сегментарного накопления контраста. У 12 пациентов выполнена реваскуляризация, у них эхокардиографически оценивали сегментарную и глобальную сократительную способность до и через 3–6 мес после реваскуляризации. Сравнивали степень функционального восстановления сегментов со степенью сегментарного накопления контраста.

Результаты. Сегменты с низким содержанием контраста (1–25 %) после реваскуляризации восстанавливали сократительную способность в 70 % случаев, сегменты с 26–50 % содержанием контраста – в 50 % случаев, при содержании контраста больше 75 % – в 2,7 % случаев. Чувствительность показателя степени накопления контраста меньше 50 % в прогнозировании функционального восстановления сегмента – 70,8 %, специфичность – 84,9 %.

Выводы. Вероятность функционального восстановления сегментов со степенью контрастирования меньше 50 % высокая, сегменты со степенью контрастирования больше 75 % можно считать нежизнеспособными. МРВ сердца с отсроченным контрастированием – чувствительный и специфичный метод прогнозирования функционального восстановления миокарда после реваскуляризации.

Ключевые слова: магнитно-резонансная визуализация сердца, отсроченное контрастирование, степень накопления контраста в сегменте, жизнеспособность, эхокардиография, ишемическая кардиомиопатия.

Assessment of the myocardial viability by magnetic resonance imaging for prediction of functional recovery after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy

N.D. Oryshchyn

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The aim – to assess the prognostic value of MRI-derived segmental late hyperenhancement extent as a predictor of the functional recovery of myocardial segments after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy.

Material and methods. We enrolled 40 patients with heart failure due to the systolic dysfunction and performed cardiac MRI with late gadolinium enhancement. Segmental extent of hyperenhancement was calculated in all patients. Revascularization was performed in 12 patients. We assessed segmental contractility before and 3–6 month after revascularization and compared the degree of functional improvement of the segment with different extent of hyperenhancement.

Results. Segments with low extent of hyperenhancement (1–25 %) improved systolic function in 70 %, segments with extent of hyperenhancement up to 50 % – in 50 %, segments with hyperenhancement 75 % and more – in 2.7 %. Based on echocardiographic segmental functional recovery 3–6 months after revascularization, we calculated the prognostic value of the late hyperenhancement extent that might be used to distinguish between viable and nonviable segments. The sensitivity of the segmental late hyperenhancement extent in prediction of segmental functional recovery was 70.8 %, the specificity – 84.9 % with cut-off 50 %.

Conclusions. Likelihood of the systolic function improvement in segments with low extent of late hyperenhancement (0–50 %) is high. Segments with high extent of late hyperenhancement (> 75 %) could be considered as non-viable. Cardiac MRI with late gadolinium enhancement is a sensitive and specific method of prediction of functional recovery after revascularization.

Key words: cardiac magnetic resonance imaging, late hyperenhancement, segmental extent of hyperenhancement, viability, echocardiography, ischemic cardiomyopathy.

УДК 616.12-008.331.1-008.9+616.153.454+616.153.915

Лептинорезистентність, стан вуглеводного та ліпідного обмінів у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом

О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** лептин, рецептори до лептину, глюкоза, інсулін, ліпіди, метаболічний синдром, гіпертонічна хвороба

Протягом останніх років метаболічний синдром (МС) привертає значну увагу кардіологів, терапевтів, ендокринологів та сімейних лікарів, що обумовлено його значним поширенням у популяції. З іншого боку, він сприяє виникненню атеросклерозу, цукрового діабету 2-го типу, що призводить до підвищеної смертності в популяції [2–4, 7, 9]. Важливу роль у розвитку та прогресуванні метаболічних розладів відіграє жирова тканина [1, 10–12]. Жирові клітини секретують низку біологічно активних протеїнів (адипоцитокінів). З огляду на це жирову тканину розглядають як самостійний ендокринний орган [1, 6, 8, 10, 14].

Адипоцитокіни відіграють певну роль у регуляції функції підшлункової залози, метаболізму глюкози й жирів та модуляції чутливості тканин до інсуліну, а порушення їх балансу може лежати в основі формування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, що найбільш виражено при ожирінні [5]. Інсулінорезистентність (ІР), яка виникає в результаті ожиріння, є сполучною ланкою між ожирінням, порушенням толерантності до глюкози, артеріальною гіпертензією і дисліпідемією. Один із адипоцитокінів, лептин, – це гормон, який продукується жировими клітинами і циркулює в крові у вільній та зв'язаній формах. Дія лептину заснована на активації специфічного лептинового рецептора, який представлений довгою та численними короткими ізоформами. Рівень лептину в крові корелює з масою жирової

тканини. Однак на сьогодні механізми формування резистентності до лептину не до кінця з'ясовані, є окремі дані про те, що в її основі може лежати блокада рецепторів або дефекти переносу цього цитокіну через гематоенцефалічний бар'єр.

Як і більшість цитокінів, лептин не лише взаємодіє з гіпоталамічними структурами мозку, а й виявляє функціональну плейотропність, зв'язуючись із Ob-рецепторами в інших тканинах. Так, він бере участь у регуляції таких функцій організму, як репродукція, ангиогенез, гемопоез та імунореактивність. Деякі дослідники стверджують, що цей цитокін може пригнічувати як базальну, так і глюкозостимульовану секрецію інсуліну через дію на АТФ-чутливі калієві канали. Крім цього, показано, що специфічною мішенню для лептину є важливий компонент секреції інсуліну – фосфоліпаза С/протеїназа С. Цей ефект лептину на інсулінову секрецію, пов'язану з активацією фосфоліпази С, дозозалежний і швидко реалізується. До того ж, отримано повідомлення, що лептин у фізіологічній концентрації пригнічує другу фазу інсулінової секреції та супресує експресію мРНК препроінсуліну. Ці ефекти лептину оцінюють як один із виявів інгібіторної дії жирової тканини для уникнення надмірної стимуляції експресії препроінсулінового гена у відповідь на інкретини та глюкозу для запобігання розвитку гіперінсулінемії. Певна роль лептину в регуляції вуглеводного та жироро-

Кулик Оксана Юріївна, мол. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: okul@mail.ru

вого обмінів пов'язана з його дією на гепатоцити. Це призводить до стимуляції процесів глікогенезу та глікогенолізу, що супроводжується підвищенням екскреції глюкози печінкою. Інсулінсенсibiliзувальна дія лептину виявляється повною мірою завдяки його своєрідній дії на метаболізм глюкози у скелетних м'язах, що відіграють найважливішу роль у реалізації активності інсуліну і в патогенезі ІР при ожирінні та ЦД 2-го типу [6, 15]. У деяких дослідженнях продемонстрували взаємозв'язок між рівнями лептину, розчинного рецептора до лептину (sOB-R) з ІР та ліпідним профілем [16, 19, 20]. Отримані дані дозволили припустити, що рівень sOB-R негативно корелює з виявами ІР та вмістом лептину в сироватці крові й позитивно корелює з концентрацією холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) і рівнем адипонектину, незалежно від віку, статі, індексу маси тіла в досліджуваній популяції [13, 17, 18]. У багатьох дослідженнях продемонстровано залежність виявів ІР від показника рецепторів до лептину. У хворих на ІР менше ніж 50 % лептину циркулює у зв'язаному з рецепторами стані, тоді як у пацієнтів без ІР його частка становить близько 80 %. Деякі дослідники вважають, що низький рівень розчинного рецептора лептину і низька частка зв'язаного лептину є маркерами лептинорезистентності, незалежно пов'язані з ІР й абдомінальним ожирінням і можуть бути додатковим маркером МС [20].

За останній час отримано багато відомостей про роль лептину і рецепторів sOB-R у розвитку та прогресуванні ожиріння, ІР, атерогенної дисліпідемії, але деякі питання залишаються досі відкритими, що потребує подальшого проведення досліджень у пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та МС.

Мета роботи – вивчити взаємозв'язок між лептинорезистентністю за визначенням рівнів лептину і розчинних рецепторів до лептину, з одного боку, та показниками ліпідного й вуглеводного обмінів, з другого, в пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом.

Матеріал і методи

На базі відділу дисліпідемій ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України обстежено 160 пацієнтів з ГХ II стадії та МС. У 84 хворих (43 жінки та 41 чоловік) визначали рівень рецепторів до лептину. Діагноз ГХ

встановлювали відповідно до рекомендацій Української асоціації кардіологів 2013 р. У обстежених реєстрували м'яку та помірну артеріальну гіпертензію, помірний та високий ризик. МС визначали за Консенсусом з метаболічного синдрому 2009 р. та рекомендаціями Європейського товариства кардіологів з профілактики серцево-судинних захворювань 2012 р.

Проводили загальноклінічне дослідження, вимірювали масу тіла, зріст та розраховували індекс маси тіла (ІМТ) відповідно до рекомендацій ВООЗ 1997 р. за формулою Кетле:

$$IMT = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

Дані аналізували окремо в групах жінок та чоловіків, з урахуванням статевої різниці нормативних величин. Беручи до уваги гендерні норми рівнів лептину, складено такі клінічні групи окремо для жінок та чоловіків: 1-шу групу обстежених становили пацієнти з ГХ та МС без порушень вуглеводного обміну; до 2-ї групи увійшли пацієнти з ГХ, МС та ІР без ЦД і порушень вуглеводного обміну; до 3-ї групи – пацієнти з ГХ, МС та порушеною толерантністю до глюкози (ПТГ); до 4-ї групи пацієнти з ГХ, МС та ЦД. Середній вік пацієнтів становив (47,50±2,89) року. До 1-ї групи ввійшло 11 жінок з ІМТ (27,4±1,4) кг/м² і 11 чоловіків з ІМТ (27,2±1,7) кг/м², до 2-ї групи – 12 жінок з ІМТ (28,4±1,7) кг/м² та 10 чоловіків з ІМТ (31,9±2,0) г/м², до 3-ї групи – 10 жінок з ІМТ (32,3±4,0) кг/м² та 10 чоловіків з ІМТ (34,0±2,3) кг/м², до 4-ї групи – 10 жінок з ІМТ (33,0±1,5) кг/м² і 10 чоловіків з ІМТ (35,7±0,9) кг/м². Дані аналізували з урахуванням нормативних величин ІМТ, інсуліну натще, індексу НОМА, рівнів лептину, розчинних рецепторів до лептину та їх відношення (лептин/рецептори до лептину). Референтними величинами лептину вважали: для жінок – (16,3±3,3) нг/мл, для чоловіків – (3,5±0,3) нг/мл. Для визначення рівнів лептину використовували набори ELISA (DRG, Німеччина), для визначення рівнів розчинних рецепторів до лептину – ELISA BioVendo.

Результати та їх обговорення

Аналіз рівнів лептину та рецепторів до лептину в жінок з ГХ та МС залежно від ступеня вираження порушень вуглеводного обміну продемонстрував, що найвищі рівні лептину зареєстровані в жінок 4-ї групи, до якої ввійшли пацієнтки з ГХ, МС та ЦД з найвищими значеннями ІМТ, найнижчі – в пацієнтки 1-ї групи, без пору-

Таблиця 1

Рівні лептину і розчинних рецепторів до лептину та стан ліпідного обміну в жінок з ГХ та МС

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Лептин, нг/мл	27,99±5,65	39,84±9,04	46,46±7,56	61,96±9,51*
Рецептори до лептину, нг/мл	19,14±1,94	17,50±2,58	17,32±1,91	14,44±1,60
Лептин/ рецептори до лептину	1,67±0,33	2,47±0,57	2,85±0,58	4,77±0,83*
ІМТ, кг/м ²	27,27±1,69	31,92±2,03	34,00±0,38*	35,70±0,91*
ЗХС, ммоль/л	4,82±0,10	5,54±0,13	5,68±0,30	6,34±0,40*
ТГ, ммоль/л	1,17±0,20	1,59±0,20	1,74±0,10	2,06±0,20*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,04	1,19±0,04	1,17±0,03	1,11±0,05*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,87±0,50	4,37±0,47	4,10±0,39	4,40±0,33*
Лептин/ТГ	22,8±5,2	34,1±7,8	38,4±7,3	69,6±19,5

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими у жінок 1-ї групи (P<0,01). ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди.

шень вуглеводного обміну (табл. 1). Навпаки концентрація рецепторів sOb-R була найвищою у жінок 1-ї групи і зменшувалася відповідно зі збільшенням виявів порушень вуглеводного обміну та зі збільшенням маси тіла. Таким чином, найнижчу концентрацію рецепторів sOb-R виявлено в жінок з МС та ЦД, що увійшли до 4-ї групи. У жінок цієї групи виявлено найбільший ІМТ, у жінок 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, показник ІМТ був найнижчим серед порівнюваних груп (див. табл. 1).

Зростання вмісту лептину та зниження рівнів рецепторів sOb-R асоціювалося з порушеннями ліпідного обміну. Найвищі рівні ЗХС виявлено в жінок 4-ї групи, найнижчі – у жінок 1-ї групи. У порівнюваних групах зі зростанням порушень вуглеводного обміну відзначено збільшення показників ТГ. У пацієток 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, рівень ТГ був найнижчим, а у пацієток 4-ї групи, із ЦД, – найвищим серед порівнюваних груп (див. табл. 1). За даними літератури, одним із критеріїв для визначення лептинорезистентності вважають відношення рівнів лептину до рівнів ТГ [10]. За нашими даними, цей показник зростав у пацієток паралельно зі збільшенням виявів порушень вуглеводного обміну, ліпідних порушень, рівнів лептину та зі зменшенням концентрації рецепторів sOb-R (див. табл. 1).

Основним предиктором розвитку дисліпидемії при ожирінні вважають набуту ІР. В умовах гіперінсулінемії та зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині відбувається посилення ліполізу і збільшення доставки вільних жирних кислот у печінку, що веде до збільшення продукції холестерину ліпопротеїнів низької щільності

(ХС ЛПНЩ), гіпертригліцеридемії та зниження вмісту ХС ЛПВЩ [2, 4]. В обстежуваних групах зі зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігали зниження рівня ХС ЛПВЩ, найвищі показники виявлено в пацієток 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, найнижчі – у пацієток 4-ї групи із ЦД. Рівні ХС ЛПНЩ збільшувалися відповідно зі зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ зареєстровано в жінок 4-ї групи, найнижчі – в жінок 1-ї групи (див. табл. 1).

Схожу тенденцію відзначено в групах чоловіків, у яких спостерігали обернену залежність між рівнем рецепторів sOb-R і виявами гіперлептинемії та ІР зі збереженням гендерних відмінностей. Найвищу концентрацію лептину встановлено в пацієнтів 4-ї групи, до якої увійшли чоловіки з МС та ЦД, що достовірно відрізнялося від рівнів лептину в пацієнтів 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну (табл. 2). Прогресування ознак гіперлептинемії також асоціювалося з тенденцією до зменшення рівнів рецепторів sOb-R, які були найнижчими в пацієнтів 4-ї групи, а найвищими – у пацієнтів 1-ї групи. У чоловіків 4-ї групи виявлено найбільший ІМТ, у чоловіків 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, ІМТ був найнижчим (див. табл. 2).

Зростання вмісту лептину та зниження рівнів рецепторів sOb-R асоціювалося з порушеннями ліпідного обміну. Максимальні значення ЗХС виявлені в чоловіків 4-ї групи, найнижчі – у чоловіків 1-ї групи. У порівнюваних групах зі зростанням порушень вуглеводного обміну відзначено збільшення показників ТГ. У пацієнтів 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, рівні ТГ були найнижчими, тоді як у хворих 4-ї групи, до якої

Таблиця 2

Рівні лептину і розчинних рецепторів до лептину та стан ліпідного обміну в чоловіків з ГХ та МС

Показник	Величина показника (M±m) у групах			
	1-й	2-й	3-й	4-й
Лептин, нг/мл	12,42±2,73	38,52±11,06	40,48±6,37	52,52±14,24*
Рецептори до лептину, нг/мл	20,09±4,02	16,80±2,56	16,07±1,28	15,60±1,25
Лептин/ рецептори до лептину	0,73±0,19	2,30±0,41	2,55±0,69*	3,93±1,27*
ІМТ, кг/м ²	27,27±1,69	31,92±2,03	34,00±0,38*	35,70±0,91*
ЗХС, ммоль/л	4,92±0,20	5,42±0,10	5,31±0,20	6,1±0,2*
ТГ, ммоль/л	1,25±0,10	2,3±0,7	1,57±0,10	2,25±0,40*
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,15±0,06	1,17±0,08	1,06±0,06	0,9±0,1*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,08±0,02	3,04±0,04	3,5±0,2*	3,8±0,2*
Лептин/ТГ	12,6±3,5	25,1±7,2	25,6±3,7	46,6±21,7

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими в чоловіків 1-ї групи (P<0,01).

ввійшли чоловіки із ЦД, – найвищими серед порівнюваних груп. В обстежуваних групах зі зростанням порушень вуглеводного обміну спостерігали зниження ХС ЛПВЩ, найвищі показники виявлено в пацієнтів 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, найнижчі – у пацієнтів 4-ї групи, із ЦД. Рівні ХС ЛПНЩ збільшувалися відповідно зі зростанням порушень вуглеводного обміну. Так, найвищі показники ХС ЛПНЩ зареєстровані в чоловіків 4-ї групи, найнижчі – у чоловіків 1-ї групи (див. табл. 2). Відношення рівня лептину до рівня ТГ збільшувалося в пацієнтів паралельно зі збільшенням виявів порушень вуглеводного обміну, ліпідних порушень, зростанням рівнів лептину та зменшенням концентрації рецепторів sOb-R. Відповідно цей показник був найменшим у чоловіків 1-ї групи та найбільшим у чоловіків 4-ї групи (див. табл. 2).

Проаналізовано розподіл дисліпідемій в обстежуваних групах. Так, у жінок 1-ї групи, без порушень вуглеводного обміну, гіперхолестеринемію виявлено у 36 %, гіпертригліцеридемію – у

27 % осіб. У 2-й групі, до якої увійшли пацієнтки з ГХ, МС та ІР, гіперхолестеринемію виявлено у 58 %, комбіновану дисліпідемію – у 33 % осіб. У 3-й групі пацієнток, з ГХ, МС та ПТГ, гіперхолестеринемію виявлено в 10 %, гіпертригліцеридемію – у 10 %, комбіновану дисліпідемію – в 70 % обстежених. У 4-й групі, до якої увійшли жінки з ГХ, МС та ЦД, найбільшу частку становила комбінована дисліпідемія (80 %), гіперхолестеринемію реєстрували у 20 % (рис. 1).

У 1-й групі чоловіків гіперхолестеринемію відзначено у 54 % осіб, комбіновану дисліпідемію – у 9 %. У 2-й групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та ІР, гіперхолестеринемію виявлено у 33 %, комбіновану дисліпідемію – у 55 % пацієнтів. У 3-й групі пацієнтів з ГХ, МС та ПТГ гіперхолестеринемію спостерігали у 44 %, гіпертригліцеридемію – у 11 %, комбіновану дисліпідемію – у 33 % осіб. У 4-й групі, до якої увійшли чоловіки з ГХ, МС та ЦД, гіперхолестеринемію відзначено

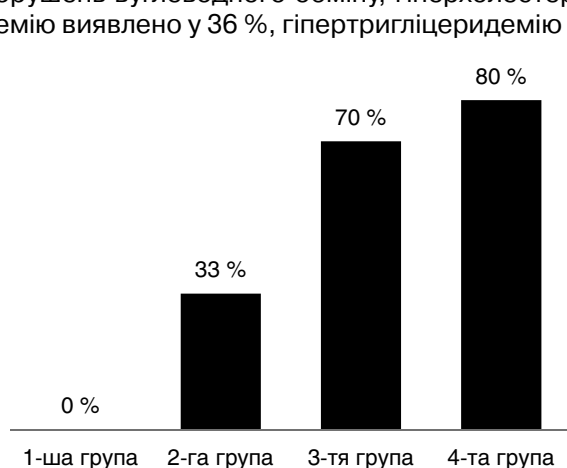


Рис. 1. Частота виявлення комбінованої дисліпідемії в групах жінок із ГХ та МС.

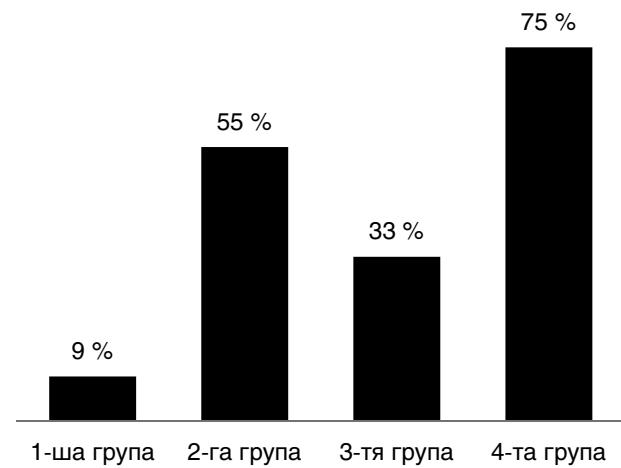


Рис. 2. Частота виявлення комбінованої дисліпідемії в чоловіків із ГХ та МС.

у 12 % осіб, найбільшу частку становила комбінована дисліпідемія – 75 % (рис. 2).

Таким чином, як у жінок, так і в чоловіків з ГХ та МС поряд з порушеннями вуглеводного обміну, що асоціювалося зі зростанням рівнів лептину, зменшенням концентрації рецепторів sOb-R, зростанням відношення лептину до розчинних рецепторів до лептину відзначено зростання порушень ліпідного обміну, що характеризувалося підвищенням рівнів ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та зменшенням концентрації ХС ЛПВЩ. У результаті кореляційного аналізу виявлено позитивний зв'язок вільного лептинового індексу з рівнями глюкози, інсуліну та індексом НОМА у групах жінок та чоловіків. Так, у групах жінок найтісніший кореляційний зв'язок встановлено між вільним лептиновим індексом та індексом НОМА ($r=0,63$; $P=0,05$). Відзначена кореляція з рівнями глюкози ($r=0,41$, $P=0,05$) та інсуліну ($r=0,60$; $P=0,05$). Схожу тенденцію спостерігали в групах чоловіків. Найбільш тісний кореляційний зв'язок реєстрували між вільним лептиновим індексом та індексом НОМА ($r=0,51$; $P=0,05$). Відзначена кореляція з рівнями глюкози ($r=0,42$; $P=0,05$) та інсуліну ($r=0,49$; $P=0,05$).

У результаті аналізу літератури виявлено низку досліджень, в яких вивчали взаємозв'язок між рівнем розчинного рецептора лептину, сироваткового лептину й адипонектину та ІР і ліпідним профілем. Так, дані, отримані японськими дослідниками, дозволили припустити, що sOb-R негативно корелює з індексом НОМА і рівнем сироваткового лептину й позитивно корелює з ХС ЛПВЩ та рівнем адипонектину [19, 20]. Схожу тенденцію спостерігаємо і в нашій роботі. За результатами іншого дослідження встановлено взаємозв'язок між рівнем лептину та вільного лептинового індексу з розвитком ІР [19]. У дослідженні, в якому вивчали вплив ІР і МС на концентрації лептину і рецепторів до лептину, встановили, що низький рівень рецепторів sOb-R і низька фракція специфічно зв'язаного лептину є маркерами лептинорезистентності, яка незалежно пов'язана з ІР і абдомінальним ожирінням та може використовуватися як додатковий компонент МС [16, 19, 20]. Отже, за даними літератури та отриманими нами результатами, відношення лептину до рецепторів sOb-R як маркер лептинорезистентності може застосовуватися для своєчасного виявлення хворих з високим серцево-судинним ризиком.

Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом, незалежно від статі, при збільшенні маси тіла та прогресуванні порушень вуглеводного обміну спостерігали поглиблення порушень ліпідного обміну за рахунок збільшення рівнів загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності, концентрації тригліцеридів та зниження рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності, що асоціюється з появою гіперлептинемії та зменшенням концентрації розчинних рецепторів до лептину, що може бути виявами лептинорезистентності.

2. У жінок з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом поглиблення порушень вуглеводного обміну асоціювалося зі збільшенням виявлення дисліпідемій. Комбіновану дисліпідемію реєстрували з найбільшою частотою (80 %) у жінок з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом та цукровим діабетом. У групах чоловіків чіткої закономірності не спостерігали, але найбільшу частоту виявлення комбінованої дисліпідемії (75 %) також відзначено у чоловіків з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом та цукровим діабетом.

3. У хворих з гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом встановлено тісний прямий кореляційний зв'язок між тяжкістю порушень вуглеводного й ліпідного обміну та відношенням рівня лептину до рівня розчинних рецепторів до лептину, найбільші значення якого виявлено в жінок ($4,77 \pm 0,83$) та чоловіків ($3,93 \pm 1,27$) з гіпертонічною хворобою, метаболічним синдромом та цукровим діабетом, найнижчі – у хворих без порушень вуглеводного обміну (відповідно $1,67 \pm 0,33$ та $0,73 \pm 0,19$). Найтісніший кореляційний зв'язок виявлено між вільним лептиновим індексом та індексом НОМА в групах жінок ($r=0,63$; $P=0,05$) та чоловіків ($r=0,51$; $P=0,05$), що дає підстави використовувати співвідношення рівнів лептину і розчинних рецепторів до лептину як маркер лептинорезистентності для більш широкого виявлення хворих з високим серцево-судинним ризиком.

Література

1. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Целиковская А.Л. Влияние лептина на регуляцию массы тела // Сердечная недостаточность. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 309–311.

2. Братусь В.В., Талаева Т.В., Шумаков В.А. Ожирение, инсулинорезистентность, метаболический синдром: фундаментальные и клинические аспекты.– К.: Четверта хвиля, 2009.– 416 с.
3. Боцюрко В.І., Костицька І.О., Бабенко І.Г. та ін. Роль лептинорезистентності у розвитку метаболічного синдрому // *Ендокринологія*.– 2006.– Т. 11, № 1.– С. 64–70.
4. Демидова Т.Ю. Ожирение и инсулинорезистентность // *Трудный пациент*.– 2006.– № 7.– С. 87–93.
5. Малиновська Т.М., Большова О.В. Метаболічний синдром у дітей та підлітків: особливості клінічного перебігу, показників вуглеводного та ліпідного обміну // *ПАГ*.– 2011.– Т. 73, № 4.– С. 172–177.
6. Малишев В.О. Дисфункція жирової тканини як вирішальний чинник розвитку цукрового діабету 2 типу// *Здоров'я України*.– 2007.– Червень.– С. 70–71.
7. Мітченко О.І., Карпачов В.В. Діагностика і лікування метаболічного синдрому, цукрового діабету, предіабету і серцево-судинних захворювань: рекомендації асоціації кардіологів України та асоціації ендокринологів України // *Серцево-судинні захворювання: рекомендації з діагностики, профілактики та лікування* / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая.– К.: Моріон, 2011.– С. 68–79.
8. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Яновська К.О. та інші. Адипокіни та їх співвідношення у хворих з метаболічним синдромом // *Укр. кардіол. журн.*– 2011.– № 6.– С. 71–78.
9. Митченко Е.И., Мамедов М.Н., Колесник Т.В. и др. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // *Укр. кардіол. журн.*– 2013.– Додаток 4.– С. 76–83.
10. Серкова В.К., Кобринчук Ю.Л., Романова В.А. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом // *Укр. кардіол. журн.*– 2011.– № 4.– С. 19–23.
11. Чубриева С.Ю., Глухов А.М., Зайчик Н.В. Жировая ткань как эндокринный орган (обзор литературы) // *Вестник Санкт-Петербургского университета*.– 2008.– Вып. 1.– С. 32–44.
12. Correia M.L., Haynes W.G. Leptin, obesity and cardiovascular disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.*– 2004.– Vol. 13 (2).– P. 215–223.
13. Danxia Yu, Zhijie Yu, Qi Sun. Effects of body fat on the associations of high-molecular-weight adiponectin, leptin and soluble leptin receptor with metabolic syndrome in chinese // *PLoS One*.– 2011.– Vol. 6 (2).– P. e16818.
14. Despres J.P., Brewer H.B. Metabolic syndrome: the dysmetabolic state of dysfunctional adipose tissue and insulin resistance // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 10 (Suppl. B).– P. 1–3.
15. Haluzik M.J., Parizkova J., Haluzik M.M. Adiponectin and its role in the obesity-induced insulin resistance and related complications // *Physiol. Res.*– 2004.– Vol. 53.– P. 123–129.
16. Kaur K., Sidhu S., Kaur G. Association between leptin and lipid profile among women // *Ann. Res. Review Biology*.– Vol. 4, Issue 5.
17. Owecki M., Nikisch E., Miczke A. Free leptin index as a marker for leptin action in diabetes and obesity: leptin and soluble leptin receptors relationship with HbA1c // *Neuro Endocrinol Lett.*– 2010.– Vol. 31 (5).– P. 679–683.
19. Qi Sun, Rob M., Oscar H. Franco. Leptin and soluble leptin receptor levels in plasma and risk of type 2 diabetes in U.S. women a prospective study// *Diabetes*.– 2010.– Vol. 59 (3).– P. 611–618.
20. Ren J. Leptin and hyperleptinemia – from friend to foe for cardiovascular function // *J. Endocrinol.*– 2004.– Vol. 181.– P. 1–10.

Надійшла 17.02.2015 р.

Лептинорезистентность, состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с гипертонической болезнью и метаболическим синдромом

Е.И. Митченко, В.Ю. Романов, О.Ю. Кулик

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

Цель работы – изучить взаимосвязь между лептинорезистентностью, определенной по уровням лептина и растворимых рецепторов к лептину, с одной стороны, и показателями липидного и углеводного обменов, с другой, у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и метаболическим синдромом (МС).

Материал и методы. Обследовано 160 пациентов с ГБ II стадии и МС. У 84 пациентов (43 женщины и 41 мужчина) определяли уровень растворимых рецепторов к лептину. Больных разделили на клинические группы в зависимости от нарушений углеводного обмена.

Результаты. У пациентов с ГБ и МС, независимо от пола, при увеличении массы тела и прогрессировании нарушений углеводного обмена наблюдали углубление нарушений липидного обмена. Выявлено, что в группах мужчин и женщин с ГБ и МС увеличение нарушений углеводного обмена ассоциировалось с увеличением частоты выявления дислипидемий.

Выводы. У больных с ГБ и МС установлена тесная прямая корреляционная связь между тяжестью нарушений углеводного и липидного обмена и отношением уровня лептина к уровню растворимых рецепторов к лептину, что может свидетельствовать о возможности использования соотношения лептина и растворимых рецепторов к лептину как маркера лептинорезистентности для более широкого выявления больных с высоким сердечно-сосудистым риском.

Ключевые слова: лептин, рецепторы к лептину, глюкоза, инсулин, липиды, метаболический синдром, гипертоническая болезнь.

Leptin resistance, carbohydrate and lipid disorders in patients with essential hypertension and metabolic syndrome

O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, O.Yu. Kulyk

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

The aim – to study the levels of leptin and soluble leptin receptor (sOB-R) depending on carbohydrate and lipid disorders in patients with essential hypertension (EH) and metabolic syndrome (MS).

Material and methods. One hundred and sixty patients with EH and MS have been included, soluble leptin receptor levels were determined in 84 of them. Four groups have been formed: 1st – patients with MS without carbohydrate disorders, 2nd – patients with MS and insulin resistance without carbohydrate disorders, 3rd – patients with MS and impaired glucose tolerance, 4th – patients with MS and diabetes mellitus (DM). The separate analysis for men and women was carried out in all groups. The following methods were used: body mass index, waist circumference, monitoring of blood pressure, echocardiography, fast levels of sOB-R, leptin, glucose, insulin, with definition of an index of HOMA.

Results. Changes of the leptin and sOB-R levels depended on carbohydrate and lipid disorders. The pts of the 4th group had higher leptin levels compared to the 1st group both in women (61.96 ± 9.51 vs 27.99 ± 5.65 ng/ml) and in men (52.52 ± 12.24 vs 12.42 ± 2.73 ng/ml). The higher FLI ratios (the ratio of leptin to the leptin receptor sOB-R) were found in women (4.77 ± 0.83) and men (3.93 ± 1.27) with EH, MS and DM compared to the groups of patients without carbohydrate metabolism disorders (1.67 ± 0.33 and 0.73 ± 0.19 , respectively). The close correlation was found between FLI and HOMA index ($r=0.63$, $p=0.05$ and $r=0.51$, $p=0.05$) in the female and male groups, accordingly.

Conclusions. Carbohydrate and lipid disorders were strongly related to the ratio of leptin and sOB-R in patients with EH and MS. FLI ratio may be used as a marker of leptin resistance in order to improve estimation of the cardiometabolic risk.

Key words: leptin, leptin receptors, glucose, insulin, lipids, metabolic syndrome, essential hypertension.

УДК 616.12-008.313+615.272

Использование метаболической терапии у больных с фибрилляцией предсердий

О.С. Сычев, Е.Н. Романова, О.В. Срибная

*ГУ «Национальный научный центр «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, кардиоверсия, метаболическая терапия

Фибрилляция предсердий (ФП) – одно из наиболее часто встречающихся нарушений ритма сердца в Украине. Этот вид аритмии наблюдают у 2,4 % трудоспособного населения Украины. ФП составляет важную экономическую проблему не только в Украине, но и в мире. В США тратится 15,7 миллиардов долларов ежегодно на лечение новых случаев ФП. Дорогостоящим является лечение неотложных состояний, связанных с ФП. Кроме того, данная аритмия занимает первое место среди всех нарушений ритма сердца по частоте госпитализации и количеству дней, проведенных в стационаре.

Особенно важное клиническое значение приобретает ФП с возрастом: так, в возрасте до 50 лет распространенность ФП в популяции составляет 0,1 %, а после 80 лет – 9 %. Смертность при ФП в 2–2,5 раза превышает таковую у больных с синусовым ритмом (СР). Клиническое значение ФП заключается в частом возникновении осложнений основного заболевания, ухудшении гемодинамических показателей работы сердца, тромбоэмболических осложнений. Так, уже в течение первого года у больных с ФП возникают сердечная недостаточность (36,7 % по сравнению с 10,4 % у пациентов без ФП), нарушения мозгового кровообращения (23,1 % по сравнению с 13,3 % у больных без ФП). Известно, что ФП является причиной почти трети всех нарушений мозгового кровообращения. У больных с ФП чаще, чем у пациентов без этого нарушения ритма, возникают боль за грудиной, сердцебиение, а также значительно снижается качество жизни.

ФП, кроме медицинской, также является серьезной социально-экономической пробле-

мой. Это связано с издержками вследствие временной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смертности.

Установлено, что суммарные затраты на ведение больных с ФП в течение года после первой госпитализации больше, чем лечение больных с СР, не считая дорогостоящих видов неотложной помощи.

В 2003 г. начато исследование The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation, в котором принимали участие 35 стран. Одной из стран-участниц была Украина, а координирующим центром – ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, отдел аритмий сердца. По предварительным данным этого исследования установлено, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) является одним из наиболее часто ассоциированных заболеваний у больных с ФП. У каждого четвертого пациента с ФП диагностирована ИБС, а у половины больных, включенных в исследование, констатирована ИБС в сочетании с гипертонической болезнью. Механизмом возникновения ФП у больных ИБС является ишемия предсердного миокарда в сочетании с гемодинамической нагрузкой на левое предсердие (ЛП). Отметим, что одной ишемии для возникновения ФП не достаточно. Чтобы достичь такого критического порога гипоксии, требуется наличие множественных критических стенозов в бассейнах огибающей артерии и правой венечной артерии. В свою очередь, пациенты с таким поражением венечных сосудов практически не бывают без инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе. Поэтому основная причина ФП на фоне ИБС – постинфарктный рубец с систолической и диастолической дисфункцией левого желудочка

Сичов Олег Сергійович, д. мед. н., проф., зав. відділу
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5

© О.С. Сичов, О.М. Романова, О.В. Срибная, 2015

(ЛЖ), митральною регургітацією і навантаженням на ЛП. Електрофізіологічною основою являються склероз, ішемія і дилатація, що приводить до електричної «мозаичності» міокарда передсердь і створює умови для формування і підтримки багатьох ге-entry, довжина яких з часом зменшується, а кількість хвиль збільшується. Таким чином, відбувається повільна трансформація від крупноволнової форми до мелковонової. ФП при ІБС виникає через кілька тижнів або місяців (реже – років) після перенесеного трансмурального ІМ, коли електричне ремоделювання «підготувало» передсердний міокард до фібриляції. Іноді пароксизми ФП виникають вперше в час найважчого ІМ і продовжуються далі. Можливий (але рідко) і такий варіант, коли у пацієнта з прогресуючою стенокардією напруження виникають пароксизми ФП. Нерідко проявлення ФП стають єдиною скагою таких хворих. Іноді стенокардія і пароксизм ФП виникають одночасно. Ініціатором цього симптомокомплексу є не ішемія, а ФП, висока частота якої приводить вторично до появи стенокардії.

Течение ФП обумовлено ступенем стенозу венозного русла, вираженістю дисфункції ЛЖ, митральною регургітацією, віком пацієнта, перенесеним кардіохірургічним втручанням. Хірургічне реваскуляризація міокарда (аортокоронарне шунтування (АКШ), стентування) може уповільнити або призупинити прогресування аритмії, але дуже рідко – викликати її регрес. Прогресування аритмії звичайно відбувається повільно і приводить до хронізації ФП лише у 5–10 % в течение 5 років. Більшість хворих мають пожиттєві пароксизми ФП. Більше того, у 10 % хворих, перенеслих АКШ, ФП виникає вперше після оперативного втручання. У 5 % хворих з ФП, перенеслих АКШ, течение аритмії погіршується після оперативного втручання.

В комплексному ліанні хворих з хронічною ІБС використовують метаболічні препарати, покращуючі ефективність утилізації кислого міокардом в умовах ішемії [6]. Еталоном серед засобів метаболічної терапії в нинішній час є триметазидин, який угнітає останній фермент ланцюгу β-окислення вільних жирних кислот, що в умовах ішемії приводить до активації анаэ-

робного окислення глюкози [9], являючогося основним джерелом утворення АТФ.

Однак незважаючи на антиішемічну ефективність триметазидину не має антиаритмічного впливу. Це обумовлює пошук нових сполучень, які поряд з цитопротекторним (антигіпоксическим) впливом сприяли б зменшенню аритмії. Одним з таких засобів можна вважати вітчизняний препарат магнієвої і калієвої солей 2,3,4,5,6-пентагідроксикапронової (глюконової) кислоти Ритмокор. Дослідження, проведені з використанням Ритмокора, показали, що включення його до комплексу ліанні пацієнтів з ІБС значно покращує течение захворювання, переносимість фізичної навантаження і ендотеліальну функцію судин [8, 16]. Позитивні результати отримані і при використанні препарату магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти у хворих з ФП. Так, показано, що його комбінація з аміодароном значно покращує ефективність медикаментозної кардіоверсії (МК) і при цьому зменшує ризик ускладнень (передупреждає патологічне удлиннение інтервала QT) [5, 16].

Рекомендації по діагностиці і ліанню ФП оновлюються частіше, ніж при іншому виді порушень ритма. Це пов'язано з появою нових антиаритмічних препаратів, створенню нових антикоагулянтів і розробкою шкал ризику тромбозів і кровотеч. Особливе місце в останніх рекомендаціях займає так звана терапія upstream.

Ціль дослідження – вивчити вплив курсової терапії препаратом магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти на ефективність відновлення синусового ритма у хворих з пароксизмом фібриляції передсердь, а також оцінити вплив даного препарату на частоту виявлення електричної нестабільності передсердь у хворих з синусовим ритмом.

Матеріал і методи

Дослідження проводилося на базі відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України. Включено 138 пацієнтів (36 жінок і 102 чоловіки) з пароксизмом ФП довільністю більше 2 сут, але менше 1 міс. Середній вік обстежених становив (68,45±9,24) років. Найбільш частими

заболеваниями, на фоне которых возникла ФП, являлись ИБС (у 138 (100 %) больных) и артериальная гипертензия (у 86 (62 %)). ИМ в анамнезе был у 98 (71 %) лиц. Диагноз сердечной недостаточности на основании критериев Нью-Йоркской ассоциации сердца (НУНА) поставлен у 100 (73 %) пациентов, сахарный диабет зарегистрирован у 47 (34 %) больных.

В исследование не включали пациентов, для которых было принято решение не восстанавливать СР по тем или иным причинам, а рассмотреть тактику контроля частоты желудочковых сокращений, больных с длительностью пароксизма ФП более 1 мес, перенесенным ИМ или острым нарушением мозгового кровообращения в последние 3 мес, нестабильной стенокардией, тяжелой сопутствующей патологией.

После тщательного анализа данных анамнеза, результатов клинического и инструментального обследования принято решение о восстановлении СР всем пациентам. Перед восстановлением ритма у больных были достигнуты целевые уровни артериального давления, нивелированы признаки сердечной недостаточности, подобрана антикоагулянтная терапия варфарином с международным нормализованным отношением от 2 до 3.

Пациенты разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, длительности пароксизма ФП и клинико-инструментальным данным (табл. 1). В 1-ю группу вошли 69 пациентов, которым применена тактика насыщения амиодароном, во 2-ю – 69 больных, которым на фоне приема амиодарона по приведенной ниже схеме назначали препарат магниевой и калиевой солей 2,3,4,5,6-пентагидроксикапроновой (глюконовой) кислоты (Ритмокор, «ФарКоС», Украина).

Схема насыщения амиодароном была следующая: 5 мг/кг (но не более 450 мг однократно) внутривенно и 600 мг per os в сутки в течение 3 сут, далее амиодарон per os 600 мг/сут в течение 7 сут. Если через 10 сут не происходила МК, то пациентам проводили электрическую кардиоверсию (ЭК). Комбинированный препарат глюконовой кислоты назначен с целью метаболической терапии с антиишемической и антиаритмической эффективностью [3, 7]. Использовали дозу по 2 капсулы 3 раза в сутки за 20 мин до еды (одна капсула содержит магния глюконата – 0,3 г и калия глюконата – 0,06 г).

Таблица 1
Клиническая характеристика обследованных пациентов с ФП

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=69)	2-й (n=69)
Возраст, годы	67,8±0,4	66,2±1,3
Давность ФП, сут	15,3±0,3	16,4±1,2
Анамнез аритмии, годы	6,1±0,3	7,1±1,0
ЛП, мм	45,1±0,3	46,8±0,7
Фракция выброса ЛЖ, %	56,8±0,5	54,5±1,4

Препарат магниевой и калиевой солей глюконовой кислоты активирует обмен глюкозы при ишемии, без блокады окисления жирных кислот в нормоксических условиях. Положительное влияние на миокард глюконовой кислоты обусловлено ее влиянием на активность пентозофосфатного шунта, который в условиях ишемии обеспечивает переключение кардиомиоцита на бескислородный путь получения энергии (гликолиз) и, таким образом, предотвращает гибель клетки. Глюконовая кислота обеспечивает переход клетки на пентозофосфатный шунт только при возникновении ишемии, а в условиях нормоксии она не нарушает нормальный метаболизм миокарда и, таким образом, не приводит к накоплению недоокисленных продуктов.

Глюконовая кислота и ее соли обладают свойством нормализовать нарушенный баланс калия и натрия в миокарде при коронарной недостаточности (повышается содержание калия и снижается содержание натрия), что обуславливает антиаритмическое действие в условиях экспериментального моделирования ишемии сердца [10].

Ионы магния, являясь естественными антагонистами ионов кальция, предупреждают избыточное поступление кальция в кардиомиоциты. Кроме того, ионы магния имеют значение для нормального генерирования и проведения электрических импульсов, в качестве кофактора они принимают участие в многочисленных биохимических реакциях, стимулируют функционирование натрий-калиевого насоса. Ионы калия подавляют эктопический автоматизм, регулируют функционирование натрий-калиевого насоса клеточных мембран. Сопутствующая терапия в обеих группах: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β-адреноблокаторы, статины. Оценивали время до восстановления СР в обеих группах больных, частоту

выявления предсердной и желудочковой экстрасистолии на фоне СР по данным холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ), толерантность к физической нагрузке (тредмил-тест).

Статистическую обработку данных проводили с использованием параметрических критериев. Рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего. Статистическую значимость различий показателей до и после лечения определяли с использованием t-критерия Стьюдента для парных выборок. Статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

СР у обследованных больных удалось восстановить в 100 % случаев: МК выполнена у 55 %, ЭК – у 45 %. При проведении анализа обследованных пациентов, у которых СР восстановлен медикаментозной терапией, оказалось, что большинство больных этой группы принимали комбинированную терапию амиодароном и препаратом магниевой и калиевой солей глюконовой кислоты (58 по сравнению с 42 %).

Оценивали также время наступления МК. У пациентов 1-й группы, принимавших монотерапию амиодароном, восстановление СР происходило на 9-е сутки ($9,0 \pm 1,3$ сут), а у больных 2-й группы – на 6-е сутки ($6,0 \pm 1,1$ сут) ($P < 0,05$).

На 3-и сутки после восстановления СР больным выполняли ХМ ЭКГ для оценки электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков (табл. 2).

Можно полагать, что антиаритмическая активность препарата магниевой и калиевой со-

Таблица 2

Показатели электрической нестабильности миокарда предсердий и желудочков у обследованных пациентов

Показатель	Величина показателя (M±SD) в группах	
	1-й (n=69)	2-й (n=69)
ЧСС средняя, в 1 мин	76,0±10,5	75,0±11,3
Суправентрикулярная экстрасистолия	583±86	310±46*
Парная суправентрикулярная экстрасистолия	46±5	21±3*
Короткие пароксизмы ФП (до 5 мин)	4±1	3±1
Желудочковая экстрасистолия	248±65	246±66
Парная желудочковая экстрасистолия	18±4	18±4

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми у пациентов 1-й группы ($P < 0,05$). То же в табл. 3.

лей глюконовой кислоты у больных ИБС, осложненной ФП, обеспечена многочисленными положительными эффектами как собственно пентагидроксикапроновой кислоты, так и солей калия и магния. В условиях гипоксии и ишемии данный препарат угнетает интенсивность свободнорадикального окисления белков и перекисного окисления липидов за счет активации супероксиддисмутазы [2]. Принципиальным отличием в механизме действия препарата является активация обмена глюкозы при ишемии без блокады окисления жирных кислот, которые в нормоксических условиях выполняют основную энергодающую роль. Таким образом, препарат магниевой и калиевой солей глюконовой кислоты выступает в роли своеобразного метаболического регулятора биохимических процессов в

Таблица 3

Сравнительная оценка показателей тредмил-теста у обследованных пациентов в зависимости от принимаемой терапии

Показатель	Величина показателя (M±m) в группах	
	1-й (n=69)	2-й (n=69)
Время нагрузки, мин	6,8±1,5	7,5±2,0*
Мощность выполненной нагрузки, MET	7,3±1,6	8,0±1,6*
	Количество пациентов	
Причина прекращения пробы		
Депрессия сегмента ST	14 (20,3 %)	10 (14,5 %)*
Боль	4 (5,8 %)	2 (2,9 %)*
Боль и депрессия сегмента ST	10 (14,5 %)	6 (8,7 %)*
Достижение 90 % максимальной пороговой нагрузки	10 (14,5 %)	22 (31,9 %)
Функциональный класс стенокардии		
I	4 (5,8 %)	16 (23,2 %)*
II	22 (31,9 %)	2 (2,9 %)*
III	2 (2,9 %)	0
IV	0	0

миокарде в зависимости от степени его обеспеченности кислородом и может применяться для улучшения метаболизма миокарда у больных ИБС с нарушениями сердечного ритма.

Метаболическая активность данного препарата определяется активацией пентозофосфатного цикла (гексозомонофосфатный шунт) – сложного ферментативного процесса прямого аэробного окисления фосфорилированной глюкозы до CO_2 и H_2O , сопровождающегося накоплением важного кофермента – восстановленного никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ · Н).

Согласно протоколу исследования на 4-е сутки после восстановления СР пациентам проводили пробу с дозированной физической нагрузкой – тредмил-тест (табл. 3).

Наблюдали достоверное увеличение времени нагрузки, а соответственно и мощности выполненной нагрузки у пациентов 2-й группы. При анализе причин прекращения пробы обращает на себя внимание большее количество больных в 1-й группе, у которых проба была прекращена в связи с развившейся депрессией сегмента ST. Во 2-й группе отмечали увеличение количества больных с более низким функциональным классом стенокардии.

Выводы

1. Добавление к базовой терапии пациентов с фибрилляцией предсердий препарата магниево-калиевой солей глюконовой кислоты увеличивает эффективность медикаментозной кардиоверсии и сокращает время наступления кардиоверсии.

2. При использовании амиодарона и препарата магниево-калиевой солей глюконовой кислоты реже выявляются при холтеровском мониторинговании электрокардиограммы признаки электрической нестабильности миокарда предсердий (количество суправентрикулярной экстрасистолии, парной) по сравнению с монотерапией амиодароном.

3. У пациентов с фибрилляцией предсердий, принимавших комбинированную терапию амиодароном и препаратом магниево-калиевой солей глюконовой кислоты, достоверно повышалась толерантность к физической нагрузке, уменьшалось количество больных с высоким функциональным классом стенокардии напряжения.

Литература

1. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Качество жизни. Медицина.– 2003.– № 2.– С. 16–24.
2. Волков В.Н., Строна В.И. Антиишемическая эффективность Ритмогора и его влияние на качество жизни у больных, перенесших инфаркт миокарда // Кровообіг та гемостаз.– 2007.– № 5.– С. 23–26.
3. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция энергетического обмена ишемизированного миокарда.– М.: Медицина, 1993.– 254 с.
4. Дзекан О.В., Осовська Н.Ю. Эффективность препарата Ритмогор у лікуванні хворих на нейроциркуляторну дистонію // Ліки України.– 2010.– № 1.– С. 30–34.
5. Дзяк Г.В., Ханюков А.А. Применение комбинированного препарата глюконовой кислоты в сочетании с амиодароном для восстановления синусового ритма при пароксизме фибрилляции предсердий // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 6.– С. 78–82.
6. Ена Л.М., Христофорова А.М., Кондратюк В.Е. Эффективность нового препарата Ритмогор у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца, осложненной желудочковой экстрасистолией // Кровообіг та гемостаз.– 2006.– № 2.– С. 89–93.
7. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування.– К., 2008.– 48 с.
8. Козловський В.О. Про взаємовідношення антиаритмічної, антигіпоксичної та мембранопротекторної активності лікарських засобів // Вісник ВДМУ.– 2003.– № 3.– С. 7–9.
9. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. и др. Эффективность и безопасность Ритмогора у пожилых больных с ишемической болезнью сердца и экстрасистолической аритмией // Кровообіг та гемостаз.– 2005.– № 3–4.– С. 171–176.
10. Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. и др. Метаболическая терапия как перспективное направление лечения пациентов с ишемической болезнью сердца // Кровообіг та гемостаз.– 2008.– № 2.– С. 5–15.
11. Липницький Т.М., Денисюк В.О., Козловський В.О. Вивчення антиаритмічної ефективності лікарських засобів при аритміях серця, спричинених активацією процесів перекисного окислення ліпідів // Буковин. мед. вісник.– 2003.– Т. 7, № 2.– С. 131–133.
12. Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца.– К.: Наук. думка, 2008.– 520 с.
13. Мороз В.М., Липницький Т.М., Козловский В.А., Бандурка Н.Н. Поиск новых методов лечения аритмий сердца: экспериментальное исследование денситонеров мембран // Рос. кардиол. журн.– 2003.– № 1.– С. 72–76.
14. Руководство по нарушениям ритма / Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицина.– М.: Гэотар-Медиа, 2010.– 416 с.
15. Христофорова А.М., Ена Л.М. Влияние комбинированной гемодинамической и метаболической терапии на упруго-вязкие свойства артерий и состояние сосудистого эндотелия у пациентов пожилого возраста с артериальной гипертензией и сопутствующей ишемической болезнью сердца // Кровообіг та гемостаз.– 2012.– № 1–2.– С. 28–33.
16. Черняга-Ройко У.П., Жарінов О.Й., Сороківський М.С. та ін. Оцінка ефективності комбінованого препарату глюконової кислоти при додатковому застосуванні з амиодароном у пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 4.– С. 40–46.
17. Школьникова М.А. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов.– М.: Медпрактика&М, 2002.– 28 с.
18. Grundy S.M. Pre-diabetes, metabolic syndrome, and cardiovascular risk // J. Am. Coll. Cardiol. – 2012.– Vol. 59 (7).– P. 635–643.

19. Grundy S.M., Cleeman C.N., Merz B. et al., for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines // *Circulation*.– 2004.– Vol. 10.– P. 227–239.
20. Hagane K., Akera T., Berlin J.R. Doxorubicin: mechanism of cardiodepressant actions in guinea pigs // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*– 1988.– Vol. 246.– P. 655–661.
21. Heart rate variability. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing and Electrophysiology. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use // *Circ.*– 1996.– Vol. 93.– P. 1043–1065.
22. Huggett R.J., Burns J., Mackintosh A.F., Mary D.A. Sympathetic neural activation in non-diabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension // *Hypertension*.– 2004.– Vol. 44 (6).– P. 847–852.
23. Lopez-Ri-aura R., Willet W. C., Rimm E. B. et al. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes in men and women // *Diabetes Care*.– 2004.– Vol. 27 (1).– P. 134–140.
24. Mustelin L., Pietilainen K.H., Rissanen A. et al. Acquired obesity and poor physical fitness impair expression of genes of mitochondrial oxidative phosphorylation in monozygotic twins discordant for obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*– 2008.– Vol. 295.– P. E148–E154.
25. Parang P., Singh B., Arora R. Metabolic modulators for chronic cardiac ischemia // *J. Card. Pharm. Therapeutics*.– 2005.– Vol. 10 (4).– P. 217–223.
26. Tropeano A.-J., Boutouyrie P., Pannier B. et al. Brachial pressure-independent reduction in carotid stiffness after long-term angiotension-converting enzyme inhibition in diabetic hypertensives // *Hypertension*.– 2006.– Vol. 10.– P. 1161–1169.

Поступила 05.02.2015 г.

Використання метаболічної терапії у хворих з фібриляцією передсердь

О.С. Сичов, О.М. Романова, О.В. Срібна

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

Мета роботи – вивчити вплив курсової терапії препаратом магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти на ефективність відновлення синусового ритму у хворих з пароксизмом фібриляції передсердь (ФП), а також оцінити вплив цього препарату на частоту виявлення електричної нестабільності передсердь у хворих із синусовим ритмом.

Матеріал і методи. Обстежено 138 пацієнтів (36 жінок і 102 чоловіків) із ФП, яким проводили відновлення синусового ритму. Залежно від схеми лікування хворих розділили на дві групи: 1-ша – 69 пацієнтів, яким застосовували тактику насичення аміодароном, 2-га – 69 пацієнтів, яким на тлі введення аміодарону призначали препарат магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти по 2 капсули тричі на добу за 20 хв до їжі.

Результати. Показано, що комбінація аміодарону та препарату магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти порівняно з монотерапією аміодароном зменшує необхідність проведення електричної кардіоверсії (42 % порівняно з 58 %) і скорочує термін відновлення синусового ритму ((6,0±1,1) доби порівняно з (9,0±1,3) доби; P<0,05). Поєднання препарату магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти з аміодароном зменшувало кількість ізольованої та парної суправентрикулярної екстрасистоїї при холтеровському моніторингу ЕКГ, порівняно з монотерапією аміодароном, що свідчить про зменшення електричної нестабільності міокарда передсердь. Введення препарату магнієвої і калієвої солей глюконової кислоти в схему лікування достовірно підвищувало толерантність до фізичного навантаження і приводило до зменшення кількості пацієнтів з високим функціональним класом стенокардії напруження.

Ключові слова: фібриляція передсердь, кардіоверсія, метаболічна терапія.

Usage of the metabolic therapy in patients with atrial fibrillation

O.S. Sychov, O.M. Romanova, O.V. Sribna

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

The aim – to study the influence of the combined drug of the gluconic acid magnesium and potassium salts on the efficiency of cardioversion in patients with atrial fibrillation (AF) paroxysm, as well as its impact on the atrial electrical instability in patients with sinus rhythm.

Material and methods. One hundred and thirty eight patients (36 women and 102 men) with AF who underwent sinus rhythm restoration were divided into two groups: the 1st – 69 patients that received load dosage of amiodarone, the 2nd – 69 patients that additionally received combined drug of the gluconic acid two capsules three times a day for 20 minutes before meals.

Results. Compared to monotherapy, addition of the metabolic agent reduced the need in electrical cardioversion (42 % vs. 58 %) and the period of the sinus rhythm restoration (6.0±1.1 versus 9.0±1.3 days; P<0.05). The combined therapy reduced the number of isolated supraventricular extrasystoles and couplets during Holter ECG monitoring, compared to monotherapy. Metabolic agent addition was associated with significant increase of exercise tolerance and reduced number of patients with higher class of angina.

Key words: atrial fibrillation, cardioversion, metabolic therapy.

УДК 616.12-008.331.1+616.12-008.313+616.831-005.8

Связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немymi инфарктами головного мозга

А.А. Бородай, С.В. Федьків, Э.С. Бородай, Т.В. Гетьман, А.В. Рыбак

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, немые инфаркты головного мозга, мульти-спиральная компьютерная томография, ушко левого предсердия

С появлением высокочувствительных техник визуализации головного мозга, таких как мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) или магнитно-резонансная визуализация (МРВ), появилось большое количество сообщений о потенциально патологических находках, в частности о бессимптомных очагах в головном мозге различных размеров и локализации [6]. Хотя они обнаруживаются повсеместно, их распространенность различна, а клиническое значение не достаточно изучено [26]. В то же время, развитие концепции немых инфарктов головного мозга (НИМ) связано с тем, что данные находки могут иметь ишемическое происхождение и могут наблюдаться как при неврологическом исследовании, так и при применении методов нейровизуализации у больных без анамнеза инсульта [28]. Тесная связь этих находок с возрастом и другими факторами риска инсульта подтверждает, что они сами по себе могут быть факторами риска, манифестацией клинически важного цереброваскулярного заболевания и иметь определенные нейропатологические последствия. Связь фибрилляции предсердий (ФП) с НИМ до сих пор является неопределенной и описана в ограниченном количестве исследований [7, 10, 13].

Цель работы – оценить связь между фибрилляцией предсердий, артериальной гипертензией и немymi инфарктами головного мозга у больных без инсульта в анамнезе.

Материал и методы

В проспективном срезом исследовании приняли участие 157 больных без инсульта в анамнезе: 124 – с неклапанной ФП и 33 – с синусовым ритмом (СР) без ФП. Возраст пациентов составил в среднем (61,0±9,9) года, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – (56,7±9,8) %, средняя сумма баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc – 2,2±1,4. Женщин было 58 (36,9 %), больных сахарным диабетом (СД) – 35 (22,3 %), больных артериальной гипертензией (АГ) – 131 (83,4 %), а офисное систолическое артериальное давление (САД) ≥ 160 мм рт. ст. регистрировали у 25 (15,9 %) лиц. У пациентов с ФП длительность анамнеза аритмии составила в среднем (3,6±4,4) года, средняя длительность эпизода – (7,0±14,4) мес, среднее значение международного нормализованного отношения (МНО) – 1,5±0,5, средний класс аритмии по шкале EHRA – 2,5±0,8. Среди больных с ФП 115 пациентам выполнена чреспищеводная эхокардиография с целью исключения признаков тромбообразования в полостях сердца перед кардиоверсией. В этой группе средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия (ССУЛП) составила (35,9±16,9) см/с, феномен спонтанного контрастирования (ФСК) 4+ (сладж) в ушке левого предсердия (УЛП) обнаружен у 12 (10,4 %) лиц, а тромб в УЛП – у 9 (7,8 %). У 22,4 % (n=30) больных наблюдали сопутствующее тре-

Таблиця 1

Сравнение некоторых показателей у больных с фибрилляцией предсердий и синусовым ритмом

Показатель	Пациенты с ФП (n=124)	Пациенты с СР (n=33)	P
Возраст, годы, M±SD	60,7±9,4	62,1±11,8	0,5
Возраст ≥ 65 лет, абс. (%)	46 (37,1 %)	15 (45,5 %)	0,4
Женский пол, абс. (%)	37 (29,8 %)	21 (63,6 %)	0,0004
САД, мм рт. ст., M±SD	133,4±17,8	142,2±19,3	0,01
САД ≥ 160 мм рт. ст., абс. (%)	16 (12,9 %)	9 (27,3 %)	0,05
ФВ ЛЖ, %, M±SD	55,5±9,9	61,4±7,6	0,002
ФВ ЛЖ < 40 %, абс. (%)	10 (8,1 %)	1 (3,1 %)	0,3
Глюкоза, ммоль/л, M±SD	6,0±1,5	5,5±0,7	0,1
Холестерин, ммоль/л, M±SD	5,3±1,2	5,0±1,0	0,2
СД, абс. (%)	30 (24,2 %)	5 (15,2 %)	0,3
КК < 90 мл/мин, абс. (%)	65 (57 %)	20 (60,6 %)	0,7
CHA ₂ DS ₂ -VASc, M±SD	2,1±1,2	2,5±1,3	0,2
CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2, абс. (%)	79 (63,7 %)	26 (78,9 %)	0,1
Поверхностные НИМ, мм, M±SD	20,0±13,6	4,8±0,3	0,01*
Базальные НИМ, мм, M±SD	6,9±3,6	5,8±2,0	0,4*
Поверхностные НИМ, абс. (%)	13 (10,5 %)	3 (9,1 %)	0,8
Базальные НИМ, абс. (%)	28 (22,6 %)	7 (21,2 %)	0,9
Поражение гемисфер, абс. (%)			
Правая	19 (46,3 %)	3 (42,9 %)	0,9
Левая	10 (24,4 %)	2 (28,6 %)	0,9
Обе	12 (29,3 %)	2 (28,6 %)	0,9
1 очаг НИМ, абс. (%)	19 (15,3 %)	3 (9,1 %)	0,16
≥ 2 очагов НИМ, абс. (%)	24 (17,7 %)	4 (12,1 %)	0,16

Примечание. * Тест Манна – Уитни; КК – клиренс креатинина.

петание предсердий. Пароксизмальная форма ФП отмечена у 14 % (n=19), персистирующая – у 105 (86 %). Немые инфаркты головного мозга (НИМ) обнаружены у 48 (30,6 %) пациентов: у 41 (33,1 %) больного с ФП и у 7 (21,2 %) – без ФП (P=0,2). Основные характеристики больных с ФП и с СР представлены в табл. 1. Группа больных с СР была сопоставима с группой ФП по основным базовым показателям: возрасту, сумме баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc, частоте выявления систолической дисфункции ЛЖ, САД ≥ 160 мм рт. ст., СД, сниженного КК (< 90 мл/мин). АГ отмечена одинаково часто в группах пациентов с ФП и СР: соответственно у 81,5 и 90,9 % (P=0,2). Всем больным выполнены клиническое, неврологическое исследование, офисное измерение артериального давления, биохимическое исследование крови, ЭКГ, 24-часовое мониторирование ЭКГ, трансторакальная эхокардиография, дуплексное сканирование сонных артерий, МСКТ головного мозга.

МСКТ без контрастирования выполнили всем больным до проведения кардиоверсии. Согласно современным представлениям под

НИМ подразумевали визуализацию (размер поражения ≥ 3 мм) или нейрпатологические доказательства инфаркта центральной нервной системы без анамнеза острой неврологической дисфункции, которая бы относилась к участку поражения [28]. НИМ разделены на большие (максимальный размер области поражения ≥ 15 мм) и небольшие (< 15 мм) [27]; поверхностные (включая инфаркты коры, семиовального центра, а также множественные поражения в поверхностных и глубоких областях мозга) и глубокие или базальные (стриато-капсулярные инфаркты в базальных ганглиях, лучистом венце, таламусе, мозжечке и мосту).

Для исключения стеноза сонных артерий ≥ 50 % всем пациентам проведено дуплексное сканирование сонных артерий. Измеряли толщину комплекса интима – медиа, а степень стеноза оценивали согласно North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [1].

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 УЛП с регистрацией в двух взаимно перпендикулярных 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 [16, 31]. Показатели трансторакальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [19]: индекс объема и диаметр левого предсердия, конечнодиастолический и конечносистолический 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 вышеперечисленных объемов полостей на площадь поверхности тела. 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 [23].

Данные представлены в качестве среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия между группами больных с НИМ и без НИМ анализировали с помощью χ^2 для дискрет-

ных переменных. Для определения связи между набором независимых переменных и НИМ выполнено нелинейное оценивание с помощью пошаговой логит-регрессии. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитаны для оценки дисперсии отношения риска [18]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Значения $P < 0,05$ рассматривали как статистически значимые.

Результаты и их обсуждение

Для определения факторов, которые бы достоверно ассоциировались с НИМ, обнаруженные очаги разделили на группы. Во-первых, выделили группу крупных, нелакунарных НИМ ≥ 15 мм. Затем согласно локализации разделили все НИМ на поверхностные (включая корковые, подкорковые и/или локализованные в полуовальном центре) и базальные (локализованные в лучистом венце, стриатопаллидуме и/или внутренней и наружной капсуле, мозжечке, таламусе и мосту).

НИМ обнаружены у 30,6 % пациентов: у 21,2 % больных без ФП и у 33,1 % – с ФП ($P=0,2$). НИМ ≥ 15 мм (средний диаметр 25,4 мм) обнаружены только у больных с ФП (у 8,1 %). Поверхностные НИМ отмечены у 10,5 % лиц с ФП и у 9,1 % больных с СР ($P=0,8$), в то же время группа поверхностных НИМ у больных с ФП достоверно ($P=0,01$) отличалась большим размером очага. Базальные НИМ также одинаково часто встречались в группах с ФП и без ФП ($P=0,9$; см. табл. 1).

Относительно поражения гемисфер и количества очагов, в общей группе больных с НИМ 70,8 % очагов обнаруживались в одной гемисфере. Из всех НИМ односторонние чаще обнаруживались справа (45,8 %) и реже слева (25 %), а 29,2 % больных имели поражения в обеих гемисферах. Причем это распределение не отличалось в группах с ФП и СР (см. табл. 1). Также в общей группе пациентов 14,0 % НИМ обнаружены в виде 1 очага, в то время как 16,6 % в виде ≥ 2 очагов.

Следует отметить, что несмотря на отсутствие острой симптоматики, при более детальном неврологическом обследовании больные с поверхностными НИМ и НИМ ≥ 15 мм часто имели неврологический дефицит, относящийся к очагу поражения.

Таблиця 2

Частота выявления некоторых клинических и лабораторных показателей у больных с НИМ различных групп в зависимости от наличия фибрилляции предсердий

Показатель	Базальные НИМ		P	Поверхностные НИМ		P	НИМ ≥ 15 мм*
	ФП	СР		ФП	СР		
Возраст ≥ 65 лет	17 (60,7 %)	3 (42,9 %)	0,4	4 (30,8 %)	1 (33,3 %)	0,9	5 (40 %)
Женский пол	12 (42,9 %)	4 (57,1 %)	0,5	4 (30,8 %)	3 (100 %)	0,03	5 (50 %)
СД	7 (25 %)	0	0,14	4 (30,8 %)	0 (0 %)	0,2	1 (10 %)
САД ≥ 160 мм рт. ст.	5 (17,9 %)	4 (57,1 %)	0,03	3 (23,1 %)	1 (33,3 %)	0,7	2 (20 %)
СНА ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	23 (82,1 %)	6 (85,7 %)	0,8	11 (84,6 %)	3 (100 %)	0,5	9 (90 %)
КК < 90 мл/мин	23 (85,2 %)	2 (28,6 %)	0,002	7 (63,6 %)	0 (0 %)	0,06	10 (100 %)
ФВ ЛЖ < 40 %	1 (3,6 %)	0 (0 %)	0,5	1 (7,7 %)	0 (0 %)	0,5	1 (10 %)

Примечание. * Только для ФП.

Основные сравнительные характеристики больных с различными типами НИМ у больных с ФП и СР суммированы в табл. 2. Относительно базальных НИМ не обнаружили достоверных различий между группами по таким показателям, как возраст ≥ 65 лет, СНА₂DS₂-VASc ≥ 2 , пол, наличие СД, ФВ ЛЖ < 40 %. В то же время у пациентов с базальными НИМ без ФП достоверно чаще регистрировали офисное САД ≥ 160 мм рт. ст. (P=0,03), а у больных с ФП и базальными НИМ достоверно чаще обнаруживали сниженный КК (< 90 мл/мин) (P=0,002). При сравнении аналогичных показателей в группе поверхностных НИМ больные без ФП достоверно отличались только по полу (P=0,03): все пациенты в данной группе – женщины.

Внутри группы пациентов с ФП были выделены два отличия. Во-первых, диаметр очага поражения был достоверно больше в группах НИМ ≥ 15 мм и поверхностных НИМ по сравнению с базальными НИМ P<0,001. Следующим отличием было достоверно более частое обнаружение ССУЛП < 30 см/с в группах НИМ ≥ 15 мм (8 (88,9 %)) и поверхностных НИМ (9 (81,8 %); P=0,03), по сравнению с группой базальных НИМ (11 (42,3 %); P=0,04).

На основании полученных основных характеристик проведено пошаговое мультивариантное нелинейное оценивание с помощью логистической регрессии для построения математической модели, которая бы включала клинические и эхокардиографические параметры для оценки независимых предикторов, НИМ различных групп у больных с ФП (табл. 3). В рамках выбранной модели продемонстрировано, что независимым предиктором НИМ ≥ 15 мм и поверхностных НИМ была ССУЛП < 30 см/с. Независимым предиктором для базальных НИМ был сниженный КК (< 90 мл/мин).

Для ответа на вопрос, может ли ФП быть независимым предиктором НИМ, проведен такой же анализ для общей группы пациентов с ФП и СР с группой всех НИМ. В рамках полученной модели основными предикторами НИМ были офисное САД ≥ 160 мм рт. ст. (P=0,02) и ФП (P=0,03) (табл. 4).

Исходя из полученных результатов, как у больных с ФП, так и без ФП достаточно часто обнаруживают НИМ. Данные вполне согласуются с другими исследованиями, посвященными этой проблеме. Так, распространенность НИМ у больных с ФП в нашем исследовании составила

Таблиця 3

Модель логистической мультивариантной регрессии для различных групп НИМ у больных с фибрилляцией предсердий

Показатель	НИМ ≥ 15 мм		Поверхностные НИМ		Базальные НИМ	
	ОШ (95 % ДИ)	P	ОШ (95 % ДИ)	P	ОШ (95 % ДИ)	P
Женский пол	3,6 (0,7 – 17)	0,09	0,9 (0,2 – 3,9)	0,9	1,2 (0,4 – 3,3)	0,7
СД	0,1 (0,01 – 1,5)	0,1	1,3 (0,3 – 5,8)	0,7	0,6 (0,2 – 2,1)	0,5
Возраст ≥ 65 лет	0,5 (0,1 – 2,8)	0,5	0,8 (0,2 – 3,5)	0,7	1,5 (0,5 – 4,6)	0,5
ФВ ЛЖ < 40 %	0,9 (0,7 – 9,7)	0,9	0,9 (0,09 – 8,8)	0,9	0,3 (0,03 – 3,1)	0,3
САД ≥ 160 мм рт. ст.	2,1 (0,3 – 16)	0,5	2,5 (0,5 – 13)	0,3	1,6 (0,4 – 6,3)	0,5
ССУЛП < 30 см/с	7,7 (1,3 – 44,6)	0,02	5,2 (1,25 – 22)	0,02	0,8 (0,3 – 2,2)	0,7
КК < 90 мл/мин	2,7 (0,4 – 17,8)	0,3	1,4 (0,3 – 5,7)	0,9	6,5 (1,7 – 24,7)	0,005

Таблица 4

Модель логистической мультивариантной регрессии для оценки независимых клинических предикторов НИМ в общей группе обследованных больных

Показатель	ОШ (95 % ДИ)	P
Женский пол	1,4 (0,6–3,2)	0,4
Возраст \geq 65 лет	1,6 (0,8–3,2)	0,2
СД	0,7 (0,3–1,7)	0,4
ФП	3,3 (1,2–9,9)	0,03
САД \geq 160 мм рт. ст.	3,5 (1,1–10,0)	0,02
ФВ ЛЖ < 40 %	0,4 (0,07–2,00)	0,25
КК < 90 мл/мин	1,6 (0,6–3,9)	0,3

33,1 %, практически такой же показатель, как и полученный в популяционных МСКТ-исследованиях [7, 10] и МРВ-исследовании [6]. В небольшой группе без ФП НИМ обнаружены в 21,2 % случаев, что также согласуется с данными, полученными по результатам аутопсий в Японии (18 %), и результатами Cardiovascular Health Study (28 %) [26, 29].

Поиск предикторов НИМ проводили в различных исследованиях. Полученные нами данные у больных с ФП позволили выделить две группы НИМ (поверхностные и \geq 15 мм), которые ассоциировались с низкой ССУЛП (< 30 см/с).

Эти результаты согласуются с гипотезой, что микроэмболы из сердца или атеросклеротических бляшек в крупных артериях могут распространяться преимущественно к кортикальным и субкортикальным областям, а также к зоне наружного водораздела, которые, по сравнению с другими участками мозгового сосудистого русла, имеют более низкую перфузию и поэтому более ограниченную возможность вымывать эмболы [2, 21, 22, 25]. В рамках шкалы оценки риска нарушений мозгового кровообращения CHA₂DS₂-VASc данные эхокардиографии не учитываются в принятии решения о старте антитромботической терапии, однако низкую ССУЛП широко используют в качестве независимого предиктора развития инсульта [8]. Исследователи SPAF III рассматривают ССУЛП \leq 20 см/с в качестве фактора риска возникновения тромбоемболий [34]. Данное исследование демонстрирует, что даже менее выраженная дисфункция УЛП с низкой ССУЛП (< 30 см/с) может рассматриваться в качестве независимого фактора риска для обширных и поверхностных поражений головного мозга. Эти данные согласуются с результатами исследований S. Thambidorai и соавторов, T. Kleemann и соав-

торов, в которых чреспищеводная эхокардиография позволила значительно увеличить дополнительную ценность прогнозирования тромбоемболических осложнений по сравнению с только клиническими показателями [16, 30].

С другой стороны, по данным мультивариантного анализа, базальные НИМ у больных с ФП были достоверно ассоциированы со снижением КК < 90 мл/мин. В своем обзоре S. Vogels и соавторы продемонстрировали, что скорость клубочковой фильтрации достоверно ассоциировалась с НИМ в 9 из 12 исследований [32]. В исследовании когорты Rotterdam Study M. Ikram и соавторы также указывали на более частое обнаружение лакунарных НИМ у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации [14]. В поперечном исследовании пожилых людей M. Wada и соавторы показали, что взаимосвязь между хронической болезнью почек и лакунарными инфарктами была статистически достоверной (ОШ 1,86) и не зависела от наличия АГ и СД [33]. W. Longstreth и соавторы также доказали достоверную взаимосвязь между распространенностью НИМ в популяции и уровнем креатинина (ОШ 1,5; 95 % ДИ 1,0–2,4) [20]. Однако несмотря на достоверность взаимосвязи между наличием хронической болезни почек и НИМ, пациенты с низким КК часто страдают от многих сопутствующих заболеваний, для которых также характерна ассоциация с НИМ. Поэтому вопрос о том, что в конечном итоге приводит к НИМ – заболевание почек или степень нагрузки сопутствующими заболеваниями, остается открытым. Кроме того, в нашем исследовании, по данным унивариантного анализа, группа базальных НИМ ассоциировалась с возрастом \geq 65 лет (ОШ 3,6; 95 % ДИ 2,8–4,4; P=0,004), практически единственным доказанным демографическим предиктором НИМ по данным обзора J. Fanning и соавторов [11].

Отмеченные результаты и то, что группа базальных НИМ у больных с ФП не была ассоциирована с низкой ССУЛП, могут свидетельствовать, что небольшие базальные инфаркты у больных с ФП обусловлены стенозом или окклюзией небольших артерий или гемодинамической нестабильностью, поскольку артерии в данной области мозга имеют самое низкое перфузионное давление и ограниченное коллатеральное кровоснабжение [21].

По результатам мультивариантного анализа предикторов НИМ в общей группе при коррекции

по возрасту, полу, наличию СД, сниженной сократимости ЛЖ и сниженного КК выявили в качестве двух независимых предикторов АГ с офисным САД ≥ 160 мм рт. ст. и ФП. АГ является фактором сердечно-сосудистого риска, для которого в различных исследованиях доказана наиболее сильная связь с риском возникновения НИМ. В 14 из 15 популяционных исследований с участием более 1000 пациентов АГ была независимым фактором риска возникновения НИМ с максимальным ОШ 4,04 (95 % ДИ 2,41–6,77) [11]. При этом Т. Adachi и соавторы показали, что интракраниальные поражения, обусловленные АГ, универсальны, как при НИМ, так и при клинически явном инсульте, ассоциируются с гиперинтенсивностью белого вещества головного мозга и расширением периваскулярных пространств и связаны, прежде всего, с липогиалинозом небольших пенетрирующих артерий [3].

Несмотря на очевидную взаимосвязь с клинически явным инсультом, возможность ФП приводить к НИМ дискутируется до сих пор. Из трех популяционных исследований только в одном, The Framingham Offspring Study (n=2040), продемонстрирована взаимосвязь между ФП и НИМ (ОШ 2,16; 95 % ДИ 1,07–4,4; P=0,033). В то же время, в популяционных исследованиях The Cardiovascular Health Study (n=3647) и The Ohasama study (n=958) ФП не являлась независимым предиктором НИМ [4, 9, 26]. Несмотря на неоднозначные результаты популяционных исследований, в небольших испытаниях регулярно демонстрируют ассоциацию между ФП и НИМ. Так, в МРВ-исследовании F. Gaita и соавторов, у пациентов с ФП достоверно более часто обнаруживали НИМ по сравнению с контрольной группой P<0,01 [12]. В МРВ-исследовании А. Kobayashi и соавторы также продемонстрировали, что у больных с ФП количество и частота обнаружения НИМ в корковых / подкорковых структурах мозга были достоверно выше и при этом связаны с суммой баллов по шкале CHADS₂. В частности, при коррекции по полу и возрасту небольшие (3–5 мм) и более крупные (> 5 мм) НИМ чаще обнаруживались у больных с ФП (74,6 по сравнению с 57,7 % для небольших, и 49,3 по сравнению с 28,2 % для более крупных). Кроме того, у больных с ФП также была более выраженной гиперинтенсивность вещества мозга [17]. Кроме того, в одном крупном метаанализе (n=5317) с включением данных

МРВ и МСКТ ФП была ассоциирована с НИМ у больных без симптомного инсульта в анамнезе (ОШ 2,62; 95 % ДИ 1,8–3,8), и эта взаимосвязь не зависела от формы ФП (пароксизмальной или персистирующей) [15].

Клиническое значение. R. Pisters и соавторы рассматривали возможность выполнения МРВ головного мозга больным с суммой баллов 0–1 для выявления клинически бессимптомных инфарктов или поражений небольших артерий головного мозга и, следовательно, их реклассификации из группы низкого в группу высокого риска [24]. Однако роль НИМ в качестве фактора риска возникновения последующего симптомного инсульта у больных без явного инсульта в анамнезе противоречива. В исследовании SPINAF только стенокардия напряжения была достоверным предиктором инсульта (P=0,017), в то время как НИМ имели очень небольшое влияние (P=0,47) [10]. В то же время, в популяционных исследованиях получены другие результаты. В когортном испытании Rotterdam Scan Study среди 1077 пожилых людей наличие НИМ увеличивало риск развития инсульта более чем в 3 раза, независимо от других факторов риска [7]. В Cardiovascular Health Study с участием 3324 лиц без анамнеза инсульта показали, что у 28 % пациентов с НИМ скорректированный относительный риск возникновения инсульта увеличивался при наличии множественных (более чем одного) НИМ (относительный риск 1,9 (1,2–2,8)) [5].

Однако есть ли необходимость, например при ФП, при обнаружении крупных поверхностных очагов далее проводить стратификацию риска явного инсульта, если эти очаги соответствуют критериям кардиоэмболического поражения? Несмотря на все за и против, представляется рациональным рассмотреть начало антикоагулянтной терапии при случайном обнаружении крупных и поверхностных НИМ, которые при более детальном неврологическом исследовании достаточно часто оказываются симптомными.

Таким образом, фибрилляция предсердий и систолическое артериальное давление ≥ 160 мм рт. ст. являются не зависимыми от возраста, пола, наличия сахарного диабета, сниженной систолической функции левого желудочка (фракция выброса < 40 %) и клиренса креатинина < 90 мл/мин предикторами выявления немых инфарктов головного мозга.

Литература

1. Adachi T., Kobayashi S., Yamaguchi S. Frequency and pathogenesis of silent subcortical brain infarction in acute first-ever ischemic stroke // *Intern. Medicine.*– 2002.– Vol. 41, N 2.– P. 103–108.
2. Aono Y., Ohkubo T., Kikuya M. et al. Plasma fibrinogen, ambulatory blood pressure, and silent cerebrovascular lesions: the Ohasama study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2007.– Vol. 27.– P. 963–968.
3. Bernick C., Kuller L., Dulberg C. et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Silent MRI infarcts and the risk of future stroke: the cardiovascular health study // *Neurology.*– 2001.– Vol. 57 (7).– P. 1222–1229.
4. Brant-Zawadzki M., Fein G., Van Dyke C. et al. MR imaging of the aging brain // *Amer. J. Neuroradiol.*– 1985.– Vol. 6.– P. 675–682.
5. Brott T., Tomsick T., Feinberg W. et al. Baseline silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study // *Stroke.*– 1994.– Vol. 25.– P. 1122–1129.
6. Camm J., Kirchhof P., Lip G. 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) // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31 (19).– P. 2369–2429.
7. Das R., Seshadri S., Beiser A. et al. Prevalence and correlates of silent cerebral infarcts in the Framingham offspring study // *Stroke.*– 2008.– Vol. 39.– P. 2929–2935.
8. Ezekowitz M., James K., Davenport J. et al., for the Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. Silent cerebral infarction in patients with nonrheumatic atrial fibrillation // *Circulation.*– 1995.– Vol. 92.– P. 2178–2182.
9. Fanning J., Wong A., Fraser J. The epidemiology of silent brain infarction: a systematic review of population-based cohorts // *BMC Medicine.*– 2014.– Vol. 12.– P. 119–128.
10. 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.
11. Gaita F., Corsinovi L., Anselmino M. et al. Prevalence of Silent Cerebral Ischemia in Paroxysmal and Persistent Atrial Fibrillation and correlation with cognitive function // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 13.– P. 02550–02553.
12. Hara M., Ooie T., Yufu K. et al. Silent cortical strokes associated with atrial fibrillation // *Clin. Cardiol.*– 1995.– Vol. 18.– P. 573–574.
13. Ikram M., Vernooij M., Hofman A. et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease // *Stroke.*– 2008.– Vol. 39 (1).– P. 55–61.
14. Kalantarian S., Ay H., Gollub R., Lee H. et al. Association between atrial fibrillation and silent cerebral infarctions: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2014.– Vol. 161 (9).– P. 650–658.
15. Kleemann T., Becker T., Strauss M. et al. Prevalence and clinical impact of left atrial thrombus and dense spontaneous echo contrast in patients with atrial fibrillation and low CHADS2 score // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 10 (3).– P. 383–388.
16. Kobayashi A., Iguchi M., Shimizu S., Uchiyama S. Silent cerebral infarcts and cerebral white matter lesions in patients with nonvalvular atrial fibrillation // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*– 2012.– Vol. 21 (4).– P. 310–317.
17. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. Applied linear regression models.– 4th ed.– Chicago: Richard D. Irwin, 2004.
18. 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.
19. Longstreth W., Dulberg C., Manolio T. et al. Incidence, manifestations, and predictors of brain infarcts defined by serial cranial magnetic resonance imaging in the elderly: the Cardiovascular Health Study // *Stroke.*– 2002.– Vol. 33.– P. 2376–2382.
20. Mangla R., Kolar B., Almast J., Ekholm S. Border Zone Infarcts: Pathophysiologic and Imaging Characteristics // *Radio Graphics.*– 2011.– Vol. 31.– P. 1201–1214.
21. Mauro P., Evangelista A., Nihoyannopoulos P. et al. Recommendations for echocardiography use in the diagnosis and management of cardiac sources of embolism European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2010.– Vol. 11.– P. 461–476.
22. 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, N 2.– P. 107–133.
23. Pisters R., Olesen J., Lip G. The role of echocardiography in stroke risk assessment in patients with atrial fibrillation: is it additive or does it simply echo clinical risk factors? // *Europace.*– 2012.– Vol. 14 (1).– P. 1–2.
24. Pollanen M., Deck J. The mechanism of embolic watershed infarction: experimental studies // *Can. J. Neurol. Sci.*– 1990.– Vol. 17 (4).– P. 395–398.
25. Price T., Manolio T., Kronmal R. et al. Silent brain infarction on magnetic resonance imaging and neurological abnormalities in community-dwelling older adults: the Cardiovascular Health Study: CHS Collaborative Research Group // *Stroke.*– 1997.– Vol. 28.– P. 1158–1164.
26. 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.
27. Sacco R., Kasner S., Broderic J. et al. An Updated Definition of Stroke for the 21st Century. A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. <http://stroke.ahajournals.org/content/early/2013/05/07/STR.0b013e318296aeca>.
28. Shinkawa A., Ueda K., Kiyohara Y. et al. Silent cerebral infarction in a community-based autopsy series in Japan: the Hisayama Study // *Stroke.*– 1995.– Vol. 26.– P. 380–385.
29. Thambidorai S., Murray R., Parakh K. et al. Utility of transesophageal echocardiography in identification of thrombogenic milieu in patients with atrial fibrillation (an ACUTE ancillary study) // *Am. J. Cardiol.*– 2005.– Vol. 96.– P. 935–941.
30. 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.
31. Vogels S., Emmelot-Vonk M., Verhaar H., Koek H. The association of chronic kidney disease with brain lesions on MRI or CT: a systematic review // *Maturitas.*– 2012.– Vol. 71 (4).– P. 331–336.
32. Wada M., Nagasawa H., Iseki C. et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly // *J. Neurol. Sci.*– 2008.– Vol. 272 (1–2).– P. 36–42.
33. Yonemura K., Kimura K., Minematsu K. et al. Small centrum ovale infarcts on diffusion-weighted magnetic resonance imaging // *Stroke.*– 2002.– Vol. 33.– P. 1541–1544.
34. Zabalgoitia M., Halperin J., Pearce L. et al. Transesophageal echocardiographic correlates of clinical risk of thromboembolism in nonvalvular atrial fibrillation. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation III Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31 (7).– P. 1622–1626.

Поступила 11.01.2015 г.

Зв'язок між фібриляцією передсердь, артеріальною гіпертензією і німими інфарктами головного мозку

А.О. Бородай, С.В. Федьків, Е.С. Бородай, Т.В. Гетьман, А.В. Рибак

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

Мета – оцінити зв'язок між фібриляцією передсердь (ФП), артеріальною гіпертензією та німими інфарктами головного мозку (НІМ) у хворих без інсульту в анамнезі.

Матеріал і методи. Обстежено 157 пацієнтів без інсульту в анамнезі: 124 – з неклапанною ФП та 33 – із синусовим ритмом (СР). Усім хворим проведено клінічне, неврологічне, біохімічне дослідження, трансторакальну та черезстраховідну ехокардіографію, дуплексне сканування сонних артерій та мультиспіральну комп'ютерну томографію головного мозку.

Результати. НІМ виявлено у 48 (30,6 %) пацієнтів: у 41 (33,1 %) хворого з ФП та у 7 (21,2 %) – без ФП ($P=0,2$). НІМ ≥ 15 мм відзначено лише у групі хворих з ФП – у 10 (8,1 %) осіб. Частота виявлення поверхневих (10,5 проти 9,1 %; $P=0,8$) та базальних (22,6 проти 21,2 %; $P=0,9$) НІМ не відрізнялася у групах хворих з ФП і СР відповідно, але поверхневі ураження у хворих з ФП були достовірно більшими ($(20,0 \pm 13,6)$ проти $(4,8 \pm 0,3)$ мм; $P=0,01$). За результатами мультиваріантного аналізу ФП (відношення шансів (ВШ) 3,3; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,2–9,9; $P=0,03$) та артеріальна гіпертензія з офісним систолічним артеріальним тиском (САТ) ≥ 160 мм рт. ст. (ВШ 3,5; 95 % ДІ 1,1–10,0; $P=0,02$) були незалежними предикторами виявлення НІМ. Для хворих із ФП незалежним предиктором поверхневих НІМ та НІМ ≥ 15 мм була середня швидкість вигнання з вушка лівого передсердя < 30 см/с ($P=0,02$ для обох груп).

Висновки. НІМ часто трапляються як у хворих з ФП, так і у пацієнтів із СР. ФП та САТ ≥ 160 мм рт. ст. є предикторами виявлення НІМ, не залежними від віку ≥ 65 років, статі, наявності цукрового діабету, зниженої систолічної функції лівого шлуночка (фракція викиду < 40 %) та кліренсу креатиніну < 90 мл/хв.

Ключові слова: фібриляція передсердь, німі інфаркти головного мозку, мультиспіральна комп'ютерна томографія, вушко лівого передсердя.

Association between atrial fibrillation, arterial hypertension and silent cerebral infarctions

A.O. Borodai, S.V. Fedkiv, E.S. Borodai, T.V. Getman, A.V. Rybak

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

The aim – to evaluate association between silent cerebral infarctions (SCI), arterial hypertension and atrial fibrillation (AF) in patients without prior stroke.

Material and methods. We examined 157 patients without history of prior stroke: 124 with non-valvular AF and 33 patients with SR without history of AF. Clinical examination, laboratory tests, transesophageal, transthoracic echocardiography and brain multislice computed tomography were performed in all patients.

Results. SCIs were detected in 30.6 % ($n=48$) of patients: in 33.1 % ($n=41$) of patients with AF and in 21.2 % ($n=7$) of patients with SR, $P=0,2$. SCI ≥ 15 mm were detected only in AF group in 8.1 % ($n=10$) of cases. Superficial and basal SCIs were detected both in groups of AF and SR (10.5 vs 9.1 %, $P=0.8$ and 22.6 vs 21.2 %, $P=0.9$, correspondingly), but superficial SCIs in AF group were significantly larger (20.0 ± 13.6 vs. 4.8 ± 0.3 mm, $P=0.01$). The results of multivariate analysis showed that AF and arterial hypertension with office systolic blood pressure ≥ 160 mm Hg were independent predictors of SCI (OR 3,3; 95.% CI 1.2 – 9.9; $P=0.03$ and OR 3.5; 95 % CI 1.1–10.0; $P=0.02$). Low left atrial appendage velocity < 30 cm/s was independently associated with both SCI ≥ 15 mm ($P=0.02$) and superficial SCI ($P=0.02$) in patients with AF.

Conclusion. AF and office SBP ≥ 160 mm Hg predicted SCI independent from age, gender, diabetes, low LV ejection fraction < 40 %, and creatinine clearance < 90 ml/min.

Key words: atrial fibrillation, silent cerebral infarction, multislice computed tomography, left atrial appendage.

УДК 616.12-008.313-085.847"45=15"

Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении пятнадцати лет после кардиоверсии

Ю.В. Зинченко, Т.В. Михалева

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** трепетание предсердий, прогноз

Согласно современным рекомендациям по лечению наджелудочковых тахикардий для купирования впервые возникшего гемодинамически стабильного трепетания предсердий (ТП) применяют электрическую кардиоверсию (класс I, уровень доказательств B) и катетерную деструкцию (класс IIa, уровень доказательств B) [5]. Крупных испытаний по медикаментозному купированию ТП не выполняли, а проведенные исследования малочисленны, существенно отличались по особенностям организации и включали лиц с различными аритмиями – фибрилляцией предсердий (ФП), ТП и предсердными тахикардиями. В настоящее время не разработана и тактика проведения последующей профилактической медикаментозной терапии при впервые возникшем ТП.

В соответствии с существующими рекомендациями по лечению ФП с целью поддержания синусового ритма до начала антиаритмической терапии (ААТ) рекомендуют проводить лечение провоцирующих состояний или обратимых причин (класс I, уровень доказательств C) [6]. Длительная ААТ для профилактики рецидива после кардиоверсии не всегда необходима, эффективным может оказаться кратковременный курс. У пациентов с ФП длительностью более 3 мес часто возникают ранние рецидивы после кардиоверсии. В таких случаях лечение антиаритмическими препаратами (ААП) можно начать до кардиоверсии для уменьшения вероятности рецидива, и длительность фармакотерапии может быть небольшой (например 1 мес).

Очевидно, что механизмы возникновения ТП и ФП существенно отличаются, а значит, неодинакова и эффективность ААП для купирования и поддержания синусового ритма. Стратегия проведения профилактической ААТ при изолированном ТП определяется, в первую очередь, частотой возникновения последующих пароксизмов, как и при любой наджелудочковой тахикардии [7–9].

Данная работа является продолжением ранее проведенных исследований по изучению прогноза течения заболевания при впервые выявленном изолированном ТП [2–4].

Цель работы – изучить прогноз течения впервые возникшего трепетания предсердий неклапанного генеза на протяжении пятнадцати лет после восстановления синусового ритма.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 135 историй болезни пациентов с ТП неклапанного генеза, находившихся на лечении в отделе аритмий сердца ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» (116 (85,9 %) мужчин и 19 (14,1 %) женщин) в возрасте 18–77 лет (в среднем $55,7 \pm 1,0$ года).

Впервые возникшее ТП зафиксировано на фоне ишемической болезни сердца (ИБС) у 77 (57 %) пациентов (в том числе постинфарктного кардиосклероза – у 7 (5,2 %) и миокардиофиброза – у 58 (43 %)). Артериальную гипертензию выявили у 72 (53,3 %) пациентов, в том числе

у 4 (2,6 %) – с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Кардиохирургические вмешательства перенесли 7 (5,2 %) обследованных (аортокоронарное шунтирование (АКШ) – 2, АКШ и аневризмэктомия левого желудочка – 1, стентирование венечных артерий – 3, пластика дефекта межпредсердной перегородки – 1). Хроническую сердечную недостаточность (СН) I стадии (по классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко) диагностировали у 86 (63,7 %) обследованных, IIА стадии – у 27 (20 %). У 22 (16,3 %) пациентов не выявлено признаков СН, так как аритмия не ограничивала их при выполнении физических нагрузок.

Выявлена сопутствующая патология: сахарный диабет – у 9 (6,7 %) больных, различные заболевания щитовидной железы без нарушения ее функции – у 17 (12,6 %), хронические заболевания легких – у 32 (23,7 %).

С целью верификации нарушений проводящей системы сердца (ПСС), после успешного восстановления ритма, выполнили обследование пациентов (диагностическую чреспищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЭКС), холтеровское мониторирование электрокардиограммы, в результате которого у 6 (4,4 %) больных выявлена дисфункция синусового узла (СУ), синдром слабости СУ – у 8 (5,9 %), нарушение атриовентрикулярного (АВ) проведения функционального генеза – у 5 (3,7 %) и органического – у 3 (2,2 %) пациентов.

В исследование не включали лиц с острым миокардитом, острым коронарным синдромом, острыми воспалительными заболеваниями, в послеоперационный период, в состоянии декомпенсации при кардиальной и пульмональной патологии, а также пациентов с ФП в анамнезе.

Перед восстановлением ритма всем больным проводили лечение основного заболевания, коррекцию артериального давления, компенсацию СН в соответствии с существующими рекомендациями [5, 6].

У 3 (2,2 %) пациентов в течение 1–2 сут после возникновения пароксизма произошло спонтанное восстановление синусового ритма, всем другим восстанавливали синусовый ритм с помощью ААП. С этой целью назначали хинидин, прокаинамид, пропафенон, этацизин, амиодарон и их различные комбинации, в том числе с ААП, замедляющими АВ-проведение (β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем, дигоксин). У 57 (42,2 %) обследованных синусовый ритм вос-

становлен медикаментозно, у 62 (45,9 %) – с помощью ЧПЭКС и у 9 (6,7 %) – с применением электроимпульсной терапии.

У 4 (3 %) больных синусовый ритм восстановить не удалось, и они выписаны с постоянной формой ФП/ТП, в связи с неэффективностью ААТ, тяжестью основного заболевания, наличием значимой сопутствующей патологии или СН. Кроме того, у 2 (1,5 %) пациентов на 3-и сутки после успешного восстановления синусового ритма возникло ОНМК. Один из них (с инсультом по ишемическому типу в анамнезе) умер. Эти больные в качестве антитромботической терапии получали ацетилсалициловую кислоту.

Конечной точкой исследования являлись формирование постоянной формы ТП/ФП или смерть от любой причины.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel 2003 и Statistica. Использовали методы вариационной статистики, t-критерий Стьюдента.

Результаты и их обсуждение

К концу 15-го года наблюдения причиной смерти 8 (5,9 %) пациентов, не связанной с аритмией, были: внезапная кардиальная смерть – у 4, онкологические заболевания – у 3, насильственная смерть – у 1.

Несмотря на лечение основного заболевания и проводимую ААТ у 109 (85,8 %) больных с впервые возникшим ТП в течение 10 лет зафиксирована постоянная форма ФП/ТП: ФП – у 95 (87,2 %) и ТП – у 14 (12,8 %) (табл. 1). Постоянную форму ФП регистрировали в 6,8 раза чаще, чем ТП, что обусловлено морфофункциональными изменениями в миокарде левого предсердия на фоне кардиальной и сопутствующей патологии, артериальной гипертензии и/или СН. Основными причинами формирования постоянной формы аритмии были перенесенные ОНМК, дисфункция ПСС, сопутствующие заболевания, отказ больных от дальнейшего лечения. У большинства (31,2 %) этих пациентов синусовый ритм в течение первого года восстановить и сохранить не удалось. Через 5 лет таких больных было 60,6 %, через 10 лет – 78,7 %, а через 15 лет – 85,8 %.

Кардиохирургические вмешательства проведены 5 пациентам: стентирование венечных артерий – у 1, пластика трикуспидального кла-

Таблица 1

Динамика течения аритмии на протяжении 15 лет после восстановления синусового ритма у больных с впервые возникшим ТП неклапанного генеза

Показатель	Количество пациентов
Постоянная форма ФП/ТП	109 (85,8 %)
1–5 лет	77 (60,6 %)
6–10 лет	23 (18,1 %)
11–15 лет	9 (7,1 %)
Частые пароксизмы (1 раз и более в 3 мес)	3 (2,4 %)
Редкие пароксизмы	13 (10,2 %)
До 3 раз в год	4 (3,1 %)
До 1 раза в год	1 (0,8 %)
Реже 1 раза в год	8 (6,3 %)
Не зафиксировано ТП	2 (1,6 %)
Всего	127 (100 %)

пана – у 1, имплантация электрокардиостимулятора по поводу синдрома слабости СУ и синдрома Фредерика – у 2, имплантация кардиовертера-дефибриллятора – у 1.

По данным литературы, большинство больных с изолированным ТП не имеет органической кардиальной патологии, а основным фактором возникновения аритмии являются дисфункции ПСС. У пациентов с «вагусным» механизмом запуска тахикардии ААП с β -адреноблокирующими свойствами являются проаритмогенными, в том числе амиодарон [10]. Для профилактики аритмии амиодарон мы применяли только у больных с СН или с частыми пароксизмами ТП, при которых существуют условия для возникновения структурно-функционального и электрофизиологического ремоделирования левого предсердия. ААП отменяли при сохранении синусового ритма в течение 1 мес после восстановления синусового ритма. При возникновении повторных пароксизмов этот период могли пролонгировать на более длительный срок в зависимости от клинической ситуации, но не более 3 мес.

Увеличение частоты формирования постоянных форм аритмии доказывает неэффективность профилактической ААТ и подтверждает факт первичности в прогрессировании аритмии структурно-морфологических и электрофизиологических изменений миокарда предсердий [6, 8].

Это подтверждается результатами катетерных деструкций кавотрикуспидального перешейка, проведенных 22 (16,3 %) пациентам, из них у 19 (86,4 %) – регистрировали частые пароксизмы ТП и неэффективную ААТ. Через 1 год после оперативного лечения постоянная

форма ФП установилась у 12 (54,5 %) больных, частые пароксизмы ФП были у 3 обследованных, редкие – у 3, аритмия не зафиксирована – у 4. В течение 3 лет постоянная форма ФП сформировалась еще у 2 пациентов, в течение 5 лет – у 2, через 9 лет – у 1.

У 3 больных период наблюдения после операции составил 5 лет. В течение этого срока у них зафиксированы редкие пароксизмы ФП, которые купировали медикаментозно. Двух пациентов наблюдали только 1 год, и у одного из них также регистрировали редкие пароксизмы ФП.

Таким образом, эффективность оперативного лечения ТП составила 100 %, в то же время, у большинства больных выявлена сопутствующая ФП. Наличие артериальной гипертензии и/или СН приводит к морфологическим и электрофизиологическим изменениям миокарда левого предсердия, что способствует возникновению ФП, которая может провоцировать запуск *macro-re-entry* в правом предсердии. У больных с частыми пароксизмами ТП не всегда возможно верифицировать сопутствующую ФП. Кроме того, использование ААП I и III классов способствует трансформации ФП в ТП. Следовательно, у большинства больных с частыми пароксизмами существуют оба вида аритмии, и одна потенцирует существование другой.

Частые пароксизмы ТП регистрировали только у 3 (2,4 %) пациентов. Одного больного они беспокоили все 15 лет, для профилактики приступов применяли различные ААП и их комбинации, но значимого снижения частоты пароксизмов не наблюдали. Для восстановления синусового ритма использовали ААП, а при их неэффективности – ЧПЭКС. Периодически на ЭКГ выявляли сопутствующую ФП. От катетерного лечения больной отказался. К 16-му году наблюдения принято решение ритм не восстанавливать и сохранить ФП, для этого ТП ЧПЭКС трансформировали в ФП, но ААП не применяли.

У двух других пациентов эпизоды ТП были реже 1 раза в год. Учащение приступов отмечали через 12–14 лет. Одному из них проведена катетерная абляция, и в течение года приступов не зафиксировано.

Таким образом, исследование частоты возникновения ТП и ранее выявление сопутствующей ФП поможет лучше определить прогноз после катетерного лечения. У больных с частыми пароксизмами ТП (2 раза в месяц и чаще)

Таблиця 2

Сопоставление результатов исследований по изучению динамики течения аритмии у больных с впервые возникшим ТП неклапанного генеза при 1, 5, 10- и 15-летнем наблюдении

Показатель	Количество пациентов			
	1 год (n=216)	5 лет (n=198)	10 лет (n=146)	15 лет (n=127)
	1	2	3	4
Постоянная форма ФП/ТП	13 %	38,4 % $P_{1-2} < 0,0001$	68,5 % $P_{1-3} < 0,0001$ $P_{2-3} < 0,0001$	85,8 % $P_{1-4} < 0,0001$ $P_{2-4} < 0,0001$ $P_{3-4} = 0,001$
Частые пароксизмы (1 раз и более в 3 мес)	8,3 %	7,6 %	4,1 %	2,4 % $P_{1-4} = 0,02$ $P_{2-4} = 0,02$
Редкие пароксизмы	78,7 %	54 % $P_{1-2} < 0,0001$	27,4 % $P_{1-3} < 0,0001$ $P_{2-3} < 0,0001$	11,9 % $P_{1-4} < 0,0001$ $P_{2-4} < 0,0001$ $P_{3-4} = 0,002$
До 3 раз в год	6,5 %	7,6 %	4,1 %	
До 1 раза в год	13,9 %	6,6 % $P_{1-2} = 0,02$	5,5 % $P_{1-3} = 0,02$	3,1 % 0,8 % $P_{1-4} = 0,0001$ $P_{2-4} = 0,01$ $P_{3-4} = 0,03$
Реже 1 раза в год	–	26,8 %	15,1 % $P_{2-3} = 0,008$	6,3 % $P_{2-4} < 0,0001$ $P_{3-4} = 0,02$
Не зафиксировано ТП в течение всего периода наблюдения	58,3 %	13,1 % $P_{1-2} < 0,0001$	2,7 % $P_{1-3} < 0,0001$ $P_{2-3} = 0,001$	1,6 % $P_{1-4} < 0,0001$ $P_{2-4} = 0,0007$
Больные с синусовым ритмом, не нуждающиеся в профилактической ААТ	90,4 %	87,7 %	87 %	83,3

проведение катетерной абляции кавотрикуспидального перешейка было малоэффективным, и в течение 1 года у них устанавливалась постоянная форма ФП.

У 83,3 % больных с впервые возникшим пароксизмом ТП и сохраненным в течение 15 лет синусовым ритмом проведение противоречивой ААТ не требовалось.

Сопоставлены результаты ранее выполненных исследований по изучению динамики течения впервые возникшего ТП при 1, 5, 10- и 15-летнем наблюдении (табл. 2) [2–4]. Независимо от проводимого лечения основного и сопутствующих заболеваний, а также ААТ через 5 лет после появления аритмии больных с постоянной формой ФП/ТП было 38,4 %, через 5 лет на 30,1 % больше, а в последующие 5 лет еще больше на 17,3 %. Несмотря на достоверное увеличение с каждым пятилетием количества больных с установившейся постоянной формой аритмии, отмечается достоверное снижение частоты ее регистрации к 15-му году

наблюдения, по сравнению с 5-летним ($P=0,0001$) и 10-летним ($P=0,01$) исследованиями. Следовательно, максимальную частоту формирования постоянной формы аритмии отмечали в течение первых 10 лет после первого пароксизма. За счет этого достоверно снижается количество редких приступов аритмии с 78,7 до 11,9 % (рисунки).

К 15-му году наблюдения регистрировали также достоверное снижение частоты выявления частых пароксизмов, по сравнению с 1- и 5-летним исследованиями ($P=0,02$). В то же время, количество больных с сохраненным синусовым ритмом, нуждающихся в проведении ААТ, не увеличилось.

Следовательно, несмотря на редкую частоту возникновения аритмии при появлении очередного пароксизма ТП, его купировали или переводили в постоянную ФП. В случае раннего появления ФП после успешной кардиоверсии, также ее могли сохранить, вследствие тяжести основного или сопутствующих заболеваний.

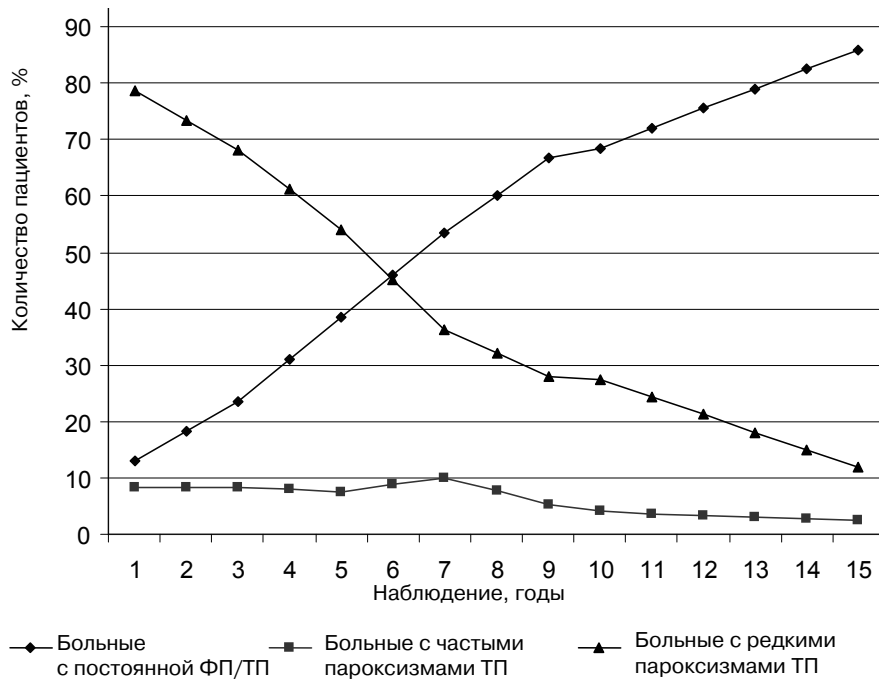


Рисунок. Динамика течения впервые возникшего типичного ТП на протяжении 15 лет наблюдения.

Таким образом, через 15 лет после возникновения первого пароксизма ТП все больные разделились на две группы:

I – больные, у которых не удалось сохранить синусовый ритм, несмотря на проводимое лечение основного заболевания и ААТ (85,8 %);

II – больные с синусовым ритмом и редкими пароксизмами ТП (11,9 %), которые не нуждались в профилактической ААТ. Следовательно, частота возникновения аритмии не могла влиять на электрофизиологическое и структурно-морфологическое ремоделирование миокарда.

По сравнению с предыдущими исследованиями практически исчезла группа больных с частыми пароксизмами (3 человека) и пациентов, у которых в течение 15 лет повторных пароксизмов ТП не зафиксировано (2 человека).

Можно заключить, что изолированное ТП относится к аритмиям с редкой частотой возникновения и не требует длительного антиаритмического лечения. Основным фактором, влияющим на течение и прогноз аритмии, является прогрессирование основного или сопутствующих заболеваний, которое обуславливает морфофункциональное и электрофизиологическое ремоделирование миокарда левого предсердия [6]. Это, в свою очередь, приводит к появлению ФП, учащению приступов ТП и, в дальнейшем, к

постоянной форме ФП. В случае установления постоянной формы ФП типичное ТП не регистрировали, в связи с доминированием micro-entry дилатированного левого предсердия над macro-entry правого предсердия. ТП могло появиться на фоне использования ААП I или III группы. В этих случаях ААТ отменяли и ЧПЭКС трансформировали ТП в ФП. У больных с частыми пароксизмами профилактическая ААТ, как правило, не была эффективна. Несмотря на выполненные таким больным катетерные абляции, у 54,5 % из них в течение года установилась постоянная форма ФП.

Поэтому больные с изолированным ТП неклапанного генеза нуждаются в раннем выявлении и лечении основного и сопутствующих заболеваний. Наиболее перспективным методом лечения изолированного ТП и оптимизации качества жизни пациента является катетерная деструкция, учитывая ее высокую эффективность при наджелудочковых тахикардиях, в основе которых лежит механизм macro-entry [1, 5].

Выводы

1. В течение 15 лет наблюдения у 85,8 % больных с впервые возникшим трепетанием предсердий неклапанного генеза зафиксирова-

на постійна форма фібриляції или трепетания предсердий, редкие пароксизмы регистрировали у 10,2 % обследованных, частые (1 раз в 3 мес и чаще) – у 2,4 %, не возникало аритмии – у 1,6 %.

2. Максимальную частоту формирования постоянной формы аритмии выявляли в течение первых 10 лет.

3. У 83,3 % больных с сохраненным в течение 15 лет синусовым ритмом проведение профилактической антиаритмической терапии не требовалось.

4. Прогноз течения трепетания предсердий и эффективность катетерного лечения определяется наличием сопутствующей фибрилляции предсердий.

Литература

1. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция. (издание второе,

исправленное и переработанное) – М.: ИД «Медпрактика-М», 2012. – 232 с.

2. Зинченко Ю.В. Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении одного года после кардиоверсии // Укр. кардіол. журн. – 2011. – № 6. – С. 23–29.

3. Зинченко Ю.В. Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении пяти лет после кардиоверсии // Укр. кардіол. журн. – 2013. – № 1. – С. 82–86.

4. Зинченко Ю.В. Течение впервые возникшего трепетания предсердий на протяжении десяти лет после кардиоверсии // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 2. – С. 45–48.

5. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aljot E.M. et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias – executive summary: a report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Supraventricular Arrhythmias) // Circulation. – 2003. – Vol. 108, N 15. – P. 1871–1909.

6. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 2369–2429.

7. Leloir P., Humphries K.H., Krahn A. et al. Prognostic differences between atrial fibrillation and atrial flutter // Amer. J. Cardiology. – 2004. – Vol. 93, N 5. – P. 647–649.

8. Waldo A.L. Atrial flutter: from mechanism to treatment. – N.Y.: Futura Pub. Co, 2001. – 64 p.

9. Waldo A.L. Inter-relationships between atrial flutter and atrial fibrillation // Pacing Clin. Electrophysiol. – 2003. – Vol. 26, N 7, pt. 2. – P. 1583–1596.

Поступила 2.04.2014 г.

Перебіг уперше виниклого тріпотіння передсердь протягом п'ятнадцяти років після кардіоверсії

Ю.В. Зінченко, Т.В. Міхалєва

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

Проведено ретроспективний аналіз 135 історій хвороби пацієнтів з уперше виниклим тріпотінням передсердь (ТП) неклапанного генезу: 116 (85,9 %) чоловіків і 19 (14,1 %) жінок віком (55,7±1,0) року. Протягом 15 років спостереження у 85,8 % хворих зафіксовано постійну форму фібриляції або тріпотіння передсердь, нечасті пароксизми реєстрували у 10,2 % обстежених, часті (1 раз на 3 міс і частіше) – у 2,4 %, не виникало аритмії – у 1,6 %. Максимальну частоту формування постійної форми аритмії виявляли протягом перших 10 років. У 83,3 % хворих зі збереженням протягом 15 років синусовим ритмом проведення профілактичної антиаритмічної терапії не було потрібне. Прогноз перебігу ТП і ефективність катетерного лікування визначається наявністю супутньої фібриляції передсердь.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, прогноз.

Clinical course of the first episode of atrial flutter during fifteen years after cardioversion

Yu.V. Zinchenko, T.V. Mikhaleva

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

We performed retrospective analysis of 135 case histories of patients with first episode of non-valvular atrial flutter (AF): 116 (85.9 %) men and 19 (14.1 %) women aged 55.7±1.0 years. Over 15 years of follow-up permanent atrial fibrillation or flutter was registered in 85.8 % of patients, rare paroxysms – in 10.2 % patients, frequent paroxysms (at least once per 3 months) – in 2.4 %, no arrhythmias – in 1.6 %. The maximum frequency of the permanent AF was registered in the first 10 years. No antiarrhythmic drug therapy was needed in 83.3 % patients with sinus rhythm preserved over 15-year period. Prognosis of AF and the effectiveness of catheter treatment is defined by the presence of concomitant atrial fibrillation.

Key words: atrial flutter, prognosis.

УДК 616.127-005.4-02:616.314.18

Взаимосвязь заболеваний пародонта с факторами риска развития ишемической болезни сердца

О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев

Украинская медицинская стоматологическая академия, Полтава

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, воспаление, воспалительные заболевания зубочелюстной системы, дислипидемия

Распространенность и смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) остаются достаточно высокими во многих европейских странах, в том числе и в Украине [1]. До настоящего времени нет общепризнанной классификации факторов риска (ФР) развития и прогрессирования ИБС, и в этой связи во всем мире ведутся многочисленные дискуссии и исследования [7]. Широко обсуждается роль такого ФР в развитии и прогрессировании ИБС, как пародонтопатогенная микрофлора на фоне сопутствующих воспалительных заболеваний ротовой полости.

В последнее время появились публикации, раскрывающие взаимосвязь между воспалительными заболеваниями ротовой полости и заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в частности ИБС и атеросклерозом. В систематическом обзоре L.L. Humphrey и соавторов (2008) показано, что заболевания периодонта являются источником хронического воспаления и выступают в качестве независимого ФР возникновения ИБС [9]. Обследование больных ИБС и пациентов, перенесших инфаркт миокарда, показывает, что около 75 % имеют заболевания ротовой полости, а частота выявления заболеваний пародонта во всех возрастных группах составляет 55–99 % [2].

Согласно современным данным, постоянно персистирующая оральная микробиота может вызывать развитие атеросклероза двумя путями: прямым – бактерии через кровоток проникают в эндотелий сосудов, вызывая эндотелиаль-

ную дисфункцию, воспаление и атеросклероз, и/или опосредованным – через стимулирование продукции медиаторов с атерогенным и провоспалительным системными эффектами [4]. В свою очередь, важно отметить, что широкое применение базисных препаратов, а также интервенционных и хирургических методов лечения ИБС до сегодняшнего дня не решило проблемы эффективного контроля стенокардии. Даже у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование или стентирование венечных артерий, симптомы ишемии в той или иной степени сохраняются, а атеросклеротический процесс прогрессирует. Поэтому необходимы дальнейший поиск и разработка профилактических и лечебных мероприятий, ориентированных не только на клинические проявления коронарной патологии, но и на ФР и механизмы, лежащие в основе развития заболевания.

Цель работы – оценить факторы риска у больных ишемической болезнью сердца и их взаимосвязь с различными воспалительными заболеваниями зубочелюстной системы.

Материал и методы

В клиническое исследование включено 63 пациента в возрасте 45–68 лет. Критериями включения в исследование были ИБС: стабильная стенокардия напряжения, сахарный диабет (СД) 2-го типа без приема инъекционных сахароснижающих препаратов, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Кайдашев Ігор Петрович, д. мед. н., проф.,
проректор з наукової роботи, зав. кафедри
36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23
Тел. +380 (532) 56-22-43. E-mail: kaidashev@yandex.ru

Критерии исключения: наличие в анамнезе инфаркта миокарда, интервенционного вмешательства, злокачественная артериальная гипертензия (АГ), хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса (ФК), системные заболевания соединительной ткани, онкологические и онкогематологические заболевания, тяжелые инфекционные заболевания, хронические воспалительные заболевания, которые требуют регулярной антибиотикотерапии, наличие в анамнезе острого нарушения мозгового кровообращения, фибрилляция предсердий.

Исследование проводили в период 2012–2014 гг. на базе Полтавской городской клинической больницы № 1 и Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования все участники подписали информированное согласие, получено одобрение комиссии по биоэтике Украинской медицинской стоматологической академии.

Диагноз ИБС подтверждали у пациентов по наличию стенокардии напряжения I–III ФК по классификации Канадской ассоциации кардиологов и явлений недостаточности кровообращения согласно классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA). Продолжительность ИБС составляла от 1 года до 10 лет.

Обследование включало сбор анамнестических и объективных данных, выявление ФР (пол, возраст, избыточная масса тела и ожирение, АГ, СД 2-го типа, воспалительные заболевания зубочелюстного аппарата, наследственная предрасположенность по ИБС, АГ, СД 2-го типа, смерть родителей от ИБС в семейном анамнезе, дислипидемия, курение), осмотр стоматолога с определением индекса Green – Vermillion, индекса кровоточивости по Мюллерману и установлением диагноза.

У пациентов регистрировали ЭКГ. Велоэргометрию (ВЭМ) проводили на велоэргометре «Велоэрготест-05» (Украина) по методике ступенчатой возрастающей нагрузки с последующим увеличением мощности каждые 3 мин под контролем ЭКГ и артериального давления. Критериями прекращения ВЭМ были общепринятые клинические или ЭКГ-признаки ишемии миокарда. Всем больным выполняли ультразвуковое исследование сосудов шеи на аппарате ULTIMA PA датчиком L5-12/40 в соответ-

ствии со стандартными протоколами в В-режиме.

Также пациентам проводили общеклинический и биохимический анализ крови с определением билирубина, АЛТ, АСТ, общего белка и креатинина. Исследовали липидный спектр: уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) при помощи наборов производства «Диакон-ДС» (Россия). Содержание холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле W.T. Friedewald: $ХС\ ЛПНП = ОХС - (ХС\ ЛПВП + ТГ / 2,22)$. Концентрацию холестерина липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли по соотношению $ТГ / 2,22$. Коэффициент атерогенности (КА) вычисляли по формуле А.М. Климова: $КА = (ОХС - ХС\ ЛПВП) / ХС\ ЛПВП$.

Для контроля углеводного обмена глюкозооксидазным методом исследовали уровни глюкозы натощак и через 1 ч после приема 75 г глюкозы (пероральный глюкозотолерантный тест – ПГТТ), рассчитывали гипергликемический коэффициент.

Наличие микроальбуминурии определяли с помощью диагностических полосок «МикроальбуФан» (Lachema, Чехия), рассчитывали соотношение альбумина и креатинина в моче.

Для определения уровня системного воспаления исследовали концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) в соответствии с протоколами производителя тест-систем (DRG, США).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 6.0 с вычислением среднего (M) и стандартной ошибки среднего (m). Использовали методы описательной статистики, сопоставление показателей в группах осуществляли методами параметрической (t-критерий Стьюдента) и непараметрической (критерий χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, тест Манна – Уитни) статистики. Взаимосвязи в группах оценивали с помощью корреляционного анализа Пирсона, Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Среди пациентов было 40 (63,5 %) мужчин и 23 (36,5 %) женщины. Клинико-демографическая характеристика больных представлена в *табл. 1*.

Таблица 1
Клиническая характеристика пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	Величина показателя (M±m)		
	Мужчины (n=40)	Женщины (n=23)	Общая группа (n=63)
Возраст, годы	53,0±0,9	55,9±1,3	54,1±0,7
Масса тела, кг	81,9±3,3	86,5±2,6	84,8±2,1
Рост, см	173,1±0,9	167,0±0,7	170,9±0,8
Окружность талии, см	103,2±2,2	99,4±2,9	101,8±1,7
Индекс массы тела, кг/м ²	29,15±0,85	30,23±1,36	29,54±0,73
САД, мм рт. ст.	139,87±2,46	141,9±2,47	137,3±1,42
ДАД, мм рт. ст.	94,55±1,26	92,60±1,93	86,60±0,77
Продолжительность ИБС	4,78±0,48	4,55±0,32	4,63±0,27
Частота выявления показателя, абс. (%)			
Стенокардия напряжения			
I ФК	20 (31,75 %)	4 (6,35 %)	24 (38,09 %)
II ФК	18 (28,57 %)	15 (23,81 %)	33 (52,38 %)
III ФК	2 (3,17 %)	4 (6,35 %)	6 (9,52 %)
Сердечная недостаточность по NYHA			
I ФК	25 (39,68 %)	19 (30,16 %)	44 (69,84 %)
II ФК	19 (30,16 %)	11 (17,46 %)	30 (47,62 %)
III ФК	6 (9,52 %)	8 (12,7 %)	14 (22,22 %)
Отягощенная наследственность			
ИБС	18 (28,57 %)	8 (12,7 %)	26 (41,3 %)
АГ	32 (50,79 %)	18 (28,57 %)	50 (79,4 %)
Ожирение	8 (12,7 %)	6 (9,52 %)	14 (22,2 %)
СД 2-го типа	10 (15,87 %)	4 (6,35 %)	14 (22,2 %)
АГ			
1-й степени	19 (30,16 %)	17 (26,98 %)	36 (57 %)
2-й степени	7 (11,11 %)	9 (14,28 %)	16 (25,39 %)
3-й степени	11 (17,46 %)	9 (14,28 %)	20 (31,74 %)
Нормальная масса тела	7 (11,11 %)	2 (3,17 %)	9 (14,28 %)
Избыточная масса тела	16 (25,4 %)	14 (22,22 %)	30 (47,62 %)
Ожирение			
1-й степени	12 (19,05 %)	3 (4,76 %)	15 (23,8 %)
2-й степени	4 (6,35 %)	2 (3,17 %)	6 (9,52 %)
3-й степени	1 (1,59 %)	2 (3,17 %)	3 (4,76 %)
СД 2-го типа	14 (22,22 %)	6 (9,52 %)	20 (31,74 %)
Воспалительные заболевания зубочелюстного аппарата			
Практически здоровые	1 (1,59 %)	2 (3,17 %)	3 (4,76 %)
Средний кариес	19 (30,16 %)	9 (14,29 %)	28 (44,44 %)
Хронический периодонтит	13 (20,63 %)	10 (15,87 %)	23 (36,51 %)
Локальный пародонтит	36 (57,14 %)	17 (26,98 %)	53 (84,13 %)
Хронический генерализованный пародонтит	–	2 (3,17 %)	2 (3,17 %)
Курение	30 (47,62 %)	1 (1,59 %)	31 (49,2 %)
Психосоциальный стресс	40 (63,49 %)	23 (36,51 %)	63 (100 %)
Малоподвижный образ жизни	2 (3,17 %)	1 (1,59 %)	3 (4,76 %)

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

Выявлены ряд ФР, предрасполагающих и способствующих развитию ИБС: немодифицируемые – пол, возраст, наследственная предрасположенность (смертность родителей от ИБС в семейном анамнезе); модифицируемые – АГ, избыточная масса тела, ожирение, нарушения углеводного обмена (гипергликемия, СД 2-го типа), воспалительные заболевания зубочелюст-

ного аппарата, курение, психосоциальный стресс, гиподинамия, дислипидемия.

На момент включения в исследование у пациентов выявлен ряд ЭКГ-феноменов (табл. 2). Частота сокращений сердца составляла 53–106 в 1 мин, в среднем (74,46±1,76) в 1 мин.

При лабораторном исследовании состояния липидного обмена гиперхолестеринемия выя-

Таблица 2
Показатели ЭКГ у пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	Частота выявления показателя
Экстрасистолия	3 (4,76 %)
Признаки гипертрофии левого желудочка	21 (33,33 %)
правого желудочка	1 (1,59 %)
Атриовентрикулярная блокада I степени	1 (1,5 %)
Неполная блокада правой ножки пучка Гиса	1 (1,5 %)
Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса	2 (3,1 %)
	Величина показателя (M±m)
Интервал PQ, с	0,16±0,01
Интервал QT, с	0,36±0,05
Частота сокращений сердца в 1 мин	74,46±1,76

вили у 55,5 % пациентов, при этом повышение уровня ХС ЛПНП наблюдали у 98,8 %, а гипертриглицеридемию – у 3,1 %. Лабораторные показатели представлены в табл. 3.

При оценке уровня системного воспаления концентрация высокочувствительного СРБ в сыворотке крови у пациентов с ИБС составила от 0,5 до 21,1 мг/л (в среднем (4,40±0,59) мг/л). Уровень высокочувствительного СРБ < 1 мг/л, соответствующий низкому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний, выявлен у 9 (14,28 %) пациентов; уровень 1–3 мг/л, соответствующий среднему риску, – у 28 (44,44 %); уровень > 3 мг/л, соответствующий высокому риску, – у 25 (39,68 %) больных.

Атеросклеротическое поражение артериальных сосудов шеи встречалось у 54 (85,7 %) пациентов. При этом поражение хотя бы одного сосуда наблюдали у 52 % больных, двух – у

Таблица 3
Данные лабораторного обследования пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	Величина показателя, M±m (минимальное – максимальное значение)	
	Норма	Пациенты с ИБС (n=63)
Эритроциты, ·10 ¹² /л	4,75±0,75 (4,0–5,5)	5,20±0,06 (4,3–6,9)*
Гемоглобин, г/л	140,00±20,00 (120–160)	155,60±2,69 (115,0–214,8)*
Цветной показатель	0,970±0,125 (0,85–1,10)	0,89±0,01 (0,75–1,05)*
Лейкоциты, ·10 ⁹ /л	6,50±2,50 (4,0–9,0)	7,03±0,22 (3,85–11,50)*
СОЭ, мм/ч	8,50±6,50 (2–15)	14,24±1,49 (3,0–57,0)*
Эозинофилы, %	2,75±2,25 (0,5–5,0)	2,28±0,18 (0–7,0)
Базофилы, %	0,50±0,50 (0–1,0)	0,11±0,04 (0–1,0)
Палочкоядерные, %	3,0±2,0 (1,0–5,0)	2,98±0,21 (1,0–9,0)
Сегментоядерные, %	59,50±12,50 (47,0–72)	55,82±0,76 (42,0–74,0)*
Лимфоциты, %	28,0±9,0 (19,0–37)	33,6±0,9 (11,0–46,0)*
Моноциты, %	6,00±4,00 (2,0–10)	5,16±0,17 (3,0–9,0)
Глюкоза крови, ммоль/л	5,15±1,25 (3,9–6,4)	6,13±0,17 (4,57–13,9)*
Глюкоза после ПГТТ, ммоль/л	< 7,8	10,20±0,42 (4,72–25,04)*
Гипергликемический коэффициент	< 1,58	1,66±0,06 (0,9–3,3)
Общий билирубин, мкмоль/л	14,5±6,5 (8–21)	12,36±0,78 (4,25–36,93)*
АЛТ, Ед/л	20±15 (5–35)	25,35±1,65 (3,5–54,1)*
АСТ, Ед/л	22,50±17,50 (5–40)	24,55±1,66 (5,25–59,33)
Общий белок, г/л	73,5±9,5 (64–83)	75,06±0,62 (63,76–87,04)
Креатинин, мкмоль/л	85±35 (50–120)	97,03±5,05 (45,05–240,54)*
Холестерин, ммоль/л	4,4±1,1 (3,3–5,5)	5,16±0,12 (3,1–7,6)*
Триглицериды, ммоль/л	1,645±0,645 (1,0–2,29)	0,69±0,04 (0,3–2,3)
ХС ЛПВП, ммоль/л	у мужчин 1,35±0,45 (0,9–1,8) у женщин 1,55±0,55 (1,0–2,1)	0,94±0,04 (0,40–1,74)
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,3	3,93±0,12 (1,90–5,83)
ХС ЛПОНП ммоль/л	0,88±0,75 (0,13–1,63)	0,30±0,02 (0,13–1,0)
Коэффициент атерогенности	2,85±0,65 (2,2–3,5)	4,99±0,28 (1,5–11,8)*
Высокочувствительный СРБ, мг/л	0,068–8,200	4,40±0,59 (0,5–21,1)
Альбумин / креатинин в моче, мг/ммоль	18,65±15,25 (3,4–33,9)	43,50±3,25 (11,10–88,89)*

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с нормой (P<0,05).

31,7 %, трех – у 4,76 %. Атеросклеротические бляшки (АБ) определены в правой общей сонной артерии (ПОСА) у 30 (47,6 %) лиц, левой общей сонной артерии (ЛОСА) – у 27 (42,8 %), двойное поражение ПОСА и ЛОСА – у 14 (22,2 %), наружной сонной артерии – у 16 (25,3 %), правой внутренней сонной артерии – у 4 (6,3 %), левой внутренней сонной артерии – у 5 (7,9 %), комбинированное поражение наружной и внутренней сонных артерий – у 6 (9,5 %). Размеры АБ были более выраженными в ПОСА и ЛОСА, в отличие от других сосудов шеи. Частота значимых стенозов артерий у больных ИБС составила 4,77 %.

У большинства (95,3 %) обследованных выявлена воспалительная патология зубочелюстного аппарата, при этом в ряде случаев наблюдали сочетанное развитие заболеваний ротовой полости (см. табл. 1).

Полученные нами данные об удельном весе ФР развития и прогрессирования ИБС представлены на рисунке. Эти результаты подтвердили положение о том, что развитие ИБС ассо-

циируется с такими ФР, как мужской пол (63,5 %), наследственный характер ИБС (41,3 %) и АГ (76 %), наличие в анамнезе АГ (57 %), избыточная масса тела и ожирение (85,7 %), СД 2-го типа (3,2–84,1 %) и воспалительные заболевания зубочелюстной системы (3,2–84,1 %), курение (49,2 %), психоэмоциональный стресс (100 %), системное воспаление, нарушение толерантности к глюкозе (49,2 %), дислипидемия и микроальбуминурия (23,8 %), и согласуются с работами других авторов [3, 8].

Корреляционный анализ некоторых из исследуемых показателей у пациентов с ИБС представлен в табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что большинство больных ИБС имеют комбинированную воспалительную патологию заболеваний зубочелюстного аппарата, при которой, возможно, происходит инфицирование АБ в сосудах. Ранее нами показано, что в тканях АБ венечных артерий методом полимеразной цепной реакции обнаруживаются основные пародонто-

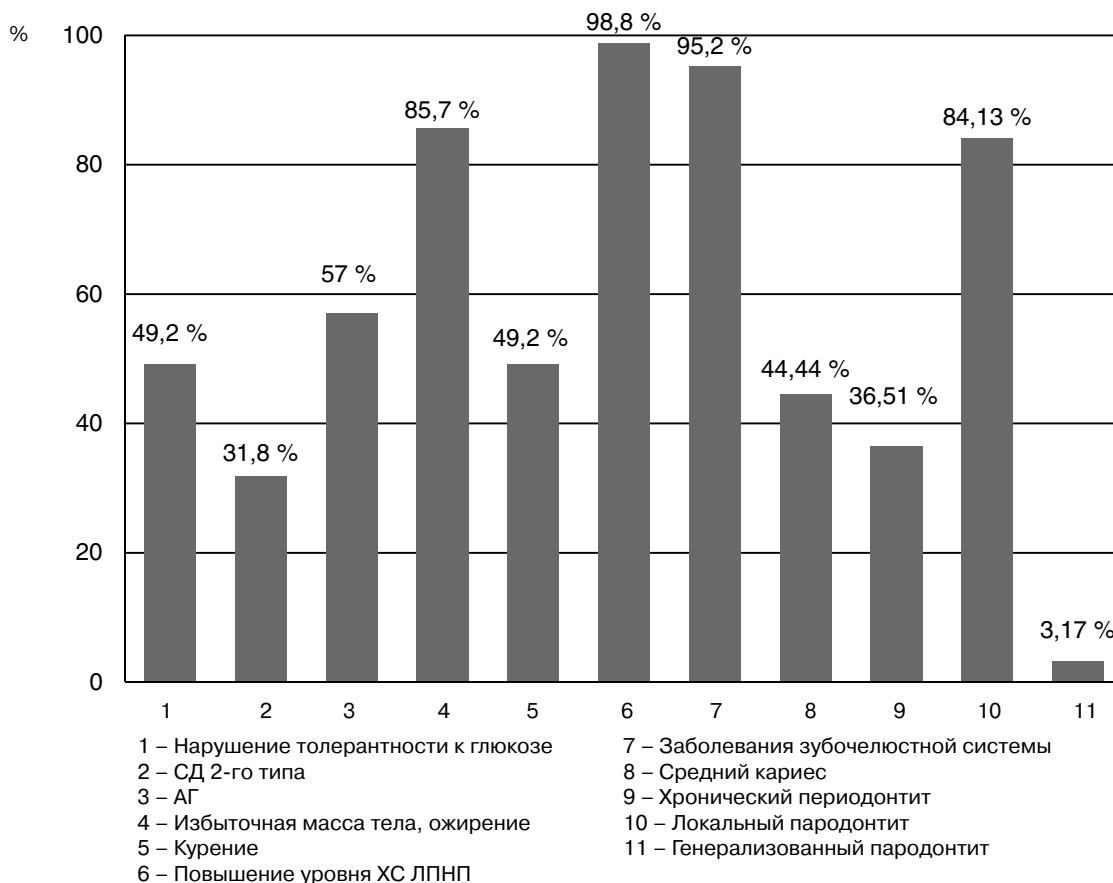


Рисунок. Удельный вес факторов риска в развитии ишемической болезни сердца.

Таблица 4

Корреляционный анализ некоторых из исследуемых показателей у пациентов с ишемической болезнью сердца

Показатель	r	P
Генерализованный пародонтит и наличие АБ в сосудах шеи	0,32	<0,05
Средний кариес и масса тела	0,26	<0,05
Средний кариес и уровень глюкозы после ПГТТ	0,34	<0,05
Средний кариес и коэффициент атерогенности	0,27	<0,05
Локальный периодонтит и высокочувствительный СРБ	0,39	<0,05
Продолжительность ИБС и высокочувствительный СРБ	0,31	<0,05
Высокочувствительный СРБ и окружность талии	0,32	<0,05
Высокочувствительный СРБ и масса тела	0,27	<0,05
Высокочувствительный СРБ и наличие АБ в сосудах шеи	0,37	<0,05
Окружность талии и уровень глюкозы после ПГТТ	0,29	<0,05
Окружность талии и триглицериды	0,39	<0,05
Окружность талии и наличие АБ в сосудах шеи	0,56	<0,05
Коэффициент атерогенности и уровень глюкозы натощак	0,42	<0,05
Коэффициент атерогенности и уровень глюкозы после ПГТТ	0,41	<0,05
Коэффициент атерогенности и наличие АБ в сосудах шеи	0,32	<0,05

патогенные микроорганизмы; присутствие хотя бы одного из микроорганизмов у одного пациента выявляется в 83,9 % случаев, двух и более – в 51,6 %, трех – в 22,6 % [5], также отмечена повышенная контаминация представителями следующих родов: *Lactobacillus sp.*, *Enterobacterium sp.*, *Sneathia sp.*, *Leptotrihia sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Mobilincus sp.*, *Corynebacterium sp.*, *Peptostreptococcus sp.* [6].

В нашем исследовании нашли подтверждение данные о взаимосвязи уровня маркера воспаления низкой градации высокочувствительного СРБ и наличия хронических воспалительных заболеваний зубочелюстной системы, а именно локального периодонтита ($r=0,39$, $P<0,05$). Ранее показано, что у пациентов с периодонтитом на фоне ИБС пародонтопатогенная микрофлора ротовой полости и АБ стимулирует продукцию маркеров воспаления (высокочувствительного СРБ и гаптоглобина) и провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1, 6, 8 и фактора некроза опухоли α), тем

самым запуская воспаление и развитие атеросклероза [5].

Исследования по изучению взаимосвязи СД и пародонтальной патологии указывают на то, что у взрослого человека, страдающего СД, воспалительные заболевания пародонта встречаются в три раза чаще по сравнению с лицами без СД [10]. Ранее установлена линейная связь между сердечно-сосудистым риском и уровнем гликемии, при этом постпрандиальный (постнагрузочный) уровень глюкозы имеет большее прогностическое значение для риска сердечно-сосудистых заболеваний, чем гликемия натощак.

В нашем исследовании установлено, что у пациентов с ИБС возникает выраженное нарушение углеводного обмена, которое характеризуется повышением показателей глюкозы натощак и после ПГТТ, гипергликемического коэффициента. Важно, что при проведении исследования у 31,8 % пациентов СД выявлен впервые. Полученные данные подтвердили положение о том, что нарушение углеводного обмена тесно связано с развитием атеросклеротического процесса в различных сосудистых бассейнах, дислипидемией и воспалением, что может значительно влиять на течение и прогрессирование ИБС [11].

Данные скрининга в нашем исследовании подтверждают, что при ИБС происходит ряд нарушений метаболических процессов (нарушение углеводного обмена, дислипидемия, системное воспаление). В свою очередь, пародонт и его структуры являются чувствительными к пропатогенному действию факторов, формирующих проатерогенный спектр метаболических нарушений. Результаты нашей работы подтверждают, что наряду с общеизвестными ФР (ожирение, дислипидемия, АГ, нарушение углеводного обмена) у пациентов с ИБС удельный вес воспалительных заболеваний зубочелюстного аппарата составляет 95,2 %. В свою очередь, взаимосвязь между заболеваниями пародонта и ФР развития ИБС, влияющими на формирование и развитие атеросклеротического процесса, подтверждает корреляционный анализ.

Таким образом, решение проблемы снижения распространенности сердечно-сосудистых заболеваний, в частности ИБС, связано, прежде всего, с ориентацией на раннюю диагностику атеросклероза на этапе развития его патогенетических механизмов. Изложенные выше доказательства тесной взаимосвязи между состояни-

ем микрофлоры ротовой полости и риском развития патологии с системным воспалительным компонентом, в частности сердечно-сосудистых заболеваний, обуславливает необходимость разработки практического решения этой проблемы.

Выводы

1. У пациентов с ишемической болезнью сердца выявлен ряд факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний: артериальная гипертензия (57 %), избыточная масса тела и ожирение (85,7 %), микроальбуминурия (23,8 %), нарушение толерантности к глюкозе (49,2 %), сахарный диабет 2-го типа (31,7 %), воспалительные заболевания зубочелюстной системы (3,2–84,1 %), курение (49,2 %), психоэмоциональный стресс (100 %), мужской пол (63,5 %), наследственный характер ишемической болезни сердца (41,3 %) и артериальной гипертензии (76 %).

2. Установлена взаимосвязь заболеваний пародонта с такими факторами риска, как дислипидемия ($r=0,27$; $P<0,05$), нарушение толерантности к глюкозе ($r=0,34$; $P<0,05$), уровень высокочувствительного С-реактивного белка ($r=0,39$; $P<0,05$), наличие атеросклеротического поражения сосудов шеи ($r=0,32$; $P<0,05$), что подтверждает важность заболеваний органов полости рта как фактора риска развития ишемической болезни сердца.

Литература

1. Горбась І.М. Ішемічна хвороба серця: епідеміологія і статистика // Здоров'я України.– 2009.– № 3 (1).– С. 34–35.
2. Дворник В.М., Рябушко Н.О., Дворник І.Л. Вплив ішемічної хвороби серця та фармакотерапії цього захворювання на тканини порожнини рота // Актуальні питання сучасної медицини.– 2014.– Т. 14 (1/45).– С. 119–123.
3. Лутай М.И., Голикова С.П., Деяк С.И., Слободской В.А. Системное воспаление у пациентов с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска // Укр. мед. часопис.–2006.– № 2 (52).– С. 80–84.
4. Мамонтова Т.В., Веснина Л.Е., Кайдашев И.П. Микрофлора ротовой полости как фактор развития заболеваний сердечно-сосудистой системы // Укр. мед. часопис.– 2014.– № 4 (102).– С. 186–192.
5. Скочко О.В., Боброва Н.А., Измайлова О.В., Кайдашев И.П. Роль некоторых парадонтопатогенных микроорганизмов и Asp299Gly полиморфизма Toll-подобного рецептора 4 в патогенезе атеросклероза // Жур. микробиол. епидемиол. иммунобиол.– 2011.– № 5.– С. 83–86.
6. Скочко О.В., Кайдашев И.П., Веснина Н.А. и др. Количественный анализ некоторых групп микроорганизмов, выделенных из атеросклеротически измененных коронарных артерий больных, в зависимости от Asp299Gly полиморфизма гена TLR4 // Врачебное дело.– 2012.– № 3–4 (1113).– С. 82–86.
7. Gingham C., Bejan I., Ceck C.D. Modern risk stratification in coronary heart disease // J. Med. Life.– 2011.– Vol. 4.– P. 377–386.
8. Grundy S.M., Bazzarre T., Cleeman J. et al. Prevention Conference V: beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I // Circulation.– 2000.– Vol. 101.– P. 3–11.
9. Humphrey L.L., Fu R., Buckley D.I. et al. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis // J. Gen. Intern. Med.– 2008.– Vol. 23 (12).– P. 2079–2086.
10. Khader Y.S., Dauod A.S., El-Qaderi S.S. et al. Periodontal status of diabetics compared with non-diabetics: a meta-analysis // J. Diab. Complications.– 2006.– Vol. 20 (1).– P. 59–68.
11. Reaven G. Insulin resistance and coronary heart disease in nondiabetic individuals // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2012.– Vol. 32 (8).– P.1754–1759.

Поступила 29.04.2014 г.

Взаємозв'язок захворювань пародонта з чинниками ризику розвитку ішемічної хвороби серця

О.В. Скочко, Т.В. Мамонтова, Л.Е. Весніна, І.П. Кайдашев

Українська медична стоматологічна академія, Полтава

Мета роботи – оцінити чинники ризику у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) та їх взаємозв'язок з різними запальними захворюваннями зубощелепної системи.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 63 хворих на ІХС – 40 (63,5 %) чоловіків і 23 (36,5 %) жінки віком 45–68 років. Обстеження передбачало збір анамнестичних і об'єктивних даних, виявлення чинників ризику, огляд стоматолога, реєстрацію ЕКГ, ультразвукове дослідження судин шиї, загальноклінічний і біохімічний аналіз крові.

Результати. У хворих виявлено такі чинники ризику розвитку серцево-судинних захворювань: чоловіча стать (63,5 %), спадковий характер ІХС (41,3 %) і артеріальної гіпертензії – АГ (76 %), наявність в анамнезі АГ (57 %), надлишкова маса тіла і ожиріння (85,7 %), цукровий діабет 2-го типу (31,7 %), запальні захворювання зубощелепної системи (3,2–84,1 %), куріння (49,2 %), психоемоційний стрес (100 %), системне запалення, порушення толерантності до глюкози (49,2 %), дисліпідемія, мікроальбумінурія (23,8 %). Наявність запальної патології

зубощелепної системи (моно- або поєднану патологію) відзначено у 95,3 % пацієнтів: середній карієс у 44,4 %, хронічний періодонтит у 36,5 %, локальний пародонтит у 84,1 %, хронічний генералізований пародонтит у 3,2 % осіб. Виявлено взаємозв'язок між захворюваннями пародонта та чинниками ризику розвитку ІХС, які за даними кореляційного аналізу впливають на розвиток атеросклеротичного процесу.

Висновки. Підтверджено тісний взаємозв'язок між станом мікрофлори порожнини рота і ризиком розвитку патології із системним запальним компонентом, зокрема серцево-судинних захворювань, зумовлює необхідність розробки практичних рішень цієї проблеми.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, запалення, запальні захворювання зубощелепного апарату, дисліпідемія.

The relationship of periodontal disease to risk factors for the development of the ischemic heart disease

O.V. Skochko, T.V. Mamontova, L.E. Vesnina, I.P. Kaidashev

Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava

The aim – to assess risk factors (RF) among patients with ischemic heart disease (IHD) and to assess their relationship to various inflammatory dental diseases.

Material and methods. Sixty three patients with IHD, age 45–68 years, were included. The study included 63 patients with ischemic heart disease – 40 (63.5 %) men and 23 (36.5 %) women, age 45–68 years. The investigation consisted of anamnesis and objective data, risk factors detection, stomatologic study, ECG, ultrasonography of brachial arteries, general and biochemical blood analysis.

Results and discussion. Patients with IHD had different RF, such as male gender (63.5 %), hereditary ischemic heart disease (41.3 %) and arterial hypertension (AH) (76 %), previous AH (57 %), excess body weight and obesity (85.7 %), diabetes mellitus 2 type (31.7 %), inflammatory dental diseases (3.2–84.1 %), smoking (49.2 %), psychoemotional stress (100 %), systemic inflammation, impaired glucose tolerance (49.2 %), dyslipidemia, microalbuminuria (23.8 %). The presence of inflammatory pathology dentoalveolar apparatus (mono or combined pathology) was observed in 95.3 % patients. The following dental diseases were noted: the average caries (44.4 %), chronic periodontitis (36,5 %), local periodontitis (84.1 %). The relation between periodontal disease and CHD factors was found.

Conclusions. These data suppose relationship between microflora of the oral cavity and the risk of systemic pathologies with inflammatory component, such as cardiovascular disease, implying need for practical solution of this problem.

Key words: ischemic heart disease, inflammation, inflammatory dental diseases, dyslipidemia.

УДК 616.126.5-073.48

Ультразвуковая декальцификация створок аортального клапана

Б.М. Тодуров

ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стеноз аортального клапана, кальциноз, декальцификация

Стеноз аортального клапана (САК) – это постоянно прогрессирующее заболевание, характеризующееся утолщением и кальцификацией створок клапана, которые приводят к обструкции путей оттока крови из левого желудочка (ЛЖ), к неадекватному сердечному выбросу, сердечной недостаточности и даже внезапной смерти. Частота выявления стеноза среди взрослого населения в возрасте 50–59 лет составляет 0,2 % и увеличивается почти до 10 % у пациентов в возрасте старше 75 лет [2, 5]. Медикаментозная терапия САК бесперспективна и не оказывает позитивного влияния на естественное течение порока сердца. Половина пациентов с САК умирают в течение 2 лет после начала появления симптомов болезни [7, 11]. Сегодня золотым стандартом лечения САК традиционно является хирургическое вмешательство. Операция заключается в иссечении больного клапана и замене его механическим или биологическим протезом. Несмотря на то, что операции протезирования аортального клапана хорошо разработаны и сопровождаются высокой эффективностью, они далеки от идеала, поскольку ассоциируются с большим количеством осложнений, среди которых кровотечения, тромбозы, тромбоэмболии, инфекционный эндокардит, реоперация. В этой связи методы хирургического лечения, основанные на клапан-сохраняющей стратегии, несомненно, превосходят традиционное протезирование, поскольку могут обеспечить меньшие послеоперационные риски, что особо актуально у пациентов пожилого и старческого возраста.

Механическая декальцификация аортального клапана при САК – метод, позволяющий восстановить эластичность и подвижность створок, – известна с 60-х годов прошлого столетия. В связи с высоким риском перфорации створки и высокой частотой рестенозов клапана этот метод некоторое время не применяли. В 1972 г. с разработкой ультразвуковой медицинской аппаратуры декальцификация обрела свое второе рождение [1, 3, 4, 10].

Представляем собственный опыт ультразвуковой декальцификации клапана у пациента пожилого возраста с САК.

Описание случая. Больная Т., 78 лет, впервые поступила в Институт сердца МЗ Украины 12.01.2015 г. с жалобами на выраженную одышку, сердцебиение, периодические боли за грудиной. При трансторакальном эхокардиографическом исследовании выявлен САК с умеренным фиброзом и выраженным кальцинозом створок 3+ (рис. 1), максимальный градиент систолического давления – 69 мм рт. ст., средний градиент – 46 мм рт. ст., эффективная площадь отверстия аортального клапана составила 1,0 см², систолическая функция ЛЖ сохранена (фракция выброса ЛЖ – 49 %). По данным коронарографии патологии венечных артерий не выявлено. 15.01.2015 г. проведено оперативное вмешательство. Выполнена срединная стернотомия в условиях искусственного кровообращения с умеренной гипотермией (32 °С), стандартной гепаринизацией (300 Ед/кг), кардиоплегией (раствор кустодиол в объеме одного литра в устья венечных артерий). После поперечного

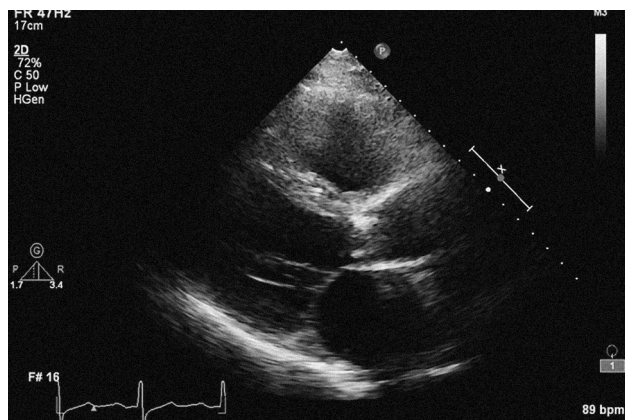


Рис. 1. Трансторакальное эхокардиографическое исследование до операции: выраженный кальциноз привел к полной иммобилизации створок аортального клапана.

перезатяжения и вскрытия восходящей аорты производили визуальный анализ створок аортального клапана. Клапан тщательно осматривали, для определения локализации, распространенности и глубины кальциноза тканей. Оказалось, что включения кальция располагались исключительно на аортальной поверхности створок, захватывали в основном свободные их края и не проникали через всю толщу ткани створки.

Принято решение о проведении клапансохраняющей операции – декальцификации створок с помощью ультразвукового диссектора Sonoca 300/MBC 601 UAM (Soring GmbH, Германия) (рис. 2). Использовали режим максимальной мощности (35 кГц) с подачей стерильного физиологического раствора со скоростью 10 мл/мин и одновременной вакуумной эвакуацией кальциевого детрита из раны. Декальцификацию начинали с наиболее пораженной кальцинозом створки. Кальциевые отложения удаляли аккуратно, тщательно в пределах здоровых тканей, не допуская разрыва или перфорации створки (рис. 3). Для предотвращения попадания отработанного раствора в устья венечных артерий использовали дополнительный наружный отсос. По окончании декальцификации проверяли створки клапана на предмет их подвижности и компетентности. После ушивания аорты произведена профилактика воздушной эмболии и восстановлена сердечная деятельность.

Послеоперационный период протекал без осложнений. По данным эхокардиографии перед выпиской: конечнодиастолический объем ЛЖ – 114 мл, фракция выброса ЛЖ – 63 %, максималь-



Рис. 2. Ультразвуковой диссектор Sonoca 300/MBC 601 UAM (Soring GmbH, Германия) с наконечником.

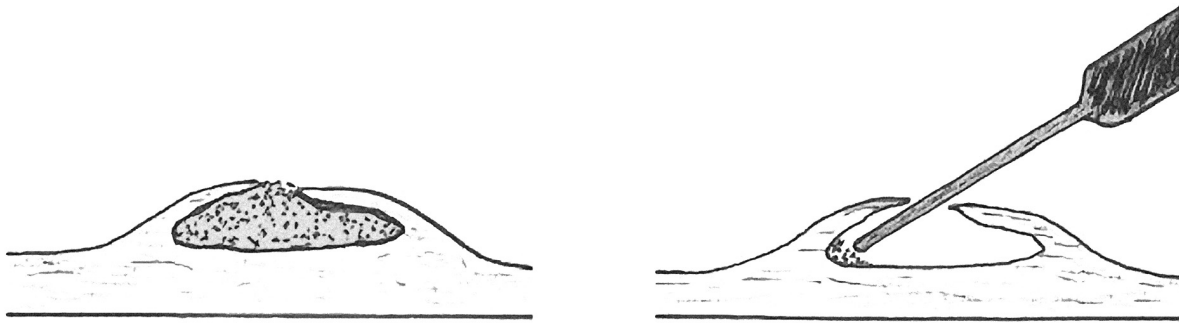


Рис. 3. Хирургическая техника ультразвуковой декальцификации (схематично).

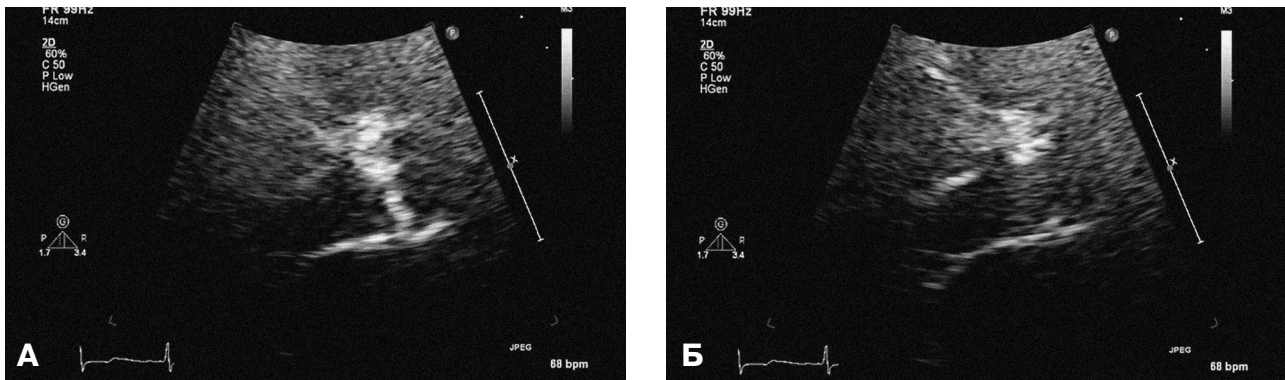


Рис. 4. Трансторакальное эхокардиографическое исследование после операции: створки клапана мобильны. А – диастола ЛЖ, Б – систола ЛЖ.

ный градиент систолического давления – 22 мм рт. ст., средний градиент – 10 мм рт. ст., регургитация – 1/2+ и кальциноз – 1/2+ (рис. 4). На 7-е сутки пациентку в стабильном состоянии перевели в отделение кардиологии по месту жительства для дальнейшей реабилитации.

Обсуждение. В 1958 г. Наркен и соавторы [3] первыми описали метод механической декальцификации аортального клапана при его стенозе с кальцинозом. Метод основывался на том, что часто отложения кальция локализуются на поверхности тела створки и могут быть успешно вылущены оттуда без проникающего повреждения (рис. 5).

Целью декальцификации было восстановить подвижность створки, замедлить прогрессирование стеноза и таким образом отсрочить или даже исключить необходимость протезирования аортального клапана в будущем. Однако эффект от таких клапансохраняющих операций был непродолжительным, поскольку сопровождался высокой частотой рестеноза и регургитации. С течением времени техника операции и показания постоянно совершенствовались,

появлялись новые инструменты. Второй мощной волной развития методики декальцификации стало появление ультразвуковой хирургической аппаратуры, принцип работы которой основан на преобразовании электрической энергии в ультразвуковые колебания. Воз-

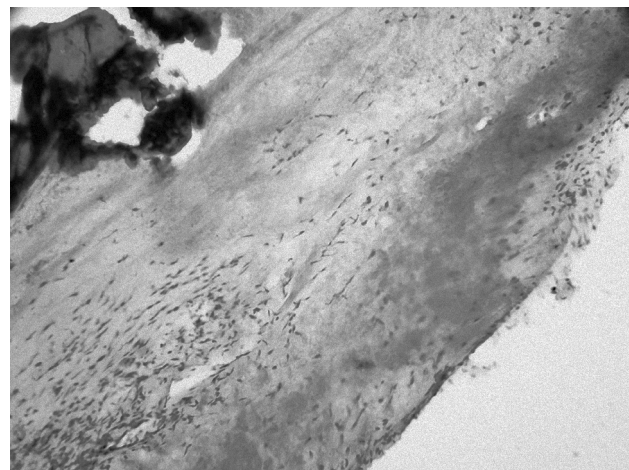


Рис. 5. Микропрепарат створки аортального клапана с большим кальцином (окраска гематоксилином – эозином. Увеличение $\times 400$).

действие ультразвука частотой 25–35 кГц на биологические ткани в свою очередь базируется на эффекте кавитации. Кавитация характеризуется образованием в жидкости микропузырьков, наполненных газом. При разрыве этих пузырьков во внутриклеточной жидкости, происходит разрушение ткани. Таким образом, под воздействием ультразвука включения кальция разрушаются, становятся мелкодисперсными и вытесняются из ткани створки наружу. А.Н. Brown и P.G. Davies [1] в 1972 г. модифицировали ультразвуковой стоматологический инструмент и применили его для обработки аортальных клапанов с кальцинирующим стенозом. Эта методика позволила достичь более полного удаления кальция и уменьшить травматизацию ткани со снижением риска перфорации створок. Третья волна развития ультразвуковой декальцификации отмечена через 15 лет. В 1988 г. B.P. Mindich [8] и W.E. Freeman [6] и соавторы продемонстрировали большую группу пациентов с успешной декальцификацией. Они показали, что аортальный стеноз может быть эффективно устранен, не вызывая аортальной недостаточности. Однако изучение отдаленного послеоперационного периода показало, что метод все-таки не столь идеален. Так, D.M. Cosgrove и соавторы установили, что в сроки в среднем 26 мес после операции рестеноз клапана встречается с частотой 24 %, а аортальная регургитация – с частотой 37 % [2]. Таким образом, они рекомендуют выполнять подобные вмешательства пациентам пожилого возраста с ограниченной ожидаемой продолжительностью жизни.

Выводы

В работе продемонстрирована возможность полного восстановления подвижности створок аортального клапана после ультразвуковой декальцификации. Данный метод является безопасным и эффективным у пациентов пожилого возраста.

Литература

1. Brown A.H., Davies P.G.H. Ultrasonic decalcification of calcified cardiac valves and annuli // Br. Med. J. – 1972. - Vol. 3. – P. 27–37.
2. Cosgrove D.M., Ratliff N.B., Edwards W.D., Schaff H.V. Aortic valve decalcification: history repeated a new result // Ann. Thorac. Surg. – 1990. – Vol. 49. – P. 689–690.
3. Craver J.M. Aortic valve debridement by ultrasonic surgical aspirator: a word of caution // Ann. Thorac. Surg. – 1990. – Vol. 49. – P. 746–753.
4. Dahm M., Dohmen G., Groh E. et al. Decalcification of the aortic valve does not prevent early recalcification // J. Heart Valve Dis. – 2000. – 9. – P. 21–26.
5. Evehorn G.W., Schirmer H., Heggelund G. et al. The evolving epidemiology of valvular aortic stenosis: the Tromsø Study // Heart. – 2013. – Vol. 99. – P. 396–400.
6. Freeman W.E., Schaff H.V., King R.M., Orszulak T.A. Ultrasonicaortic valve decalcification: Doppler echocardiographic evaluation // J. Am. Coll. Cardiol. - 1988. – Vol. 11. – P. 229.
7. Kodali S.K., Williams M.R., Smith C.R. et al. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement // New Engl. J. Med. – 2012. – Vol. 366. – P. 1686–1695.
8. Mindich B.P., Guarino T., Krenz H. et al. Aortic valve salvage utilizing high frequency vibratory debridement // J. Am. Coll. Cardiol. – 1988. – Vol. 11. – P. 3A.
9. Otto C.M., Prendergast B. Aortic-valve stenosis – from patients at risk to severe valve obstruction // New Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 371. – P. 744–756.
10. Shapira N., Lemole G.M., Fernandez J. et al. Aortic valve repair for aortic stenosis in adults // Ann. Thorac. Surg. – 1990. – Vol. 50. – P. 110–120.
11. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease: Cardiovascular Health Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 1997. – Vol. 29. – P. 630–634.

Поступила 5.03.2015 г.

Ультразвукова декальцифікація стулок аортального клапана

Б.М. Тодуров

ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

Представлено клінічний випадок успішної ультразвукової декальцифікації стулок аортального клапана в пацієнтки віком 78 років зі стенозом аортального клапана. Техніка декальцифікації дозволяє зберегти нативний клапан пацієнта і уникнути ускладнень пов'язаних з протезуванням. Метод безпечний і ефективний у пацієнтів похилого віку.

Ключові слова: стеноз аортального клапана, кальциноз, декальцифікація.

Ultrasonic decalcification of the aortic valve

B.M. Todurov

Heart Institute Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

We present a case report of ultrasonic decalcification of aortic valve for elderly patient with calcified aortic stenosis. This technique allows to preserve native aortic valve and to avoid complications from valve replacement. The method of decalcification is safe and effective in the elderly patients.

Key words: aortic valve stenosis, calcification, decalcification.

УДК 616.13-004.6+616.71-007.234]-02-037

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

Часть 3. Взаимосвязь кальцификации венечных артерий с кальцинозом других локализаций (аорта, клапаны сердца), остеопорозом. Возможности прогноза и стратификации риска

М.И. Лутай, И.П. Голикова

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

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ишемическая болезнь сердца, кальциноз венечных артерий, коронарный кальциевый индекс, кальциноз аорты, кальцинирующая болезнь клапанов сердца, прогноз, стратификация риска

Кальцинирующая болезнь клапанов сердца

Термин «кальцинирующая болезнь клапанов сердца» (КБКС) был предложен W. Roberts в 1970 г. В настоящее время его именем названа классическая «триада Робертса», которая включает сочетание кальциноза аортального клапана (АК), митрального клапана (МК) и папиллярных мышц – так называемая «первичная КБКС».

Первое упоминание о кальцинозе АК принадлежит S. Bonet (1679): «Парижский портной, еще не старый, пообедав, вышел из дома, но, не пройдя и 40 шагов, неожиданно упал и умер. Тело его было вскрыто, но никаких болезней не нашли, кроме того, что три обособленные створки в основании аорты были окостеневшими» [1].

Теории возникновения КБКС в историческом аспекте:

1. Изнашивание и дегенерация (*wear and tear*)

Дистрофическая кальцификация возникает в местах наибольшей гемодинамической нагрузки, патологическую уязвимость которых можно

объяснить генетически и фенотипически предопределенным процессом старения соединительной ткани. Важную роль играют артериальная гипертензия (АГ), которая ускоряет «изнашивание» сосудистой стенки, и ишемическая болезнь сердца (ИБС), которая приводит к ишемии соединительной ткани и способствует липодозу створок.

В 1904 г. немецкий патолог И. Менкеберг описал два случая кальциноза устья аорты у пожилых людей и объяснил его возникновение возрастным изнашиванием соединительной ткани с последующей сенильной дегенерацией и обызвествлением. В настоящее время склероз Менкеберга (кальцифицирующий склероз Менкеберга) определяют как макроангиопатию, неатеросклеротическое поражение крупных артерий, чаще – нижних конечностей, реже – висцеральных сосудов (венечных, почечных и др.), развивающуюся преимущественно на фоне сахарного диабета (СД) (коррелирует с длитель-

* Початок у № 6 за 2014 р. (с. 92–100) та № 1 за 2015 р. (с. 92–102).

ностью заболевания). Патоморфологически он представляет собой кальциноз средней оболочки артерий на фоне ее утолщения и склероза в сочетании с другими проявлениями диабетической макро- и микроангиопатии.

2. Ревматизм

Предполагалось, что кальцинирование является результатом когда-то перенесенного латентного ревматического вальвулита. То есть, в молодости пациент переболел нераспознанным ревмокардитом, а к старости обнаруживается якобы идиопатическая петрификация клапана, чаще АК. В 1997–2000 гг. И.В. Егоров и соавторы провели тестирование таких пациентов с помощью аллоантигена В-лимфоцитов D 8/17 – иммуногенетического маркера ревматической лихорадки. Результаты показали отсутствие носительства указанного маркера у 98 % пациентов с легким, среднетяжелым и тяжелым сенильным аортальным стенозом (АС), что поставило точку в вопросе о ревматическом анамнезе при пороке Менкеберга [1]. Еще одной отличительной особенностью является то, что воспалительное повреждение при ревматизме начинается с краевых участков створок (краевые спайки по комиссурам). Процесс прогрессирования АС, связанного с кальцинозом, обычно идет более быстрыми темпами по сравнению с ревматическим.

3. Атеросклероз

Существует гипотеза, что склероз АК является субклиническим маркером общего сосудистого атеросклероза. Она основана на исследованиях, показывающих ассоциацию между склерозом клапана и атеросклерозом аорты. В экспериментальных моделях развития на фоне гиперхолестеринемии выявлены изменения АК, подобные начальным атеросклеротическим изменениям сосудистой стенки. А.В. Вальтер (1948) привел ряд аргументов в пользу того, что липоидоз и кальциноз АК не идентичны процессу атеросклероза аорты и артерий: липоидоз АК развивается местно, независимо от атеросклеротических изменений в аорте. Также для развития кальциноза АК характерно отсутствие пролиферативных явлений вокруг очагов липоидной инфильтрации, тогда как в интиме аорты (артерий) отложение липидов, как правило, сопровождается пролиферативными изменениями, ведущими к возникновению атеросклеротической бляшки. Отмечено, что при кальцинозе отсутствует ста-

дия фиброзной бляшки. Известно, что главным участником атеросклеротического процесса является холестерин, и липоидная инфильтрация – обязательное условие [21]. Но сенильный липоидоз створок при КБКС осуществляется в основном за счет экстрацеллюлярно расположенного нейтрального жира. В связи с этим Edwards писал: «Кристаллы холестерина, являющиеся столь характерной находкой в старых атеросклеротических поражениях, отсутствуют при кальцинированном аортальном стенозе». Эдван Бирман, один из ведущих американских специалистов по проблемам атеросклероза, отмечал: «С атеросклерозом не следует путать... локальное кальцифицирующее поражение клапана аорты, когда с возрастом происходит постепенное накопление кальция на аортальной поверхности клапана...» [1].

Кальциноз аортального клапана

В отличие от атеросклероза, убедительных доказательств причинно-следственной связи между клиническими факторами и кальцинирующей болезнью АК в настоящее время нет. Показано, что связь между аортальным склерозом и возрастом нелинейная, с увеличением распространенности заболевания у мужчин в возрасте около 65 лет и женщин – около 75 лет. С другой стороны, кальцинированный АС развивается далеко не у всех пожилых людей, при этом у половины населения старше 80 лет вообще отсутствуют характерные изменения АК: по статистическим данным, стеноз АК встречается у 21–29 % лиц старше 65 лет и 48 % – старше 84 лет. При этом АС присутствует у 49 % пациентов с ИБС, а ИБС выявляется у 76 % больных с АС. У 50 % пациентов, прооперированных по поводу стеноза АК, выявлено значимое поражение ВА [2].

В патогенезе кальцинирующей болезни АК важная роль принадлежит иммунной системе. Иммуногистологический анализ идентифицировал большое количество Т-лимфоцитов в месте поражения. Активированные Т-лимфоциты вырабатывают γ -интерферон, под действием которого фибробласты створок экспрессируют на свои мембраны HLA-DR антиген. Первоначально молекулы антигенов гистосовместимости были определены на поверхности иммунокомпетентных клеток, таких как макрофаги, активированные Т- и В-лимфоциты. Однако совсем недавно были установлена связь некоторых аутоиммунных нарушений с экспрессией HLA-DR антигена

на клетках, традиционно не считавшихся участниками иммунного ответа. Примером может служить его выявление на эпителиальных клетках щитовидной железы (тироцитах) при диффузном токсическом зобе, на эпителиоцитах при болезни Крона, на синовиоцитах при ревматоидном артрите, на эпителиоидных клетках в саркоидных гранулемах, на гладких миоцитах в молодых атеросклеротических бляшках. Клеточная экспрессия HLA-DR антигена на фибробластах в створке АК приводит к значительному увеличению синтеза коллагена, экстрацеллюлярного матрикса, а также синтезу маркеров гладкомышечных клеток α -актина и десмина, что ставит заболевание в один ряд с такими фиброзирующими процессами, как фиброматоз, системный прогрессирующий склероз, контрактура Дюпюитрена, склеродермическое поражение. В результате, в структурах АК развивается интерстициальный фиброз. Наконец, под действием не до конца изученных иммунных факторов макрофаги приобретают не свойственную им функцию: синтезируют остеопонтин – главный регулятор оссификации и эктопического кальциноза [42]. То есть, на клеточном уровне макрофаги оказываются главным инициатором образования гидроксиапатита в створках АК с последующим развитием кальцинированно-го стеноза.

В последние годы морфологи все чаще выдвигают тезис о сходстве кальциноза АК с процессом остеогенеза. Так, одни исследователи обнаруживают в пораженных створках сферические фрагменты, сходные с таковыми в костной ткани [36], другие вообще выявляют элементы костной метаплазии в некоторых кальцинированных клапанах [23]. В дальнейшем же в удаленных при протезировании клапанах обнаружены не только признаки костных трабекул, но и структуры функционирующего костного мозга [10, 26].

В настоящее время внимание привлечено к полиморфизму генов, участвующих в регуляции минерального обмена. В некоторых исследованиях, посвященных изучению генного полиморфизма у предполагаемых генов, включая аполипепroteины A1, B, E и рецептор витамина D, получены доказательства генетической предрасположенности к возникновению АС. Предполагают, что АС можно отнести к группе аутосомно-доминантных заболеваний.

Уже известно об изменениях интронов Bsml, TaqI и FocI гена-рецептора витамина D,

нарушающих рост и дифференциацию остеоцитов, всасывание кальция в кишечнике, секрецию паратиреоидного гормона и способствующих уменьшению плотности костной ткани. Выявлены мутации в локусах 1q25–q31 одного из gla-содержащих протеинов – остеокальцина. Генетический полиморфизм обнаружен для рецепторов кальцитонина (Pro463Leu), двух типов коллагена, трех аллелей аполипепroteина E4 (19q13.2) и для паратиреоидного гормона (11p15.5–p15.1). Диета, обогащенная витамином D, усиливала накопление липидов в клапане. Напротив, при использовании аторвастатина отмечено снижение активности остеопонтинина и щелочной фосфатазы, более медленное развитие АС. В другом контролируемом исследовании показана ассоциация аллеля В рецептора витамина D с кальцинирующим АС, что предполагает связь между нарушением регуляции обмена витамина D, нарушением костного метаболизма и увеличением частоты возникновения кальцинирующего АС [43].

В ряде генетических исследований идентифицированы полиморфизм Pvull в гене рецептора эстрогена α и обнаружена корреляция между полиморфизмом рецепторов эстрогена и повышением распространенности АС среди женщин в период постменопаузы. При обследовании семей с наследственными клапанными заболеваниями мутация в рецепторе Notch1 была ассоциирована с двухстворчатым АК, кальцинирующим АС и другими врожденными заболеваниями сердца. Notch1 участвует в клеточной дифференциации и служит ингибитором дифференциации остеобластов. Результаты генетических исследований предполагают, что мутации Notch1 приводят к быстрому прогрессированию кальцификации. Таким образом, можно предположить, что сенильный АС – это результат генетически детерминированного иммунно-опосредованного воспалительного процесса в створках АК, приводящего, как правило, после 60 лет к патологическому фиброзированию и/или эктопической оссификации в них, при которых наблюдают уплотнение и кальциевое (гидроксиапатитовое) склерозирование створок. Поражаются преимущественно фиброзное кольцо и основание створок клапана с отсутствием срастаний между ними, что приводит к возникновению обструкции выносящего тракта без первичного формирования комиссуральных сращений [72].

Кальциноз митрального клапана

Кальциноз митрального клапана (КМК) – хронический, невоспалительный дегенеративный процесс, чаще встречается у женщин старше 70 лет. Ассоциируется с факторами риска возникновения атеросклероза: СД, АГ, гиперлипидемией. В 80 % патогистологически связан с атеросклерозом. Часто сочетается с кальцинозом АК, стенозами сонных, венечных или периферических артерий; ассоциируется с нарушением метаболизма кальция (выявляется ~ у 26 % больных с хронической почечной недостаточностью). У пациентов с КМК риск возникновения острого нарушения мозгового кровообращения повышается в 2 раза по сравнению с больными без КМК с общепринятыми факторами риска. Большинство авторов связывают это увеличение количества инсультов все же с сопутствующим стенозом сонных артерий, в редких случаях (по данным аутопсий) – с эмболией кальцием церебральных сосудов [4].

При длительном наблюдении показано, что все сердечно-сосудистые события в 1,5 раза чаще происходят у больных с КМК (соответственно 42 и 28 %, $P < 0,0001$, наблюдение 39 мес, Д.М. Аронов и соавт.), а кардиальная смертность пациентов с КМК в 15,5 раза выше (31 и 2 % соответственно, $P < 0,001$, наблюдение 4,4 года), чем у больных без кальциноза [41].

Патогистологические исследования М.Ж. Thubrikar показало, что уже в возрасте 13–39 лет определяются скопления пенистых клеток в эндотелии ВА, желудочковой поверхности задней створки МК и всех створках АК, что свидетельствует об их раннем атеросклеротическом повреждении, а в пожилом возрасте – отложение кальция той же локализации, что позволяет предположить единую этиологию этих процессов [68].

W.C. Roberts и соавторы по данным аутопсий 200 больных с КМК в 84 % случаев выявили кальцификацию хотя бы одной ВА, в 69 % случаев – кальциноз АК [49, 50].

По данным S. Atar, наличие КМК у пациентов старше 65 лет по сравнению с больными без кальциноза ассоциируется с атеросклерозом ВА (88 по сравнению с 68 %, $P = 0,0004$), поражением ствола левой ВА (14 по сравнению с 4 %, $P = 0,009$), трехсосудистым поражением ВА (54 по сравнению с 33 %, $P = 0,002$); положительное прогностическое значение – 92 % [11]. Результаты мультивариантного анализа показали,

что КМК – независимый и наиболее существенный предиктор стеноза ВА ($P = 0,002$).

Связь кальциноза венечных артерий с кальцификацией клапанов и аорты

Кальцификация в сочетании со стенозом клапанов аорты является третьей по значимости причиной возникновения сердечно-сосудистой смерти. Кальцификация аорты приводит к снижению ее растяжимости, возрастанию как ортоградной, так и отраженной пульсовой волны, возрастанию систолического и пульсового артериального давления. Очевидной является связь между ригидностью аорты и сердечной недостаточностью, кальцификацией АК и АС, что, в частности, характерно для метаболического синдрома и СД 2-го типа [59]. До настоящего времени недостаточно изучено, является ли кальцификация экстракоронарных структур потенциальным индикатором ИБС. И хотя известно, что кальциноз аорты и клапанов сердца ассоциируется с ИБС, остается вопрос, какова прогностическая ценность кальцификации этих структур, выявленная при проведении эхокардиографии и компьютерной томографии (КТ) [30, 65, 66, 69].

Склероз АК имеет много общих факторов риска и патофизиологических механизмов с атеросклерозом. J. Takasu и соавторы показали тесную взаимосвязь между кальцинозом АК и ВА. Количество элементарного кальция, магния и фосфора, определенного с помощью спектрометрии на выделенных в серии вскрытий образцах ВА, АК, МК, восходящей части дуги аорты, были аналогичными, что дополнительно подтверждает определенную связь между кальцификацией различных структур сердца [61].

Кальцификация митрального кольца также тесно взаимосвязана с атеросклеротическим процессом в сосудах. A. Tepebaut и соавторы показали связь между выраженным КМК, выявленным при двухмерной эхокардиографии, и тяжелым кальцинозом ВА по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ). Те же исследователи обнаружили, что, хотя женщины в период постменопаузы имели более высокую распространенность КМК, наличие значимого КМК является предиктором высокого коронарного кальциевого индекса (ККИ) и у мужчин, и у женщин. В результате исследований ученые сделали вывод, что оценка КМК не имеет дополнительного диагностического значения по сравнению с коли-

Таблица 1
Связь кальциноза венечных артерий с клапанной кальцификацией

Исследование	Методы	Результаты	Комментарии
J. Takasu и соавт. [61]	Бессимптомные больные (n=620) Обследование 2 раза за 12 мес	Значительная корреляция кальциноза АК и ВА в исходе с последующим прогрессивным увеличением	Большинство участников с кальцинозом АК и ККИ=0 в исходе не имели существенных отложений кальция при повторном сканировании
Y. Adler и соавт. [5]	Больные АГ (n=376)	Существенные отличия в среднем ККИ и количестве кальцинированных сосудов в группах с наличием кальциноза АК и без него	Подтверждает мнение о значительной ассоциации между наличием кальциноза АК и ВА по данным МСКТ
A. Tenenbaum и соавт. [64]	Больные АГ (n=522)	Выраженный КМК коррелировал с очень высоким ККИ и верифицированной ИБС	Исследование повышает роль эхокардиографии в косвенной диагностике ИБС
R. Cury и соавт. [17]	Больные без ИБС, которым МСКТ проводили с другой целью (n=420)	Присутствие кальциноза АК и МК (кольца и/или створок) и кальциноза нисходящей аорты увеличивало вероятность кальциноза ВА	Использовалась бальная система, аналогичная системе Agatston (которая реже применяется для оценки некоронарного кальция)
K. Pohle и соавт. [45]	Больные с кальцинозом АК на ЭЛКТ (n=104). Дважды определяли ККИ в среднем через 15,3 мес	Не выявлено существенной корреляции между кальцинозом АК и ВА в исходе	В динамике прогрессирование кальциноза ВА и АК существенно коррелировало. Высокие уровни ХС ЛПНП ассоциировались с прогрессированием обоих процессов, а лечение статинами замедляло их прогрессирование
C. Walsh и соавт. [71]	Больные, включенные в Фремингемское исследование, которым была проведена ЭЛКТ в 1997–1999 гг. (n=327)	Кальциноз грудного отдела аорты и ВА статистически не коррелировал с кальцинозом АК в группах больных, сопоставимых по возрасту и полу	Другой аспект изучения показал низкую чувствительность ЭЛКТ для выявления дегенеративного кальциноза АК

Примечание. ЭЛКТ – электронно-лучевая компьютерная томография. ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

чественным измерением коронарного кальция с помощью КТ [64].

В противоположность этому, K. Pohle и H. Yamamoto, сопоставив уровень коронарной и экстракоронарной кальцификации с наличием стенозирующего атеросклероза по данным ангиографии, показали, что ККИ статистически значимо коррелирует с КМК и кальцинозом АК [45, 76].

Исследование, в котором больным с наличием КМК и без него проводили КВГ, показало, что стеноз одной ВА ≥ 70 % встречается в 89 и 75 % случаев ($P < 0,001$), трехсосудистое поражение – у 45 и 24 % пациентов ($P < 0,001$), поражение ствола левой ВА ≥ 50 % – у 13 и 5 % обследованных ($P = 0,009$) соответственно. Мультивариантный анализ этого исследования показал, что КМК – один из самых значимых предикторов атеросклероза ВА и может быть одним из проявлений атеросклероза ВА. Учитывая тот факт, что атеросклероз ВА чаще встречается у мужчин среднего возраста, а КМК у женщин в старшем возрасте (возможно, в связи с развитием постменопаузального остеопороза), нали-

чие КМК у мужчин рассматривается авторами исследования как важный фактор риска атеросклероза ВА. Также в пользу атеросклеротического генеза КМК свидетельствует значительное увеличение одного из маркеров атеросклероза – уровня антител к β_2 -гликопротеину I. При КМК с величиной кальцината более 5 мм этот показатель выявляется в 56 % случаев (по сравнению с 22 % без кальциноза, $P < 0,05$) [32].

В табл. 1 представлены важные исследования по данной проблеме.

В отличие от кальциноза ВА, который почти всегда атеросклеротического генеза (отложения в интимае), кальцинаты в аорте могут быть в интимае (в основном атеросклеротические) или в медиі – неатеросклеротические. Кальциноз аорты независимо взаимосвязан с риском развития и тяжестью течения ИБС. При проведении ЭЛКТ невозможно точно дифференцировать локализацию кальциноза – в интимае или медиі. Однако есть данные, что даже медиальная кальцификация аорты связана с повышением риска будущих сердечно-сосудистых событий, что связано с повышением жесткости аорты, увели-

Таблица 2

Взаимосвязь кальциноза аорты и венечных артерий

Исследование	Методы	Результаты	Комментарии
Y. Adler и соавт. [6]	Больные с ≥ 2 ФР атеросклероза, МСКТ (n=405)	Высокая корреляция кальциноза грудной аорты и ВА	Корреляция кальциноза аорты и ВА может лежать в основе как ИБС, так и цереброваскулярных заболеваний
J. Takasu и соавт. [62]	6814 женщин и мужчин (45–84 лет), MESA	Кальциноз грудной аорты – значимый предиктор кальцификации ВА независимо от других факторов сердечно-сосудистого риска	Самая большая группа в исследовании MESA
A. Eisen и соавт. [22]	Больные со стабильной стенокардией (n=361)	Высокая корреляция кальциноза аорты и ВА	Высокая корреляция между кальцинозом аорты и кальцинозом АК и МК
N. Wong и соавт. [75]	Пациенты (20–79 лет) без ИБС (n=2740)	Высокая корреляция кальциноза аорты, ВА и АК	Дополнительная значимость измерения кальциноза грудной аорты и АК по сравнению с ВА в оценке 10-летнего сердечно-сосудистого риска
P. Raggi и соавт. [48]	Больные по самообращению (n=245)	Существенная корреляция кальциноза ВА и АК	Из всех изученных факторов риска только возраст, мужской пол и уровень липопротеина (а) были связаны с кальцинозом ВА

чением пульсового давления, которые сами по себе являются факторами риска ИБС [21].

Существует корреляция между кальцификацией ВА и грудной аорты, по неясным причинам более выраженная для нисходящего отдела грудной аорты по сравнению с восходящим [33]. N.D. Wong и соавторы обнаружили аналогичную корреляцию между кальцинозом нисходящей аорты, АК и ВА и установили дополнительную значимость измерения индекса кальцификации аорты и АК по сравнению с ККИ в оценке 10-летнего риска сердечно-сосудистых заболеваний. Также они сообщили, что в то время как большинство факторов сердечно-сосудистого риска, таких как возраст, мужской пол и повышение уровня ХС ЛПНП, непосредственно связаны с вероятностью кальциноза всех перечисленных выше структур, наличие высокого диастолического артериального давления (ДАД) коррелирует с кальцификацией ВА, а низкое ДАД – с кальцинозом АК и аорты [75]. E.J. Kim и соавторы показали, что прогностическая ценность для диагностики стенозирующего атеросклероза при наличии кальциноза аорты составила 1,91; при кальцификации ВА – 2,82 и при выявлении кальциноза аорты и ВА – 3,77 ($P < 0,0001$) [35].

По данным недавних исследований, кальциноз аорты ассоциировался с повышением смертности от всех причин, независимо от наличия ИБС и кальцификации ВА. Корреляция кальциноза нисходящей аорты, АК/МК и ВА со степенью сердечно-сосудистого риска может обу-

словливать клиническое применение этих показателей в качестве дополнительного критерия повышенного сердечно-сосудистого риска.

В табл. 2 представлены основные исследования, показывающие взаимосвязь между кальцинозом ВА и кальцификацией аорты.

Некоторые ученые считают необходимым оценивать суммарный индекс кальцификации всех структур сердца – ВА, дуги аорты, клапанов сердца. A.I. Corciu и соавторы предложили использовать термин «индекс кальцификации сердца» – calcification score index (CSI) [16]. Они определили критерии CSI от 0 до 10 по результатам трансторакального ультразвукового исследования с учетом экзогенности, толщины и степени кальцификации структур:

Корень аорты (0–1)

0 – нормальная экзогенность, толщина стенки $< 2,2$ мм

1 – повышенная экзогенность, толщина стенки $\geq 2,2$ мм

Аортальный клапан (0–6) – оценивается отдельно каждая из створок

0 – нормальная экзогенность

1 – повышенная экзогенность

2 – кальциноз

Митральный клапан (0–3)

0 – нормальная экзогенность

1 – небольшая кальцификация (толщина < 2 мм, длина < 5 мм)

2 – умеренная кальцификация (толщина > 2 мм, длина > 5 мм)

3 – выраженная кальцификация (наличие «эхотени»)

При сопоставлении результатов CSI и коронароангиографии показано статистически достоверное увеличение индекса кальцификации сердца при наличии стенозирующего атеросклероза ВА ($P=0,003$). Также CSI коррелировал с другими факторами сердечно-сосудистого риска и повышением индекса массы миокарда.

Сосудистый кальциноз и остеопороз

Взаимосвязь сосудистой кальцификации с потерей костной массы показано в многочисленных эпидемиологических исследованиях.

Снижение плотности костной ткани (остеопороз) в период менопаузы сопровождается увеличением сердечно-сосудистой смертности. В Фремингемском исследовании среди женщин с выраженным остеопорозом (по результатам рентгенографии пястной кости) была самая высокая заболеваемость ИБС. Низкая плотность костной ткани также ассоциировалась с аортальной кальцификацией по данным обычной рентгенографии и повышением субклинических суррогатных маркеров сосудистых заболеваний [18]. Так по данным С. Iribarren и соавторов, при обследовании 60 393 здоровых женщин, остеопороз выявлен у 70 %. При этом кальцификация аорты, наблюдавшаяся на рентгенограммах, была у 1,5 % женщин без остеопороза в возрасте 45–54 лет, у 5,7 % женщин в возрасте 55–64 лет и 15,9 % – в возрасте 65–89 лет (по сравнению с 32,4; 57,3 и 67,4 % женщин аналогичного возраста с остеопорозом) [34].

Однако, независимо от взаимосвязи между остеопорозом и сосудистой кальцификацией, причинно-следственная связь между этими процессами окончательно не доказана. Кальцификация сосудов сама по себе может повлиять на метаболизм костной ткани; стеноз артерий может приводить к уменьшению периферического кровоснабжения, подавлению функции клеток кости; ИБС может ограничивать физическую активность пациента – все эти причины могут приводить к потере костной массы [51].

Кроме того, и остеопороз, и кальцификация аорты увеличиваются с возрастом, а ассоциация между ними наблюдается почти исключительно у женщин, что вызывает сомнения, действительно ли эти процессы связаны между собой.

«Перераспределение» остеогенеза из скелета в сосудистую стенку было предложено,

чтобы объяснить взаимосвязь потери костной ткани и сосудистой кальцификации. Несколько факторов делают этот взгляд маловероятным. Во-первых, система гомеостаза кальция строго регулируется. Во-вторых, дисбаланс между количеством кальция, «утраченного» скелетом, который откладывается в сосудах, требует более сложного объяснения. В качестве общего посредника предложен дефицит эстрогенов: А.Е. Нак и соавторы показали, что связь между остеопорозом и прогрессированием кальциноза аорты наиболее выраженная у женщин в период менопаузы по сравнению с постменопаузой [29]. Однако исследования *in vitro*, доказавшие, что эстрадиол способствует кальцификации гладкомышечных клеток сосудов, и большая часть последних исследований, подтверждающих неблагоприятные сердечно-сосудистые эффекты гормонзаместительной терапии, делают «защитную роль» эстрогенов менее вероятной.

Аналогичные результаты получили В. Sinnott и соавторы: степень кальцификации ВА имела обратную связь с плотностью кости у женщин в период постменопаузы ($P<0,0001$), но не у мужчин [58]. Однако после «поправки» на возраст эта ассоциация отсутствовала и у мужчин, и у женщин в период постменопаузы.

В ретроспективном исследовании Е. Schulz и соавторы у 2348 женщин изучали взаимосвязь между кальцификацией аорты, плотностью кости (по данным КТ) и частотой переломов позвоночника и шейки бедра. Авторы показали, учитывая поправку на возраст, что кальцификация аорты в 26 % случаев была предиктором изменений плотности костной ткани: у женщин с остеопорозом в 4,8 раза выше была частота переломов позвоночника и в 2,9 раза – переломов бедра, по сравнению с пациентками без кальцификации аорты [57].

Коронарный кальциевый индекс и прогноз: взаимосвязь с сердечно-сосудистыми осложнениями и смертностью

Риск сердечно-сосудистых заболеваний возрастает почти линейно с увеличением ККИ. Это показано во многих исследованиях (табл. 3). Основной проблемой при сравнении этих исследований является отсутствие стандартизации методологии тестирования и оценки результатов. Результаты варьируют в зависимости от толщины срезов при проведении КТ, от того, на

какие группы были разделены пациенты по ККИ и какие сердечно-сосудистые события оценивали как конечные точки [13, 40, 56, 60].

Отсутствие кальцификации ВА ассоциируется с низким годовым риском сердечно-сосудистых событий – 0,06–0,11 % и 10-летней выживаемостью 99,4 %. Само присутствие коронарного кальция не несет четкой прогностической информации: относительный риск ИБС колеблется от 1,36 до 10,75. У пациентов с высоким ККИ относительный риск достаточно высокий: так, у больных с ККИ 400 и выше риск возрастает до 26 раз по сравнению с лицами без кальциноза ВА. Для пациентов с очень высоким ККИ (1000 и выше) риск инфаркта миокарда (ИМ) и/или коронарной смерти в течение 1 года – более 25 %. M.J. Budoff и соавторы в большом исследовании (25 253 пациентов, средняя продолжительность наблюдения – 6,8 года) установили тесную взаимосвязь между общей смертностью и увеличением ККИ. Также они выявили ухудшение прогноза с ростом числа кальцинированных сосудов [14].

Результаты недавнего проспективного исследования R.C. Detrano, N.D. Wong показали, что бессимптомные пациенты, у которых был выявлен коронарный кальций, в 3 раза чаще нуждались в реваскуляризации или имели впервые возникшую стенокардию, ИМ или внезапную смерть по сравнению с пациентами без кальциноза ВА [19, 74].

Прогностическое значение кальцификации ВА справедливо и для пациентов с СД: в исследовании P. Raggi прогностическая значимость коронарного кальциноза для смертности от всех причин была одинаковой как для больных СД, так и для пациентов без СД [47]. В другом исследовании, с участием бессимптомных пациентов с СД, D.V. Anand и соавторы показали, что ценность ККИ для прогноза кардиоваскулярных событий превосходит все обычные сердечно-сосудистые факторы риска [7].

Кальциноз ВА также имеет большое прогностическое значение для женщин; P. Raggi и соавторы показали более высокую смертность от всех причин у женщин с увеличением ККИ и повышение риска неблагоприятных коронарных событий в 5,2 раза по сравнению с пациентками без кальцификации [48]. Интересно, что при одинаковом значении ККИ женщины имели большую вероятность смерти, чем мужчины.

У пациентов с заболеваниями почек прогностическая значимость кальциноза ВА остается неясной. Кальцификация у этих пациентов происходит не только в интимае, как при атеросклерозе, но и в медиис сосудов, что связано с эктопическим отложением кальция при выраженной почечной недостаточности и может не всегда коррелировать с атеросклерозом ВА.

Существует мнение о необходимости использовать специфические процентиля при определении ККИ в зависимости от возраста, пола и расы пациента в связи со значительными различиями в кальцификации ВА среди различных возрастных, этнических и гендерных групп [20]. Однако M.J. Budoff и соавторы в недавнем анализе пациентов, вошедших в исследование MESA, показали, что использование абсолютных значений ККИ лучше, чем процентиля, для конкретных групп пациентов. Добавление ККИ к общепринятым факторам риска по данным MESA позволило реклассифицировать больных с промежуточным риском: в 55 % случаев категория риска повышается, а в 21 % – понижается ($P < 0,001$) [15].

В настоящее время еще недостаточно информации о влиянии кальциноза ВА на сердечно-сосудистые осложнения после перкутанной транслюминальной коронарной ангиопластики. Исходы после выполнения данного вмешательства оценивали в исследованиях ACUTY и HORIZONT у 6855 пациентов с острым коронарным синдромом в течение 1 года наблюдения [25, 39]. Пациенты были разделены на две группы – с умеренным / выраженным кальцинозом ВА ($n=2190$) и без кальциноза / незначительным кальцинозом ВА ($n=4655$). Наличие умеренной / выраженной кальцификации ассоциировалось с более частыми случаями смерти от всех причин (соответственно 4,6 и 2,8 %, $P=0,0002$), сердечно-сосудистой смерти (3,1 и 1,8 %, $P=0,001$), ИМ с зубцом Q (2,6 и 1,6 %, $P=0,004$), смерти от ИМ (11,3 и 9,5 %, $P=0,01$), тромбозов в стенте (2,7 и 1,7 %, $P=0,007$), повторных реваскуляризаций в целевом сосуде (9,4 и 7,5 %, $P=0,02$) и в целевом стенозе (8,2 и 6,0 %, $P=0,002$), а также комбинированной конечной точки – смерть, ИМ, повторная реваскуляризация (16,1 и 12,9 %, $P=0,001$). При мультивариантном анализе наличие умеренного / выраженного кальциноза ВА было независимым предиктором тромбоза стента и реваскуляризации.

Таблица 3
Взаимосвязь кальциноза венечных артерий с сердечно-сосудистым прогнозом

Исследование	Конечная точка	Количество пациентов	Средний период наблюдения	ККИ	ОР (95 % ДИ)	Комментарии
Y. Arad и соавт. [9]	Коронарная смерть, нефатальный ИМ, реваскуляризация	1172 бессимптомных лиц	3,6 года	≥ 80 ≥ 160 ≥ 600	22,3 (5,1–97,4) 22,2 (6,4–77,4) 20,3 (7,8–53,1)	Положительное и отрицательное прогностическое значение и специфичность были прогрессивно более высокими с увеличением ККИ
N. Wong и соавт. [74]	Сердечно-сосудистые события, включая ИМ, инсульт, реваскуляризацию	926 бессимптомных лиц	3,3 года	1–15 16–80 81–270 > 271	0,72 3,29 4,5 8,8	Отмечена взаимосвязь между ККИ и последующими сердечно-сосудистыми событиями
M. Pletcher и соавт. [44]	ИМ и коронарная смерть	3970 пациентов	32–43 мес	0 1–100 101–400 > 400	1 2,1 (1,6–2,9) 5,4 (2,2–13) 10 (3,1–34)	Стандартизированные результаты 4 исследований. Анализ проведен с учетом установленных факторов риска ИБС
R. Greenland и соавт. [28]	ИМ и коронарная смерть	1029 бессимптомных лиц	84 мес	0 1–100 101–300 > 300	1 1,5 (0,7–2,9) 2,1 (1,0–4,3) 3,9 (2,1+–7,3)	Подтверждено прогностическое значение высоких уровней ККИ
A. Taylor и соавт. [63]	Нестабильная стенокардия, ИМ, коронарная смерть	1907 бессимптомных молодых лиц (возраст – в среднем 42,9 года)	36 мес	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 10,75 (2,23–51,84)	Анализ проведен с учетом Фремингемской шкалы риска семейного анамнеза ИБС
G. Kondos и соавт. [37]	ИМ и коронарная смерть	4151 бессимптомный мужчина (возраст – в среднем 50 лет) 1484 бессимптомных женщин (возраст – в среднем 50 лет)	(37±12) мес (37±12) мес	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+) Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 3,86 (1,17–12,70) 1 1,53 (0,23–10,09)	Использована пропорциональная регрессионная модель Кокса с учетом факторов риска (возраст, курение, СД, АГ, гиперхолестеринемия)
L. Shaw и соавт. [53]	Смерть от всех причин	10 377 бессимптомных лиц	5 лет	11–100 101–400 401–1000 > 1000	1,64 (1,12–2,41) 1,74 (1,16–2,61) 2,54 (1,62; 3,99) 4,03 (2,52; 6,40)	При анализе риска по пропорциональной регрессионной модели возраст и ККИ были самыми сильными предикторами смертности
R. Vliagenthart и соавт. [70]	ИМ и коронарная смерть	1795 бессимптомных лиц пожилого возраста (возраст – в среднем 71,1 года)	3,3 года	0–100 101–400 401–1000 > 1000	1 2,7 (1,0–7,7) 4,1 (1,4–11,6) 8,1 (2,9–22,3)	Скорректировано по факторам риска (ИМТ, АГ, уровни общего холестерина и ХС ЛПВП, курение, СД, семейный анамнез ИМ)
Y. Arad и соавт. [8]	ИМ, коронарная смерть и реваскуляризация	4613 бессимптомных лиц (59±6 лет)	4,3 года	0 1–99 100–339 ≥ 400	1 1,9 (0,8–4,2) 10,2 (4,8–21,6) 26,2 (12,6–53,7)	Подтверждает положительное прогностическое значение высокого ККИ

Таблица 3. Продолжение

Исследование	Конечная точка	Количество пациентов	Средний период наблюдения	ККИ	ОР (95 % ДИ)	Комментарии
A. Folsom и соавт. [24]	ИМ, стенокардия, инсульт, фатальные сердечно-сосудистые заболевания	6698 бессимптомных лиц (45–84 лет)	5,3 года	0 1–88 88–6315	1 2,6 (1,6–4,0) 6,0 (3,9–7,1)	Скорректировано по возрасту, полу, расе
S. Lakoski и соавт. [38]	ИМ, коронарная смерть, реваскуляризация и стенокардия	3601 бессимптомная женщина (60±9 лет)	3,75 года	0 1–99 100–299 ≥ 300	1 2,4 (0,8–7,3) 1,5 (0,3–8,3) 8,3 (2,3–30,0)	Скорректировано по возрасту, этнической принадлежности, ИМТ, ХС ЛПНП, АГ, курению, семейному анамнезу, использованию эстрогенов и статинов
M. Budoff и соавт. [14]	Смерть от всех причин	25 253 бессимптомных лиц	6,8 года	1–10 11–100 101–399 400–699 700–999 ≥ 1000	1,31 (1,23–1,39) 1,48 (0,71–3,07) 3,84 (2,20–6,68) 5,78 (3,00–11,16) 6,47 (3,37–12,43) 9,36 (5,36–16,33)	Самое крупное и продолжительное исследование. Прогностическая ценность определения ККИ дополняет Фремингемскую шкалу риска
P. Raggi и соавт. [47]	Смерть от всех причин	9474 бессимптомных лиц без СД ((53±10) лет) 903 с СД ((57±10) лет)	(5,0±3,5) года (5,0±3,5) года	Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+) Кальциноз ВА (–) Кальциноз ВА (+)	1 1,44 (1,16–1,80) 1 1,36 (1,21–1,54)	Пациенты с СД и без СД с ККИ=0 показали одинаковую выживаемость
A. Becker и соавт. [12]	ИМ и коронарная смерть	1726 бессимптомных лиц	(40,3±7,3) мес	0–10 11–100 101–400 > 400	М/Ж 1/1 1,7/1,9 4,1/4,5 6,8/7,9	Кальциноз АК более чувствителен, чем традиционные факторы риска в предсказании сердечно-сосудистых событий, особенно у лиц с промежуточным риском
R. Detrano и соавт. (MESA) [19]	ИМ и коронарная смерть	6722 пациента без установленных сердечно-сосудистых заболеваний	3,9 года	0 1–100 101–300 > 300	1 3,89 7,08 6,84	В исследовании представлено наибольшее число пациентов неевропеоидной расы и продемонстрирована эквивалентная прогностическая ценность ККИ у представителей всех основных расовых групп

Примечание. ОР – относительный риск; ДИ – доверительный интервал; ИМТ – индекс массы тела; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности.

Возможности стратификации риска и рекомендации для проведения количественного определения кальция в венечных артериях

Количественная оценка кальцификации ВА позволяет уточнить прогноз у пациентов с ИБС,

особенно в группе с промежуточной степенью риска, по сравнению с оценкой только традиционных факторов риска по уже существующим алгоритмам: Фремингемская шкала риска (Framingham Risk Score, FRS), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP)

III и шкала оценки риска SCORE, что позволяет потенциально уменьшить частоту осложнений в общей популяции. Включение данного показателя в алгоритмы расчета риска осложнений ИБС достоверно повышает чувствительность и специфичность прогнозирования. В недавно опубликованном обзоре, включившем в общей сложности 31 397 пациентов, представлены данные 9 отдельных исследований. Использование ККИ повышает точность прогнозирования на 14–36 %, что сравнимо или превышает показатели для других инструментальных методов обследования, позволяющих диагностировать субклинические проявления атеросклероза [3, 46, 52, 73].

Потенциальные преимущества определения кальцификации ВА должны быть сопоставлены с реальной стоимостью самой процедуры и необходимостью дальнейшего обследования и лечения в зависимости от результатов сканирования ВА. L.J. Shaw и соавторы изучили дальнейшую диагностическую тактику у 1361 пациента на протяжении в среднем 4 лет после сканирования ВА и сообщили, что использование дальнейших неинвазивных и инвазивных методик зависело от ККИ [54]. Большинство (78 %) пациентов имели ККИ ≤ 100 баллов и не нуждались в дальнейших обследованиях. Менее чем одному проценту пациентов с ККИ ≤ 1000 и только 19,4 % с ККИ ≥ 1000 в дальнейшем была проведена инвазивная коронароангиография.

Американская ассоциация сердца (American Heart Association, АНА) в руководстве 2007 г. рекомендует проведение МСКТ для определение ККА как перспективное направление, которое наиболее актуально для обследования бессимптомных лиц с повышенным риском возникновения ИБС, у которых могут быть применены превентивные меры – модификация образа жизни и, при необходимости, фармакотерапевтические вмешательства с целью снижения риска развития ИБС [27].

Учитывая патофизиологические механизмы и известные эффекты статинов, высказано предположение о том, что динамику роста ККИ можно использовать при оценке эффективности лечения этой группой препаратов. Несколько небольших рандомизированных клинических исследований проведено для тестирования этой гипотезы. В исследовании SALTIRE (Scottish Aortic Stenosis and Lipid Lowering Trial, Impact on Regression) Houslay и соавторы рандомизирова-

ли 102 пациентов, получавших аторвастатин или плацебо. Повторную КТ проводили через 2 года наблюдения. Несмотря на достоверное снижение уровней ХС ЛПНП и С-реактивного белка в группе получавших статины, ККИ у них достоверно повысился (26 % в год в группе аторвастатина по сравнению с 18 % в год в группе плацебо) [31]. Подобные результаты получены J.G. Terry, которые не выявили значимых различий в прогрессировании ККИ у 80 пациентов, леченных симвастатином или плацебо на протяжении 12 мес (9 и 5 % соответственно, различия недостоверны) [67]. A. Schmermund и соавторы не наблюдали уменьшения прогрессирования кальцификации ВА у 366 больных, получавших 10 и 80 мг аторвастатина на протяжении 12 мес, несмотря на достоверное (на 20 %) снижение уровня ХС ЛПНП во второй группе. В 5 рандомизированных исследованиях (2273 больных) не подтвердили позитивного влияния на замедление кальцификации, несмотря на снижение уровня ХС ЛПНП [31, 48, 55, 67]. В 2 нерандомизированных исследованиях показали замедление прогрессирования, связанное со снижением содержания ХС ЛПНП (< 100 мг/дл), при использовании церивастатина.

Потенциально динамика кальцификации может иметь большее прогностическое значение, чем традиционные факторы риска, представляющие собой статические параметры. Например, если базальный уровень ККИ отражает уже имеющееся проявление атеросклероза, то его динамика может адекватно отражать текущую активность заболевания и оценивать изменения с течением времени или под влиянием терапевтических вмешательств. Тем не менее, измерение динамики ККИ при помощи МСКТ встречается с определенными техническими сложностями. При сравнении его абсолютных значений в динамике возможна переоценка прогрессирования атеросклероза у пациентов с высокими исходными значениями, а при сравнении процентных изменений – его недооценка в группе низких базальных значений. АНА не рекомендует повторное определение ККИ для оценки эффективности терапии и стратификации риска. В руководстве 2007 г. Американская коллегия кардиологов (ACC) / АНА не рекомендуют определение ККИ у лиц с низким риском (например 10-летний риск ИБС < 10 %) или для скрининга населения, учитывая сложность и стоимость процедуры. По их мнению, у

пациентов с промежуточным риском целесообразно рассмотреть измерение ККИ с целью получения дополнительной информации для прогнозирования рисков. На основании полученных результатов пациенты с высоким ККИ могут быть зачислены или переведены в группу более высокой степени риска, и последующая тактика ведения пациента может быть изменена. Согласно американским рекомендациям 2012 г., скрининг кальцификации ВА также может быть проведен для специальных целей (класс рекомендаций IIb, уровень доказательств В): при сомнительных результатах нагрузочного тестирования, для определения причины кардиомиопатии (ишемическая или неишемическая), у бессимптомных пациентов с промежуточным риском [27].

Литература

- Егоров И.В. Сенильный аортальный стеноз – век изучения (к 100-летию публикации И. Менкеберга) // *Клин. мед.*– 2004.– № 12.– С. 69–73.
- Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Титов Е.Ю. Приобретенный аортальный стеноз: вопросы этиологии и патогенеза // *Укр. кардіол. журн.*– 2010.– № 1.– С. 96–103.
- Копица Н.П., Дыкун И.Я. Возможности стратификации риска развития осложнений ИБС у пациентов без выраженной клинической симптоматики на основании количественного определения кальция в коронарных артериях // *Кардиология: от науки к практике.*– 2012.– № 1.– С. 4–5.
- Adler Y., Fink N., Spector D. et al. Mitral annulus calcification – a window to diffuse atherosclerosis of the vascular system // *Atherosclerosis.*– 2001.– Vol. 155 (1).– P. 1–8.
- Adler Y., Shemesh J., Tenenbaum A. et al. Aortic valve calcium on spiral computed tomography (dual slice mode) is associated with advanced coronary calcium in hypertensive patients // *Coron. Artery Dis.*– 2002.– Vol. 13 (4).– P. 209–213.
- Adler V., Fisman E.Z., Shemesh J. et al. Spiral computed tomography evidence of close correlation between coronary and thoracic aorta calcifications // *Atherosclerosis.*– 2004.– Vol. 176 (1).– P. 133–138.
- Anand D.V., Lim E., Hopkins D. et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27 (6).– P. 713–721.
- Arad Y., Spadaro L.A., Goodman K. et al. Prediction of coronary events with electron beam computed tomography // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 36 (4).– P. 1253–1260.
- Arad Y., Newstein D., Cadet F. et al. Association of multiple risk factors and insulin resistance with increased prevalence of asymptomatic coronary artery disease by an electron-beam computed tomographic study // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 2001.– Vol. 21 (12).– P. 2051–2058.
- Arumugam S.B., Sankar N.M., Cherian K.M. Osseous metaplasia with functioning marrow in a calcified aortic valve // *J. Cardiovasc. Surg.*– 1995.– Vol. 10.– P. 610–611.
- Atar S., Jeon D.S., Luo H. et al. Mitral annular calcification: a marker of severe coronary artery disease in patients under 65 years old // *Heart.*– 2003.– Vol. 89.– P. 161–164.
- Becker A., Leber A., Becker C. et al. Predictive value of coronary calcifications for future cardiac events in asymptomatic individuals // *Amer. Heart J.*– 2008.– Vol. 155 (1).– P. 154–160.
- 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.
- Budoff M.J., Shaw U., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25 253 patients // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (18).– P. 1860–1870.
- Budoff M.J., Nasir K., McClelland R.L. et al. Coronary calcium predicts events better with absolute calcium scores than age-sex-race/ethnicity percentiles: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (4).– P. 345–352.
- Corciu A.I., Delturco S., Sicari R. et al. Common pathogenetic features between calcific aortic stenosis and atherosclerosis: role of receptor for advanced glycation end-products // *Recent. Prog. Med.*– 2010.– Vol. 101 (10).– P. 413–417.
- Cury R.C., Ferencik M., Hoffmann U. et al. Epidemiology and association of vascular and valvular calcium quantified by multi-detector computed tomography in elderly asymptomatic subjects // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 94 (3).– P. 348–351.
- Demer L.L. Vascular calcification and osteoporosis: inflammatory responses to oxidized lipids // *Intern. J. Epidemiology.*– 2002.– Vol. 31.– P. 737–741.
- Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358 (13).– P. 1336–1345.
- Diez R.A.V., Detrano R., Jackson S. et al. Acculturation and socioeconomic position as predictors of coronary calcification in a multiethnic sample // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (11).– P. 1557–1565.
- Dweck M.R., Khaw H.J., Sng G.K.Z. et al. Aortic stenosis, atherosclerosis, and skeletal bone: is there a common link with calcification and inflammation? // *Eur. Heart J.*– Advance Access published.– 2013.– P. 1–8.
- Eisen A., Tenenbaum A., Koren-Morag N. et al. Calcification of the thoracic aorta as detected by spiral computed tomography among stable angina pectoris patients: association with cardiovascular events and death // *Circulation.*– 2008.– Vol. 118 (13).– P. 1328–1334.
- Feldman T., Glagov S., Carroll J.D. Restenosis following successful balloon valvuloplasty: bone formation in aortic valve leaflets // *Cathet. Cardiovasc. Diagn.*– 1993.– Vol. 29.– P. 1–7.
- Folsom A.R., Kronmal R.A., Detrano R.C. et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima-media thickness in the prediction of cardiovascular disease incidence: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168 (12).– P. 1333–1339.
- Genereux P., Madhavan M.V., Mintz G.S. et al. Ischemic outcomes after coronary intervention of calcified vessels in acute coronary syndromes. Pooled analysis from the HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction) and ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) TRIALS // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (18).– P. 1845–1854.
- Gonzalez A.L.F., Montero J.A., Martínez A. et al. Osseous metaplasia and hematopoietic bone marrow in a calcified aortic valve // *Tex Heart Inst. J.*– 1997.– Vol. 24 (3).– P. 232.
- Greenland P., Bonow R., Brundage B. et al. ACCF/AHA 2007 Clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 378–402.
- Greenland P., LaBree L., Azen S.P. et al. Coronary artery calcium score combined with Framingham score for risk prediction in asymptomatic individuals // *JAMA.*– 2004.– Vol. 291 (2).– P. 210–215.
- Hak A.E., Pols H.A., van Hemert A.M. et al. Progression of aortic calcification is associated with metacarpal bone loss during menopause: a population-based longitudinal study // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2000.– Vol. 20.– P. 1926–1931.
- Ho J., FitzGerald S., Carnaday J. et al. Relation of aortic valve calcium to myocardial ischemic perfusion in individuals with a low

- coronary artery calcium score // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (11).– P. 1535–1537.
31. Houslay E.S., Cowell S.J., Prescott R.J. et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 1207–1212.
32. Howe W.O., Dajani K. The Use of 64 Slice Multi-Detector Computed Tomography for the Detection of Mitral Annular Calcification and its Relationship to Coronary Calcification In Low to Intermediate Risk Patients // *J. Cardiovascular Computed Tomography.*– 2008.– Vol. 2 (4S).– P. 1–2.
33. Hyder J.A., Allison M.A., Wong N. et al. Association of coronary artery and aortic calcium with lumbar bone density: the MESA Abdominal Aortic Calcium Study // *Am. J. Epidemiol.*– 2009.– Vol. 169 (2).– P. 186–194.
34. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B. et al. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease stroke and peripheral vascular disease // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283 (21).– P. 2810–2815.
35. Kim E.J., Yong H.S., Seo H.S. et al. Association between aortic calcification and stable obstructive coronary artery disease // *Intern. J. Cardiology.*– 2011.– Vol. 153.– P. 192–195.
36. Kim K.M. Calcification of matrix vesicles in human aortic valve and aortic media // *Fed. Proc.*– 1976.– Vol. 35 (2).– P. 156–162.
37. Kondos G.T., Hoff J.A., Sevrukov A. et al. Electron-beam tomography coronary artery calcium and cardiac events: a 37-month follow-up of 5635 initially asymptomatic low- to intermediate-risk adults // *Circulation.*– 2003.– Vol. 107 (20).– P. 2571–2576.
38. Lakoski S.G., Greenland P., Wong N.D. et al. Coronary artery calcium scores and risk for cardiovascular events in women classified as «low risk» based on Framingham risk score: the multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // *Arch. Intern. Med.*– 2007.– Vol. 167 (22).– P. 2437–2442.
39. Lansky A.J., Goto K., Cristea E. et al. Clinical and angiographic predictors of short- and long-term ischemic events in acute coronary syndromes: results from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy (ACUITY) trial // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2010.– Vol. 3 (4).– P. 308–316.
40. 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.
41. Nair C.K., Subdhakaran C., Aronow W.S. et al. Clinical characteristics of patients younger than 60 years with mitral annular calcium: comparison with age- and sex-matched control subjects // *Am. J. Cardiol.*– 1984.– Vol. 54.– P. 1286–1287.
42. O'Brien K.D., Reichenbach D.D., Marcovina S.M. et al. Apolipoproteins B, (a), and E accumulate in the morphologically early lesion of 'degenerative' valvular aortic stenosis // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 1996.– Vol. 16 (4).– P. 523–532.
43. Ortlepp J.R., Hoffmann R., Ohme F. et al. The vitamin D receptor genotype predisposes to the development of calcific aortic valve stenosis // *Heart.*– 2001.– Vol. 85.– P. 635–638.
44. Pletcher M.J., Tice J.A., Pignone M. et al. 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.
45. Pohle K., Maffert R., Ropers D. et al. Progression of aortic valve calcification: association with coronary atherosclerosis and cardiovascular risk factors // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (16).– P. 1927–1932.
46. 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.
47. Raggi P., Shaw L.J., Berman D.S. et al. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43 (9).– P. 1663–1669.
48. Raggi P., Callister T.Q., Shaw U. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Arterioscler. Thromb. Vas. Biol.*– 2004.– Vol. 24.– P. 1272–1277.
49. Roberts W.C. Morphologic features of the normal and abnormal mitral valve // *Am. J. Cardiol.*– 1983.– Vol. 51.– P. 1005–1028.
50. Roberts W.C. The senile cardiac calcification syndrome // *Am. J. Cardiol.*– 1986.– Vol. 58.– P. 572–574.
51. Rubin M.R., Silverberg S.J. Editorial: vascular calcification and osteoporosis – the nature of the nexus // *J. Clin. Endocrinol. Metabolism.*– 2004.– Vol. 89 (19).– P. 4243–4245.
52. Sharma R.K., Sharma R.K., Voelker D.J. et al. Cardiac risk stratification: Role of the coronary calcium score // *Vascular Health and Risk Management.*– 2010.– Vol. 6.– P. 603–610.
53. Shaw L.J., Raggi P., Schisterman E. et al. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality // *Radiology.*– 2003.– Vol. 228 (3).– P. 826–833.
54. Shaw L.J., Min J.K., Budoff M. et al. Induced cardiovascular procedural costs and resource consumption patterns after coronary artery calcium screening: results from the EISNER (Early Identification of Subclinical Atherosclerosis by Noninvasive Imaging Research) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (14).– P. 1258–1267.
55. Schmermund A., Achenbach S., Budde T. et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113 (3).– P. 427–437.
56. 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. Am. Coll. Cardiol.*– 1999.– Vol. 34 (3).– P. 777–786.
57. Schulz E., Arfai K, Liu X. et al. Aortic-calcification and the risk of osteoporosis and fractures // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*– 2004.– Vol. 89.– P. 4246–4253.
58. Sinnott B., Syed I., Sevrukov A. et al. Coronary Calcification and Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women Are Independent Processes Associated with Aging // *Calcif. Tissue Int.*– 2006.– Vol. 78.– P. 195–202.
59. Stewart B.F., Siscovick D., Lind B.K. et al. Clinical factors associated with calcific aortic valve disease Cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 29 (3).– P. 630–634.
60. Sung J., Lim S.J., Choe Y. et al. Comparison of the coronary calcium score with the estimated coronary risk // *Coron. Artery Dis.*– 2008.– Vol. 19 (7).– P. 475–479.
61. Takasu J., Shavelle D.M., O'Brien K.D.: et al. Association between progression of aortic valve calcification and coronary calcification: assessment by electron beam tomography // *Acad. Radiol.*– 2005.– Vol. 12 (3).– P. 298–304.
62. Takasu J., Budoff M.J., O'Brien K.D. et al. Relationship between coronary artery and descending thoracic aortic calcification as detected by computed tomography: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis.*– 2009.– Vol. 204 (2).– P. 440–446.
63. Taylor A.J., Bindeman J., Feuerstein I. et al. Coronary calcium independently predicts incident premature coronary heart disease over measured cardiovascular risk factors: mean three-year outcomes in the Prospective Army Coronary Calcium (PACC) project // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46 (5).– P. 807–814.
64. Tenenbaum A., Shemesh J., Fisman E.Z. et al. Advanced mitral annular calcification is associated with severe coronary calcification on fast dual spiral computed tomography // *Invest. Radiol.*– 2000.– Vol. 35 (3).– P. 193–198.
65. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Pines A. et al. Gender paradox in cardiac calcium deposits in middle-aged and elderly patients: mitral annular and coronary calcifications interrelationship // *Maturitas.*– 2000.– Vol. 36 (1).– P. 35–42.
66. Tenenbaum A., Fisman E.Z., Shemesh J. et al. Combined coronary and mitral annulus calcium detection in the non-invasive diagnosis of coronary artery disease in patients with systemic hypertension // *Coron. Artery Dis.*– 2002.– Vol. 13 (2).– P. 113–117.
67. Terry J.G., Carr J.J., Kouba E.O. et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from

- the Coronary Artery calcification Treatment with Zocor [CATZ] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 1714–1717.
68. Thubrikar M.J., Deck J.D., Aouad J. et al. Intramural stress lesions of the aorticas a causative factor in atherosclerotic valve // *Atherosclerosis.*– 1985.– Vol. 55.– P. 299–311.
69. Utsunomiya H., Yamamoto H., Kunita E. et al. Combined presence of aortic valve calcification and mitral annular calcification as a marker of the extent and vulnerable characteristics of coronary artery plaque assessed by 64-multidetector computed tomography // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 213 (1).– P. 166–172
70. Vliegenthart R., Oudkerk M., Hofman A. et al. Coronary calcification improves cardiovascular risk prediction in the elderly // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (4).– P. 572–577.
71. Walsh C.R., Larson M.G., Kupka M.J. et al. Association of aortic valve calcium detected by electron beam computed tomography with ecardiographic aortic valve disease and with calcium deposits in the coronary arteries and thoracic aorta // *Am. J. Cardiol.*– 2004.– Vol. 93 (4).– P. 421–425.
72. Watanabe Y., Kokubo H., Miyagawa-Tomita S. et al. Activation of Notch1 signaling in cardiogenic mesoderm induces abnormal heart morphogenesis in mouse // *Development.*– 2006.– Vol. 133.– P. 1625–1634.
73. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39 (2).– P. 225–230.
74. Wong N.D., Budoff M.J., Pio J. et al. Coronary calcium and cardiovascular event risk: Evaluation by age- and gender-specific quartiles // *Am. Heart J.*– 2002.– Vol. 143.– P. 456–459.
75. Wong N.D., Sciammarella M., Arad Y. et al. Relation of thoracic aortic and aortic valve calcium to coronary artery calcium and risk assessment // *Am. J. Cardiol.*– 2003.– Vol. 92 (8).– P. 951–955.
76. 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 // *Am. Heart J.*– 2003.– Vol. 146 (1).– P. 153–159.

Поступила 23.02.2015 г.

Кальциноз вінцевих артерій, аорти, клапанів серця та ішемічна хвороба серця: патофізіологія, взаємозв'язок, прогноз, стратифікація ризику. Частина 3. Взаємозв'язок кальцифікації вінцевих артерій з кальцинозом інших локалізацій (аорта, клапани серця), остеопорозом. Можливості прогнозу і стратифікації ризику

М.І. Лутай, І.П. Голікова

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

Ризик серцево-судинних захворювань зростає майже лінійно зі збільшенням коронарного кальцієвого індексу (ККІ). Відсутність кальцифікації вінцевих артерій (ВА) асоціюється з низьким річним ризиком серцево-судинних подій (0,06–0,11 %) і виживанням упродовж 10 років 99,4 %. Кількісна оцінка кальцифікації ВА дозволяє уточнити прогноз у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, особливо в групі з проміжним ступенем ризику, порівняно з оцінкою тільки традиційних чинників ризику за чинними алгоритмами: Фремінгемскою шкалою ризику, АТР ІІІ, шкалою SCORE. Склероз і кальциноз клапанів серця й аорти мають багато спільних чинників і патофізіологічних механізмів з атеросклерозом. Враховуючи кореляції цих показників з ККІ, виявлення кальцинозу низхідної аорти, аортального або мітрального клапанів може бути додатковим критерієм підвищеного серцево-судинного ризику в безсимптомних або малосимптомних пацієнтів. На теперішній час не доведено причинно-наслідковий зв'язок між процесами атеросклерозу, судинної кальцифікації й остеопорозом.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, кальциноз вінцевих артерій, коронарний кальцієвий індекс, кальциноз аорти, кальциноз клапанів серця, прогноз, стратифікація ризику.

Calcification of the coronary arteries, aorta, heart valves and ischemic heart disease: pathophysiology, relationship, prognosis, risk stratification. Part 3. The relationship of calcification of the coronary arteries with calcification at other sites (the aorta, heart valves), osteoporosis. The possibilities of prognosis and risk stratification

М.І. Lutai, I.P. Golikova

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

Coronary calcium index (CCI) is linearly related to the development of cardiovascular diseases. Therefore, CCI scoring may be a valuable noninvasive imaging modality to perform cardiovascular risk stratification in asymptomatic patients, providing predictive information beyond traditional risk factors (the Framingham risk score, АТР ІІІ, SCORE scale). The absence of coronary artery calcification is associated with low annual risk of cardiovascular events (0.06–0.11 %) and 10-year survival (99.4 %). It certainly provides background for the aggressive management of coronary artery disease in asymptomatic patients. Sclerosis and calcification of heart valves and thoracic aorta have factors and pathophysiological mechanisms common to atherosclerosis. Correlation of these parameters with CCI, identification of calcification in the descending aorta, aortic and mitral valves may serve as an additional criterion of increased cardiovascular risk in asymptomatic and low-symptomatic patients. At the same time, there is still no proven causation link between atherosclerosis, vascular calcification and osteoporosis.

Key words: ischemic heart disease, calcification of the coronary arteries, coronary calcium index, valvular heart disease, prognosis, risk stratification.

УДК 615.273

Клопідогрель – безпечніший за тикагрелор щодо кровотеч: ретельний аналіз дослідження PLATO*

J. DiNicolantonio¹, F. D'Ascenzo², A. Tomek³, S. Chatterjee^{4,5}, A. Niazi⁶,
G. Biondi-Zoccai⁷

¹ Wegmans Pharmacy, Ithaca, Нью-Йорк, США

² Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Італія

³ Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Чехія

⁴ Brown University, США

⁵ Providence VAMC, США

⁶ Shifa College of Medicine, Ісламабад, Пакистан

⁷ Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Італія

КЛЮЧОВІ СЛОВА: тикагрелор, клопідогрель, геморагічні події, кровотечі

PLATO було рандомізованим, подвійним сліпим, багатоцентровим клінічним дослідженням у паралельних групах, в якому порівнювали ефективність тикагрелору і клопідогрелю у 18 624 пацієнтів з гострим коронарним синдромом [13]. Пацієнтів рандомізували в групи застосування тикагрелору (навантажувальна доза 180 мг з наступним переходом на прийом 90 мг двічі на добу) або клопідогрелю (навантажувальна доза 300–600 мг з наступним переходом на прийом 75 мг один раз на добу); тривалість прийому препаратів становила 6–12 міс. У той час як переваги тикагрелору порівняно з клопідогрелем щодо серцево-судинних подій та смертності досить широко висвітлені в літературі, ми поставили за мету дослідити безпечність тикагрелору та клопідогрелю щодо епізодів кровотеч.

Найбільш значущий проблемний аспект застосування будь-якого антиагреганта, й особливо тикагрелору, – це ризик кровотеч. Дослідження PLATO передбачало власне визначення ступеня тяжкості геморагічних небажаних явищ. У табл. 1 порівнюються визначення різних категорій кровотеч за шкалами TIMI та PLATO. Зокрема згідно зі шкалою PLATO такі безсумнівні кровотечі, як внутрішньоперикардіальна з тампонадою або внутрішньочерепна, які, найбільш ймовірно, є тяжкими, «беззастережно» позиціонуються як великі / загрозливі для життя. Водночас за шкалою TIMI ці два типи кровотеч

можуть позиціонуватися як малі, мінімальні або незначущі (окрім випадків, коли вони виявляються клінічно або супроводжуються зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л). Окрім цього, в дослідженні PLATO визначення «інших великих», «малих» та «мінімальних» кровотеч більше пов'язані зі ступенем інвалідизації або втручаннями, в яких виникає потреба. Поряд з цим, визначення категорій кровотеч за шкалою TIMI більшою мірою сфокусовані на ступені зниження рівня гемоглобіну. Таким чином, застосування критеріїв шкали TIMI призводить до ідентифікації меншої кількості геморагічних подій порівняно зі шкалою PLATO. Справді, найбільш суттєва відмінність щодо визначення великої кровотечі за шкалами TIMI і PLATO полягає в тому, що за шкалою PLATO одним із критеріїв великої кровотечі є трансфузія двох і більше одиниць еритроцитарної маси, а за шкалою TIMI трансфузія не є критерієм великої кровотечі [10].

Таким чином, кількість пацієнтів, які відповідали критеріям великих кровотеч за шкалою PLATO, була більшою, ніж таких, що відповідали критеріям великих кровотеч за шкалою TIMI (тобто, було легше досягнути відповідності критеріям великої кровотечі за шкалою PLATO, ніж TIMI). Критерії кровотеч за шкалою PLATO, ймовірно, ширше охоплюють проблему, ніж такі за шкалою TIMI, оскільки тяжкість геморагічних

* Int. J. Cardiol. – 2013. – <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.06.135>

Таблиця 1

Порівняння шкал тяжкості кровотечі PLATO і TIMI

Шкала PLATO	Шкала TIMI
<p><i>Критерії великої фатальної/загрозливої для життя кровотечі</i> Будь-який з переліку:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фатальна кровотеча • Внутрішньочерепна кровотеча • Інтраперикардальна кровотеча з тампонадою • Гіповолемічний шок або тяжка гіпотензія внаслідок кровотечі, що потребує введення пресорних препаратів або хірургічного втручання • Клінічно явна кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л • Трансфузія 4 і більше одиниць еритроцитарної маси у зв'язку з кровотечею 	<p><i>Критерії великої кровотечі</i> Внутрішньочерепна або клінічно значуща, тяжка кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну більше ніж на 50 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту більш як на 15 %)</p>
<p><i>Критерії іншої великої кровотечі</i> Будь-який з переліку:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Кровотеча, що призводить до значущої інвалідизації (наприклад, внутрішньоочна зі стійкою втратою зору) • Клінічно явна кровотеча, асоційована зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л • Трансфузія 2–3 одиниць еритроцитарної маси у зв'язку з кровотечею 	<p><i>Критерії загрозливої для життя кровотечі</i> Різновид великої кровотечі за шкалою TIMI, що відповідає будь-якому з критеріїв:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Фатальна • Призводить до розвитку гіпотензії, що потребує застосування інотропних засобів • Така, що продовжується і потребує хірургічного втручання • Потребує проведення трансфузії 4 і більше одиниць еритроцитарної маси) впродовж періоду, що перевищує 48 год • Симптомна внутрішньочерепна кровотеча
<p><i>Критерій малої кровотечі</i> Кровотеча, зупинка якої потребує медичного втручання (наприклад, носова кровотеча, що потребує звернення до медичного закладу для проведення тампонади)</p>	<p><i>Критерій малої кровотечі</i> Будь-яка з клінічних ознак явної кровотечі (зокрема за допомогою методів візуалізації), що асоціюється зі зниженням рівня гемоглобіну на 30–50 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту на 9–15 %)</p> <p>Примітка. У дослідженні TRITON застосовували критерій зниження гемоглобіну на 30–50 г/л</p>
<p><i>Критерій мінімальної кровотечі</i> Усі інші види кровотеч, що не потребують втручання і лікування</p>	<p><i>Критерій мінімальної кровотечі</i> Будь-яка з клінічних ознак явної кровотечі (зокрема за допомогою методів візуалізації), що асоціюється зі зниженням рівня гемоглобіну менше ніж на 30 г/л (або, за неможливості визначити рівень гемоглобіну, з абсолютним зниженням гематокриту менше ніж на 9 %)</p>

ускладнень базується більшою мірою на клінічній значущості, ніж на ступені зниження рівня гемоглобіну, проте певні критерії за шкалою PLATO, мабуть, потребують доопрацювання.

Якщо розглядати найбільш тяжкі кровотечі, пацієнт може відповідати критеріям великої/загрозливої для життя кровотечі лише за фактом того, що йому проведена трансфузія чотирьох і більше одиниць еритроцитарної маси. Оскільки доцільність трансфузії може бути більшою мірою рішенням, обґрунтованим клінічною практикою, а не об'єктивною «потребою», діагноз великої/загрозливої кровотечі є певним чином компромісним за критеріями PLATO порівняно з визначенням за шкалою TIMI. Більше того, на сьогодні не доведено, що трансфузія тромбо-

цитарної маси (незалежно від клінічного контексту) може погіршувати виживання. Інший недолік критеріїв PLATO – те, що діагноз великої кровотечі розглядався, якщо пацієнту було проведено дві й більше трансфузії; знову ж таки, на відповідність цьому критерію може впливати, переважно, клінічний досвід, аніж тяжкість самої кровотечі. Незважаючи на це, коли критерії PLATO були переглянуті в контексті вилучення трансфузії, відносний ризик великої, загрозливої для життя і фатальної кровотечі на тлі прийому тикагрелору і клопідогрелю був приблизно однаковим, що виявлено при аналізі без такого перегляду [10]. Більше того, велике значення мають малі або «незначні» кровотечі, оскільки вони є однією з найбільш частих причин низької

Таблиця 2
Основні показники безпеки

Показник	Тикагрелор (n=9235) Пацієнти, в яких виникла подія	Клопідогрель (n=9186) Пацієнти, в яких виникла подія	Відношення ризиків	Збільшення або зни- ження частоти подій на 1000 пролікованих пацієнтів
Смерть від усіх причин	408 (4,4 %)	505 (5,5 %)	0,8	-10
Велика кровотеча	961 (10,4 %)	929 (10,1 %)	1,03	3
Велика фатальна/загрозлива для життя кровотеча	491 (5,3 %)	480 (5,2 %)	1,02	1
Фатальна кровотеча	21 (0,2 %)	23 (0,3 %)	0,91	0
Велика кровотеча за шкалою TIMI	657 (7,1 %)	638 (6,9 %)	1,02	2
Велика кровотеча, не пов'язана з процедурою	235 (2,5 %)	180 (2,0 %)	1,3	6
Внутрішньочерепна кровотеча	27 (0,3 %)	14 (0,2 %)	1,9	1
Смерть унаслідок інтракрані- альної кровотечі	11 (0,1 %)	2 (0)	5,47	1
КШ	770	814		
Велика кровотеча, пов'язана з КШ	619 (80,4 %)	654 (80,3 %)	1	0
Фатальна кровотеча, пов'язана з КШ	6 (0,8 %)	6 (0,7 %)	0	0

прихильності до антиагрегантної терапії, що може призвести до рикошетної реактивації тромбоцитів та підвищення ризику повторних ішемічних подій у пацієнтів, яким проведено черезшкірне коронарне втручання з приводу інфаркту міокарда (ІМ) [1].

У рамках дослідження PLATO працював незалежний центральний експертний комітет (НЦЕК), який узгоджено приймав рішення щодо кожного випадку кровотечі, керуючись однією і тією самою якісною системою оцінювання, що охоплювала специфічний набір визначень. НЦЕК оцінював дані кожного пацієнта, якому впродовж дослідження було проведено коронарне шунтування (КШ), для виявлення будь-якого можливо-го геморагічного епізоду, незалежно від того, чи позначив його дослідник. Більше того, НЦЕК переглядав інформацію, надану дослідниками, і застосовував узгоджені критерії для категоризації всіх геморагічних подій як «великі фатальні/загрозливі для життя», «інші великі», «малі» й «мінімальні». Кровотечі, не асоційовані з КШ і позначені дослідниками як «мінімальні», НЦЕК не категоризував. Однак їх додавали до геморагічних епізодів, позначених НЦЕК як «мінімальні». Також в обов'язки НЦЕК входила експертиза і верифікація конкретних випадків, кваліфікованих дослідниками як геморагічні епізоди. Справді, НЦЕК ідентифікував додаткові

геморагічні події й рекомендував спонсору надіслати запит до центру реєстрації геморагічних епізодів для офіційної експертизи. Однак НЦЕК реєстрував та надсилав запит лише за згодою дослідника [10].

Результати

У дослідженні PLATO спостерігали збільшення частоти кровотеч на тлі застосування тикагрелору (табл. 2). У групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю була суттєво більшою частота великих кровотеч; великих та малих кровотеч; великих, малих та мінімальних кровотеч. Так, на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем реєстрували набагато вищу частоту великих та малих кровотеч

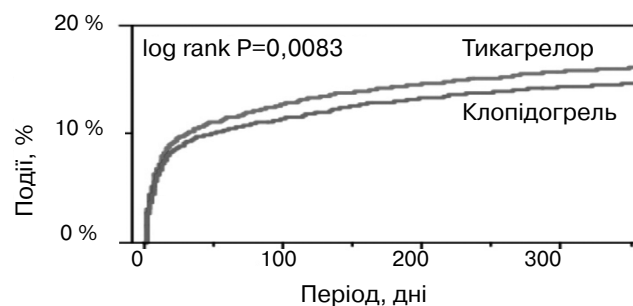


Рис. 1. Великі та малі кровотечі (будь-яка кровотеча, що потребує втручання або лікування).

(будь-яких кровотеч, які потребували лікування або втручання) (1339 (14,5 %) пацієнтів проти 1215 (13,2 %) відповідно, log-rank $P=0,0083$) (рис. 1) [10]. На кожні 1000 пацієнтів, які отримували лікування тикагрелором, виникало на три великі кровотечі більше, рівно як і більше на шість кровотеч, не асоційованих із процедурою. Таке збільшення кількості геморагічних ускладнень відбувається, головним чином, за рахунок спонтанних кровотеч (не пов'язаних з процедурою/КШ). У дослідженні PLATO спонтанні кровотечі становили приблизно 25 % усіх великих кровотеч, при цьому на тлі тикагрелору спостерігали достовірно більшу частоту спонтанних кровотеч порівняно з клопідогрелем ((log-rank $P<0,001$ для різниці) (рис. 2) [10]. На тлі прийому тикагрелору спонтанні кровотечі характеризувалися тяжчим перебігом; окрім того, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв виникненню достовірно більшої частоти великих спонтанних кровотеч (3,1 проти 2,3 %, відношення ризиків (BP) 1,31; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,08–1,60); великих та малих спонтанних кровотеч (5,9 проти 4,3 %; BP 1,39; 95 % ДІ 1,21–1,60); великих, малих та мінімальних спонтанних кровотеч (24,3 проти 15,9 %; BP 1,62; 95 % ДІ 1,51–1,74) на етапі 12 міс спостереження (рис. 3) [10]. Найчастішими «великими спонтанними кровотечами» у дослідженні PLATO були гастроінтестинальні та інтракраніальні. Порівняно з клопідогрелем, тикагрелор сприяв зростанню частоти «великих спонтанних» гастроінтестинальних кровотеч (1,3 проти 1,0 %, відношення шансів (ВШ) 1,32; 95 % ДІ 1,01–1,72, $P=0,048$), а також «великих спонтанних» інтракраніальних кровотеч (0,3 проти 0,15 %,

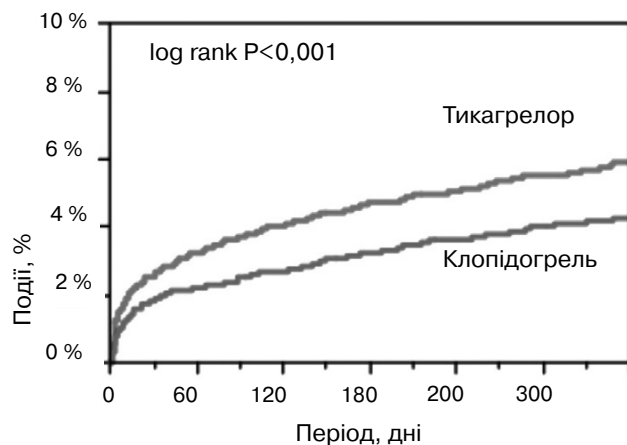


Рис. 2. Великі та малі (спонтанні) кровотечі, не пов'язані з процедурою.

ВШ 1,92; 95 % ДІ 1,02–3,63, $P=0,059$) [10]. Більше того, в групі тикагрелору 11 з 13 (85,6 %) фатальних спонтанних кровотеч були інтракраніальними, у той час як у групі клопідогрелю таких кровотеч була 1 з 12 (8,3 %) [10]. Підсумкові дані про «великі фатальні/загрозливі для життя» і «фатальні, не пов'язані з процедурою» геморагічні події за первинною анатомічною локалізацією наведено в табл. 3. Порівняно з клопідогрелем, тикагрелор не викликав зростання частоти фатальних геморагічних подій. Однак дані про такі кінцеві точки, як тромбози стентів, ІМ та смерть (і, відповідно, фатальні геморагічні події), у дослідженні PLATO нещодавно були переглянуті. Поряд з цим, нещодавно продемонстровано, що підвищення ризику виникнення інсульту на тлі застосування тикагрелору більш значуще, ніж початково було представлено в оригінальних публікаціях про це дослідження [2–9, 11, 12].

У дослідженні PLATO КШ виконали 1584 пацієнтам (приблизно 12 % упродовж першого року) [10]. Хоча частота КШ-асоційованих кровотеч була дещо нижчою в пацієнтів, що приймали тикагрелор, реєстрація таких кровотеч була зміщена на користь тикагрелору. Незважаючи на той факт, що частота КШ-асоційованих кровотеч не збільшувалася на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем, дослідження було сплановане таким чином, що результати були значуще зміщені на користь тикагрелору. В Медичному огляді Управління продовольства і медикаментів США чітко вказують на це зміщення, аргументуючи його тим, що протокол реєстрації геморагічних подій передбачав не позначати процедурні кровотечі як небажані події, якщо їх виникнення під час проведення процедури було очікуваним. Однак не було жодних рекомендацій щодо форми небажаних подій про те, які кровотечі слід вважати «очікуваними» під час процедури [4, 10].

Варто зазначити, що у формі для реєстрації небажаних явищ відмітка «Кровотеча пов'язана з процедурою і не є небажаним явищем» не передбачала наступну вказівку на тяжкість кровотечі (мінімальна, мала або велика). Окрім цього, частина форми для реєстрації небажаних явищ, що залишилася, не потребувала заповнення. На протипагу цьому, повідомлення про КШ-асоційовані кровотечі було розроблене так, щоб надати якомога більше інформації (тобто, при вказуванні на випадок в електронній формі

Таблиця 3
«Великі фатальні/загрозливі для життя» і фатальні геморагічні події за первинною анатомічною локалізацією

Первинна локалізація	Усього великих кровотеч		Фатальні/загрозливі для життя кровотечі		Фатальні кровотечі	
	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)	Тикагрелор 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель 75 мг на добу (n=9186)
Усього кровотеч	251	190	109	99	13	13
Гастроінтестинальні	124	94	47	47	0	5
Інтракраніальні	27	14	27	14	11	1
Із сечовивідних шляхів	13	14	4	4	0	0
Перикардіальні	11	11	10	10	1	2
Підшкірні/шкірні	11	4	3	1	0	1
Носові	6	8	0	3	0	0
Кровохаркання	2	3	2	0	1	0
Ретроперитонеальні	0	3	1	3	0	1
Внутрішньоочні	0	2	0	0	0	0
Внутрішньосуглобові	0	0	0	0	0	0
Інші	46	37	15	17	0	3

система автоматично відтворювала цей випадок в усіх формах, що стосувалися КШ). Більше того, після вказівки у полі «Пов'язані з КШ» досліднику слід було заповнити поля, що стосувалися тяжкості кровотечі (мінімальні, малі або великі), на відміну від кровотеч, пов'язаних із процедурою [4, 10]. Ураховуючи антитромбоцитарний профіль тикагрелору, слід було б очікувати меншу кількість КШ-асоційованих кровотеч на тлі прийому цього препарату (швидший ефект

«нейтралізації» тромбоцитів), проте більшу частоту кровотеч, пов'язаних із процедурою (вираженіше пригнічення активності тромбоцитів) порівняно з клопідогрелем. Таким чином, здається, що «пасьянс» був розкладений на користь тикагрелору (тобто, намагаючись збільшити кількість повідомлень про КШ-асоційовані кровотечі й водночас мінімізувати частоту повідомлень про процедурні кровотечі); цілком зрозуміло, що це зміщує кількість КШ-асо-

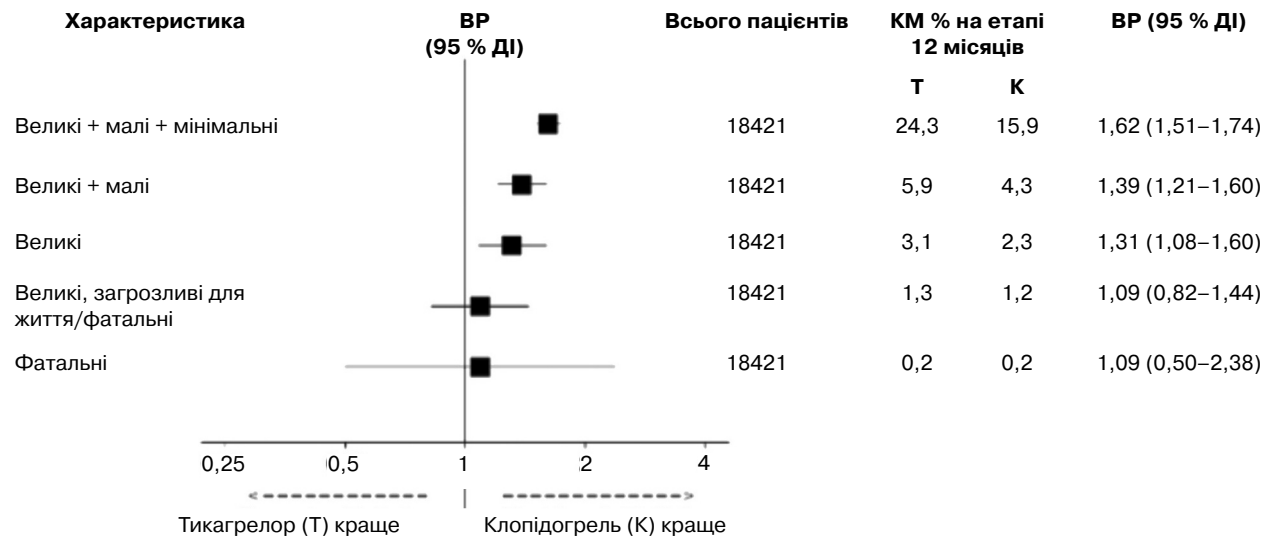


Рис. 3. Кровотечі (спонтанні), не пов'язані з процедурою, залежно від ступеня тяжкості. ДІ – довірчий інтервал; ВР – відношення ризиків, розраховане для кривих виживання (hazard ratio); КМ % – частка пацієнтів, в яких виникла подія, на етапі 12 міс спостереження (метод Каплана – Мейєра).

ційованих та процедурних кровотеч на користь тикагрелору. Отже, ці два типи кровотеч (асоційовані з КШ або процедурою), найбільш імовірно, спотворюють уявлення про ризик геморагічних ускладнень на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем і вказують, можливо, чому більшість кровотеч у дослідженні PLATO були КШ-асоційованими (737 (8 %) проти 783 (8,5 %) для тикагрелору і клопідогрелю відповідно). Незважаючи на спотворене повідомлення про ці два типи кровотеч, упродовж перших кількох днів після припинення прийому досліджуваних антиагрегантів, частота КШ-асоційованих кровотеч на тлі прийому тикагрелору була вищою (рівень статистичної значущості не вказаний) [10]. Справді, КШ, яке виконували в період 24–96 год після припинення прийому тикагрелору, ускладнювалося більшою кількістю і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю; це також супроводжувалося більшим об'ємом дренажу плевральної порожнини і трансфузій у групі тикагрелору порівняно з клопідогрелем. КШ, яке виконували через 96 год і пізніше після відміни антиагреганта, характеризувалося сприятливішим профілем кровотеч у групі тикагрелору. У період від 0 до 96 год після припинення прийому антиагреганта перед проведенням КШ, спостерігали зростання кількості великих, а також загрозливих для життя/фатальних КШ-асоційованих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелю (ВР 1,04; 95 % ДІ 0,98–1,12 і ВР 1,04; 95 % ДІ 0,90–1,21 відповідно) [10]. Більше того, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, в яких на момент

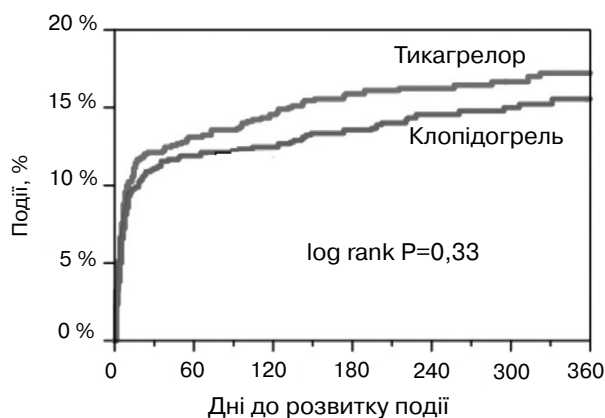


Рис. 4. Великі та малі кровотечі у північноамериканській когорті хворих.

проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів. Ці дані свідчать про те, що тикагрелору властивий швидший розвиток ефекту «нейтралізації» тромбоцитів, що триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі. Таким чином, фармакокінетика тикагрелору (тобто, його швидший ефект «нейтралізації» тромбоцитів) не корелює з тим, що відбувається в умовах реальної клінічної практики (тобто з фармакодинамікою). Зазначені дані свідчать про те, що проведення КШ або інших великих хірургічних втручань повинно бути відстрочене на 5 і більше днів після припинення прийому тикагрелору. Останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть та ІМ. Поряд з цим, нещодавно продемонстровано, що підвищення ризику інсульту на тлі застосування тикагрелору більш значуще, ніж початково було висвітлено в оригінальних публікаціях з PLATO. У зв'язку з вищим ризиком кровотеч на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем слід обережно застосовувати тикагрелор у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, особливо за високого ризику виникнення геморагічних ускладнень.

У північноамериканській когорті спостерігали гірші результати на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем. У той час як можна було б очікувати на відсутність підвищеного ризику кровотеч, якщо тикагрелор був неефективним, ймовірно, через низький ступінь пригнічення тромбоцитів на тлі застосування досліджуваного препарату, у північноамериканській когорті спостерігали подібну тенденцію щодо підвищеного ризику поєднання великих та малих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з клопідогрелем (рис. 4). У північноамериканській популяції також спостерігали більшу частоту спонтанних кровотеч на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем. Ризик кровотеч залежно від регіону наведено в табл. 4; підвищення ризику великих кровотеч у PLATO подібне як у північноамериканському регіоні, так і за його межами.

Більш цікавим був той факт, що пацієнти, які приймали тикагрелор і в котрих було низьке вихідне значення розрахованої швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) – менше 30 мл/хв, мали вищий ризик виникнення великої кровотечі (19,0 %) порівняно з пацієнтами з показником

Таблиця 4
Ризик кровотечі залежно від регіону

Усі кровотечі	Лікування	Кількість пацієнтів з ризиком	Великі кровотечі у PLATO*	Загрозливі для життя/фатальні кровотечі у PLATO*	Фатальні кровотечі у PLATO*
Поза Північною Америкою	Тикагрелор	8350	858 (10,3 %)	441 (5,3 %)	18 (0,2 %)
	Клопідогрель	8319	831 (10,0 %)	438 (5,3 %)	21 (0,3 %)
Північна Америка	Тикагрелор	885	103 (11,6 %)	50 (5,6 %)	2 (0,2 %)
	Клопідогрель	867	98 (11,3 %)	44 (5,1 %)	2 (0,2 %)

Примітка. * У дужках наведено відсоток пацієнтів, у яких виникла подія (метод Каплана – Мейєра).

ШКФ ≥ 30 мл/хв (10,3 %). Зазначене збільшення ризику великих кровотеч не було таким вираженим у групі клопідогрелю (відповідно 11,3 проти 9,9 %). Окрім цього, в пацієнтів з ШКФ < 30 мл/хв був підвищений ризик великих кровотеч на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем (23 (19 %) проти 16 (11,3 %); кількість пацієнтів, які мали би бути під впливом чинника ризику (N) – 12; 95 % ДІ 6–514). Більше занепокоєння викликав той факт, що порівняно з клопідогрелем в пацієнтів групи тикагрелору, в яких ШКФ становила < 30 мл/хв, був вищий ризик смерті (31 (26,5 %) проти 34 (23,4 %); N=35; 95 % ДІ 7–13), а також розвитку ниркової недостатності (12 (13,6 %) проти 5 (5,4 %), N=15; 95 % ДІ 7–156)) [7, 10]. Таким чином, поки не буде доведено інакше, слід утримуватися від призначення тикагрелору в пацієнтів з ШКФ < 30 мл/хв. Також у пацієнтів з початковими ураженнями печінки легкого ступеня спостерігали збільшення кількості великих кровотеч на 28 % на тлі застосування тикагрелору порівняно з клопідогрелем (11,2 проти 8,8 %; ВР 1,28; 95 % ДІ 0,72–2,30). Таким чином, тикагрелор слід застосовувати з обережністю в пацієнтів з ураженнями печінки легкого ступеня. Варто також

зазначити, що пацієнтів з помірними або тяжкими ураженнями печінки вилучали з дослідження PLATO, тому за наявності таких уражень печінки тикагрелор не слід призначати. Окрім цього, дані, наведені в табл. 5, свідчать про те, що тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню ризику гематурії (ВР 1,91; 95 % ДІ 0,95–3,83); інтракраніальної кровотечі, субдуральної або іншої гематоми (ВР 1,87; 95 % ДІ 1,02–3,42); підшкірних кровотеч, екхімозів, гематом (ВР 1,63; 95 % ДІ 0,84–3,17); носових кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,67–3,32); заочеревинних гематом або кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,53–4,19); гастроінтестинальних/анальних кровотеч (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,93–1,64); а також кровотеч/гематом у цілому (ВР 1,21; 95 % ДІ 1,02–1,43) [10]. На додаток до цього, частота переривання застосування препарату через виникнення носової кровотечі була в 3,15 разу значуще вищою у групі тикагрелору, ніж у групі клопідогрелю (ВР 3,15; 95 % ДІ 1,65–6,02; P=0,0005) (рис. 5).

Висновки

Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяє значущому підвищенню частоти спон-

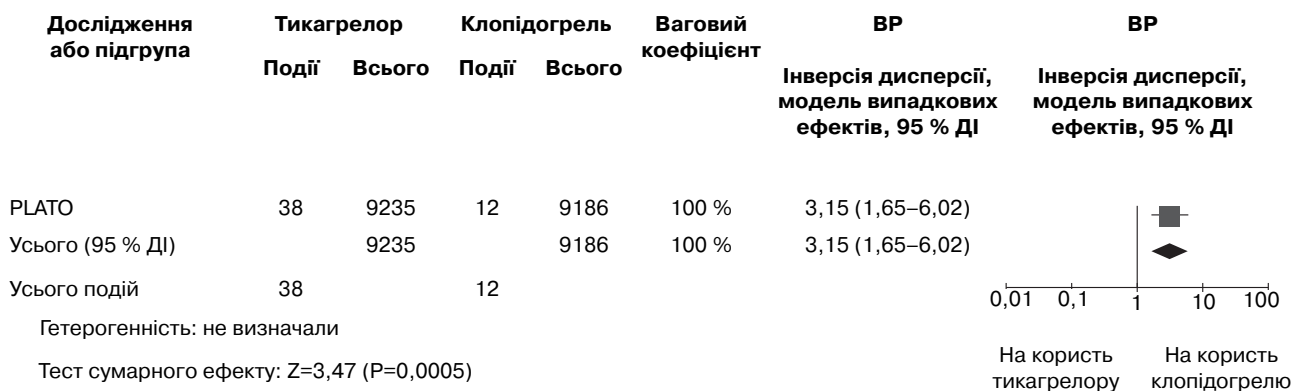


Рис. 5. Відносний ризик відміни лікування через виникнення носової кровотечі.

Таблиця 5
Значні небажані явища

Показник	Тикагрелор, 90 мг двічі на добу (n=9235)	Клопідогрель, 75 мг на добу (n=9186)	ВР	95 % ДІ
Гематурія	23 (0,25 %)	12 (0,13 %)	1,91	(0,95–3,83)
Внутрішньочерепна кровотеча або субдуральна або інша гематома	30 (0,32 %)	16 (0,17 %)	1,87	(1,02–3,42)
Підшкірна кровотеча, екхімоз, гематома	23 (0,25 %)	14 (0,15 %)	1,63	(0,84–3,17)
Синдром слабкості синусового вузла	8 (0,09 %)	5 (0,05 %)	1,59	(0,52–4,86)
Тріпотіння передсердь	11 (0,12 %)	7 (0,08 %)	1,56	(0,61–4,03)
Емболія гілок легеневих артерій	31 (0,34 %)	20 (0,22 %)	1,54	(0,88–2,70)
Носова кровотеча	15 (0,16 %)	10 (0,11 %)	1,49	(0,67–3,32)
Заочеревинна гематома або кровотеча	9 (0,1 %)	6 (0,07 %)	1,49	(0,53–4,19)
Діарея	15 (0,16 %)	10 (0,11 %)	1,49	(0,67–3,32)
Задишка	79 (0,86 %)	53 (0,58 %)	1,48	(1,05–2,10)
Синкопальний, передсинкопальний стан	51 (0,55 %)	35 (0,38 %)	1,45	(0,94–2,23)
Запаморочення, головокружіння, псевдоголовокружіння	23 (0,25 %)	16 (0,17 %)	1,43	(0,76–2,70)
Кровотеча або гематома, пов'язані з черезшкірним коронарним втручанням	38 (0,41 %)	27 (0,29 %)	1,4	(0,86–2,29)
Тромбоемболічна подія	45 (0,49 %)	34 (0,37 %)	1,32	(0,84–2,05)
Ціаноз, апное, дихальна недостатність, гіпоксія	21 (0,23 %)	16 (0,17 %)	1,31	(0,68–2,50)
Гастроінтестинальні/анальні кровотечі	108 (1,17 %)	87 (0,95 %)	1,23	(0,93–1,64)
Кровотечі, гематоми	295 (3,19 %)	243 (2,65 %)	1,21	(1,02–1,43)

танних кровотеч усіх ступенів тяжкості. Окрім цього, на тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем спостерігали суттєве збільшення частоти великих, великих і малих, а також великих, малих та мінімальних кровотеч. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем також збільшувалася частота і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч, якщо КШ виконували у проміжку від 24 до 96 год після припинення прийому препаратів, що також супроводжувалося більшими об'ємами дренажу плевральної порожнини і трансфузій (порівняно з клопідогрелем). Поряд з цим, тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, у яких на момент проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів. Таким чином, ефект «нейтралізації» тромбоцитів тикагрелором триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі. На додаток до цього, на тлі прийому тикагрелору існує підвищений ризик інтракраніальної кровотечі, зокрема фатальної, а також геморагічного інсульту, порівняно з клопідогрелем. Отже, клопідогрель безпечні-

ший за тикагрелор щодо кровотеч. Враховуючи той факт, що останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть та ІМ, цей препарат слід призначати з обережністю, особливо в пацієнтів з підвищеним ризиком геморагічних ускладнень.

Ключові аспекти, які слід взяти на замітку

1. Ефект «нейтралізації» тромбоцитів тикагрелором триває набагато довше, ніж зазначено у фармакокінетичному профілі.
2. Тикагрелор сприяє значущому підвищенню частоти спонтанних кровотеч усіх ступенів тяжкості.
3. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем спостерігали суттєве збільшення частоти великих, великих і малих, а також великих, малих та мінімальних кровотеч.
4. Порівняно з клопідогрелем, пацієнти з ШКФ < 30 мл/хв, що приймали тикагрелор, мали підвищений ризик великих кровотеч (19 проти 11,3 %), смерті від усіх причин (26,5 проти 23,4 %), і ниркової недостатності (13,6 проти 5,4 %).

5. Упродовж перших кількох днів після відміни антиагреганта перед проведенням КШ, частота кровотеч була більшою у групі тикагрелору, аніж у групі клопідогрелю.
6. На тлі прийому тикагрелору порівняно з клопідогрелем існує підвищений ризик інтракраніальної кровотечі, зокрема фатальної, а також геморагічного інсульту.
7. КШ або інші великі хірургічні втручання слід відстрочити на п'ять і більше днів після припинення прийому тикагрелору.
8. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків і великих, і фатальних/загрозливих для життя кровотеч, якщо КШ виконували у проміжку від 24 до 96 год після припинення прийому препаратів, що також супроводжувалося більшими об'ємами дренажу плевральної порожнини і трансфузій (порівняно з клопідогрелем).
9. У період від 0 до 96 год після припинення прийому антиагреганта перед проведенням КШ, спостерігали зростання кількості великих, а також загрозливих для життя/фатальних КШ-асоційованих кровотеч у групі тикагрелору порівняно з групою клопідогрелем (відповідно ВР 1,04; 95 % ДІ 0,98–1,12 і ВР 1,04; 95 % ДІ 0,90–1,21).
10. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню кількості випадків кровотеч, асоційованих з КШ, у тих пацієнтів, в яких на момент проведення втручання не був витриманий термін 5 днів після припинення прийому препаратів.
11. Тикагрелор порівняно з клопідогрелем сприяв зростанню ризику гематурії (ВР 1,91; 95 % ДІ 0,95–3,83); інтракраніальної кровотечі, субдуральної або іншої гематоми (ВР 1,87; 95 % ДІ 1,02–3,42); підшкірних кровотеч, екхімозів, гематом (ВР 1,63; 95 % ДІ 0,84–3,17); носових кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,67–3,32); заочеревинних гематом або кровотеч (ВР 1,49; 95 % ДІ 0,53–4,19); гастроінтестинальних/анальних кровотеч (ВР 1,23; 95 % ДІ 0,93–1,64); а також кровотеч/

гематом у цілому (ВР 1,21, 95 % ДІ 1,02–1,43) [10].

12. Останнім часом переглядається користь тикагрелору щодо виникнення таких кінцевих точок, як смерть, ІМ і тромбоз стентів. Окрім цього, згідно з повним оглядом Управління продовольства і медикаментів США, підвищення ризику інсульту на тлі прийому тикагрелору є більш значущим, ніж повідомлялося в оригінальних публікаціях про дослідження PLATO.

Література

1. Cohen M. Expanding the recognition and assessment of bleeding events associated with antiplatelet therapy in primary care // *Mayo Clin. Proc.* – 2009. – Vol. 84 (2). – P. 149–160.
2. DiNicolantonio J.J., Biondi-Zoccai G. Challenging ticagrelor's claimed reduction in the rate of definite stent thrombosis versus clopidogrel: insights from the FDA reports // *Int. J. Cardiol.* – 2013.
3. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Challenging the FDA black box warning for high aspirin dose with ticagrelor in patients with diabetes // *Diabetes.* – 2013. – Vol. 62 (3). – P. 669–671.
4. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Comparing the safety of ticagrelor versus clopidogrel: insights from the FDA reports // *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* – 2013. – Vol. 7 (1). – P. 5–9.
5. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Comparing ticagrelor versus clopidogrel in patients with a history of cerebrovascular disease: a net clinical harm? // *Stroke.* – 2012. – Vol. 43 (12). – P. 3409–3410.
6. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Exploring the reduction in myocardial infarction in the PLATO trial: which patients benefited on ticagrelor vs. clopidogrel? // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 165 (3). – P. 396–397.
7. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L. Exploring the ticagrelor – statin interplay in the PLATO trial // *Cardiology.* – 2013. – Vol. 124 (2). – P. 105–107.
8. DiNicolantonio J.J., Can M.M., Serebruany V.L. Lost in follow-up rates in TRACER, ATLAS ACS 2, TRITON and TRA 2P trials: challenging PLATO mortality rates // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 164 (3). – P. 255–258.
9. DiNicolantonio J.J., Serebruany V.L., Tomek A. Refuting the ticagrelor-aspirin black box warning: and proposing a ticagrelor early-PCI black box warning // *Int. J. Cardiol.* – 2013.
10. FDA ticagrelor review of complete response — drug approval package // Administration UFA / Ed. Silver Spring: US Department of Health and Human Services, 2011.
11. Serebruany V.L. Viewpoint: paradoxical excess mortality in the PLATO trial should be independently verified // *Thromb. Haemost.* – 2011. – Vol. 105 (5). – P. 752–759.
12. Serebruany V.L., DiNicolantonio J.J., Can M.M. Mortality in the TRACER and ATLAS ACS 2 trials: two more reasons to audit vital records in PLATO // *Cardiology.* – 2012. – Vol. 123. – P. 11–14.
13. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1045–1057.

Надійшла 05.02.2015 р.

Клопидогрель – безопаснее, чем тикагрелор, относительно кровотечений: детальный анализ исследования PLATOJ. DiNicolantonio¹, F. D'Ascenzo², A. Tomek³, S. Chatterjee^{4,5}, A. Niaz⁶, G. Biondi-Zoccai⁷¹ *Wegmans Pharmacy, Ithaca, Нью-Йорк, США*² *Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Италия*³ *Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Чехия*⁴ *Brown University, США*⁵ *Providence VAMC, США*⁶ *Shifa College of Medicine, Исламабад, Пакистан*⁷ *Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Италия*

Цель работы – сравнить частоту возникновения геморрагических событий на фоне применения клопидогреля и тикагрелора в исследовании Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO).

Материал и методы. Проанализированы данные Медицинского обзора Управления продовольствия и медикаментов США (FDA Medical Review).

Результаты. По сравнению с клопидогрелем на фоне приема тикагрелора наблюдали достоверно большее количество кровотечений: спонтанных, крупных, крупных и небольших вместе, а также крупных, небольших и минимальных вместе. Тикагрелор также способствовал увеличению числа случаев и больших, и фатальных / угрожающих жизни кровотечений по сравнению с клопидогрелем, если коронарное шунтирование (КШ) выполняли в промежутке 24–96 ч после прекращения приема препаратов, что также сопровождалось большими объемами дренирования плевральной полости и трансфузий. Более того, тикагрелор сравнению с клопидогрелем способствовал увеличению числа случаев кровотечений, ассоциированных с КШ, у тех пациентов, у которых на момент проведения вмешательства не был выдержан срок 5 дней после прекращения приема препаратов. Наряду с этим прием тикагрелора сравнению с клопидогрелем ассоциировался с повышением риска гематурии (отношение рисков (ОР) 1,91; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,95–3,83); внутричерепных кровотечений, возникновения субдуральных или других гематом (ВР 1,87; 95 % ДИ 1,02–3,42); подкожных кровотечений, экхимозов, гематом (ВР 1,63; 95 % ДИ 0,84–3,17); носовых кровотечений (ОР 1,49; 95 % ДИ 0,67–3,32); забрюшинных гематом (ОР 1,49; 95 % ДИ 0,53–4,19), гастроинтестинальных/анальных кровотечений (ОР 1,23; 95 % ДИ 0,93–1,64), а также кровотечений/гематом в целом (ОР 1,21; 95 % ДИ 1,02–1,43).

Выводы. Клопидогрель безопаснее, чем тикагрелор, относительно возникновения кровотечений. Кроме этого, для тикагрелора характерно более быстрое развитие эффекта «нейтрализации» тромбоцитов, который длится гораздо дольше, чем указано в фармакокинетическом профиле. В последнее время пересматривается польза тикагрелора относительно возникновения таких конечных точек, как смерть, тромбоз стентов и инфаркт миокарда. Недавно показано, что повышение риска возникновения инсульта на фоне приема тикагрелора более значимое, чем изначально было представлено. Учитывая эти данные, не рекомендуется отдавать предпочтение тикагрелору перед клопидогрелем в контексте повышенного риска возникновения кровотечений.

Ключевые слова: тикагрелор, клопидогрель, геморрагические события, кровотечения.

Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeds: a closer look at the PLATO trial

J. DiNicolantonio¹, F. D'Ascenzo², A. Tomek³, S. Chatterjee^{4,5}, A. Niazi⁶, G. Biondi-Zoccai⁷

¹ Wegmans Pharmacy, Ithaca, New York, USA

² Città Della Salute e della Scienza, Division of Cardiology, University of Turin, Italy

³ Department of Neurology, Charles University in Prague, 2nd Faculty of Medicine, University Hospital Motol, Czech Republic

⁴ Brown University, USA

⁵ Providence VAMC, USA

⁶ Shifa College of Medicine, Islamabad, Pakistan

⁷ Department of Medico-Surgical Sciences and Biotechnologies, Sapienza University of Rome, Latina, Italy

The aim – to compare hemorrhagic events between clopidogrel and ticagrelor in the Platelet Inhibition and Patient Outcomes (PLATO) trial.

Material and methods. We examined the FDA Medical Review.

Results. Compared to clopidogrel, ticagrelor significantly increased spontaneous bleeds, major bleeds, major plus minor bleeds, and major plus minor plus minimal bleeds. Ticagrelor also increased both major and fatal/life-threatening bleeds versus clopidogrel when CABG was performed between 24 and 96 h after stopping medication, which was also accompanied by a larger volume of chest tube drainage and transfusions. Moreover, ticagrelor increased CABG-related bleeding versus clopidogrel in those patients who did not wait until day 5 after stopping treatment to have CABG. Additionally, compared to clopidogrel, ticagrelor increased the risk of hematuria (RR 1.91; 95 % CI 0.95–3.83), intracranial hemorrhage or subdural or other hematoma (RR 1.87; 95 % CI 1.02–3.42), subcutaneous hemorrhage, ecchymosis, hematoma (RR 1.63; 95 % CI 0.84–3.17), epistaxis (RR 1.49; 95 % CI 0.67–3.32), retroperitoneal hematoma or hemorrhage (RR 1.49; 95 % CI 0.53–4.19), gastrointestinal/anal bleed (RR 1.23; 95 % CI 0.93–1.64) and bleed/hematoma (RR 1.21, 95 % CI 1.02–1.43).

Conclusions. Clopidogrel is safer than ticagrelor in regard to bleeding. Additionally, ticagrelor's purported faster antiplatelet 'offset' is substantially longer than its pharmacokinetics indicate. Considering the fact that the mortality, stent thrombosis and myocardial infarction 'benefit' of ticagrelor have recently been challenged, and that the increase in stroke on ticagrelor has recently been shown to be worse than originally published, the decision to use ticagrelor over clopidogrel in the face of a higher risk for bleeds is not advised.

Key words: ticagrelor, clopidogrel, hemorrhagic events, bleeds.

Георгій Вікторович Дзяк

(до 70-річчя від дня народження)



20 березня 2015 р. відзначив 70-річчя від дня народження видатний учений, педагог, лікар-клініцист, заслужений діяч науки і техніки України, академік НАМН України, ректор Дніпропетровської медичної академії, доктор медичних наук, професор Георгій Вікторович Дзяк.

Георгій Вікторович народився у сім'ї медиків. Його батько – професор Віктор Миколайович Дзяк – учений, видатний клініцист, мати – Лідія Петрівна – також була лікарем. Георгій Вікторович пройшов шлях від аспіранта до ректора Дніпропетровської медичної академії. Життя присвятив втіленню своєї мрії – бути лікарем.

З відзнакою закінчив лікувальний факультет Дніпропетровської медичної академії. Вступив до аспірантури на кафедру факультетської терапії № 1, де й розпочав свою науково-дослідницьку та лікувальну діяльність. Захистивши у 1970 р. кандидатську дисертацію на тему «Особливості зовнішнього дихання та кардіогемодинаміки у спортсменів – плавців, підводників та водолазів», працював асистентом кафедри факультетської терапії № 2, потім

доцентом цієї кафедри, з 1979 р. – завідувачем кафедри. У 1980 р. успішно захистив докторську дисертацію на тему: «Гіпертрофія та дистрофія міокарда як наслідок гіперфункції серця». З 1981 р. і дотепер Георгій Вікторович завідує кафедрою госпітальної терапії № 2.

Як керівник кафедри, вчений, педагог, послідовник та продовжувач справ батька, він зберігає найкращі традиції: самовідданість у роботі, чуйне ставлення до хворого, вимогливість та новаторство в навчальному процесі.

Талановитого професора у 1987 р. призначають проректором з навчальної роботи, а в 1996-му обирають ректором Дніпропетровської державної медичної академії. Вперше в Україні в Дніпропетровській медичній академії впроваджено комплексний державний іспит, і це стало прикладом для всіх медичних вузів України.

Професор Г.В. Дзяк підготував блискучу плеяду вчених, які працюють у системі охорони здоров'я не тільки в Україні, а й за її межами. Під керівництвом Георгія Вікторовича виконано 58 кандидатських та 19 докторських дисертацій.

Результати наукових досліджень професора та його учнів знайшли відображення у понад 600 наукових публікаціях. Під редакцією Г.В. Дзяка та за його безпосередньою участю видано 20 монографій, 2 підручники, 17 наукових посібників. Георгій Вікторович Дзяк – автор 18 винаходів, співавтор 2 відкриттів, отримав 23 патенти.

Пріоритетними напрямками наукової діяльності Г.В. Дзяка залишаються кардіологія та ревматологія. Особлива увага відводиться питанням профілактики та лікування атеросклерозу, гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, остеоартрозу, ревматоїдного артрити. З його ініціативи створено центр з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії. В клінічну практику впроваджують сучасні методи лікування хворих з гострим коронарним синдромом. На сучасному рівні проводять діагностику і лікування складних порушень ритму та провідності серця.

У дослідженнях під науковим керівництвом Георгія Вікторовича Дзяка вивчали основні положення діагностики та клінічного перебігу серцевої недостатності; особливості після-інфарктного ремоделювання міокарда лівого шлуночка; клініко-функціональні характеристики хворих на ішемічну хворобу серця після стентування; особливості функціонального стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи; внутрішньосерцеву гемодинаміку та стан діастолічної функції за артеріальної гіпертензії; підходи до ведення та лікування надшлуночкових аритмій. Отримано дані про нові можливості проведення тривалої антикоагулянтної терапії для профілактики та лікування тромбозів глибо-

ких вен і венозних тромбоемболій з використанням нових антикоагулянтних засобів.

За ініціативою професора Г.В. Дзяка створена та успішно працює бальнеологічна лікарня «Солоний лиман», у якій проходять лікування та реабілітацію пацієнти з ураженням опорно-рухового апарату. На базі клініки академії відкрито центр остеопорозу, де вирішуються проблеми діагностики, лікування та профілактики цієї проблеми.

Багатогранна наукова, педагогічна, лікувальна та громадська діяльність були високо оцінені, і в 1994 р. Георгія Вікторовича обрано членом-кореспондентом НАМН України за спеціальністю «терапія», а в 1999 р. – дійсним членом НАМН України. У складі колективу авторів, який розробив і успішно впровадив програму діагностики та лікування артеріальної гіпертензії, у 2003 р. Г.В. Дзяк був удостоєний Державної премії України.

Академік Г.В. Дзяк – один з найбільш авторитетних учених-медиків та організаторів медичної допомоги в Україні, лідер великої, авторитетної наукової школи з кардіології та ревматології. Тисячі лікарів різних спеціальностей з усієї України вважають Георгія Вікторовича своїм наставником, який завжди відкритий для спілкування і щедро ділиться своїм колосальним досвідом.

Асоціація кардіологів України, колектив Дніпропетровської медичної академії МОЗ України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», численні колеги та друзі вітають шановного Георгія Вікторовича з ювілеєм. Бажаємо міцного здоров'я, невгамовної працездатності та достойних учнів!

Євгенія Хомівна Заремба

(до 80-річчя від дня народження)



20 березня 2015 р. виповнилося 80 років від дня народження і 56 років лікарської, науково-педагогічної та громадської діяльності Євгенії Хомівни Заремби – академіка Академії наук вищої освіти України, доктора медичних наук, заслуженого професора Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького.

Євгенія Хомівна народилася в с. Ржищів на Волині. Закінчила з відзнакою лікувальний факультет Львівського державного медичного інституту в 1959 р. З 1959 до 1970 р. працювала лікарем-терапевтом вузлової лікарні ст. Львів. У 1962–1964 рр. навчалася в клінічній ординатурі на кафедрі факультетської терапії ЛДМІ. У 1968 р. захистила кандидатську дисертацію. Працювала асистентом кафедри факультетської терапії (1970–1976), доцентом кафедри шпитальної терапії ЛДМІ, завідувачем кафедри терапії № 2 факультету вдосконалення лікарів і провізорів ЛДМІ, завідувала кафедрою сімейної медицини (1983–2005). У 1988 р. захистила докторську дисертацію, у 1989 р. їй було присвоєно звання професора. З 1993 до 1996 р. працювала

деканом факультету вдосконалення лікарів і провізорів, була членом експертної комісії з «внутрішніх хвороб» ВАК України (2001–2005). У 2004 р. обрана академіком Академії наук вищої школи України. З 2005 р. – професор кафедри сімейної медицини факультету післядипломної освіти ЛНМУ ім. Данила Галицького.

У 1995 р. кафедру терапії № 2 реорганізовано в кафедру сімейної медицини – перший навчально-методичний центр з організації та впровадження сімейної медицини в Україні. Є.Х. Заремба стала засновником першої кафедри сімейної медицини та Асоціації сімейних лікарів в Україні. Під її керівництвом опрацьована концепція організації сімейної медицини, розроблені навчальні плани, програми та методичні рекомендації для проведення практичних і семінарських занять. Під редакцією Є.Х. Заремби видано низку навчальних посібників: «Вибрані питання кардіології для сімейних лікарів» (2004, 2007), «Нетрадиційні методи лікування в практиці сімейного лікаря» (2010), «Кардіологія для сімейних лікарів» (2012), «Менопауза: міждисциплінарні аспекти» (2012),

«Шкірні ознаки внутрішніх та інфекційних хвороб у практиці сімейного лікаря» (2014), «Енциклопедія сімейного лікаря» в 5 томах та ін.

Основні напрямки наукових досліджень: діагностика та лікування ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, ревматизму, вивчення дисплазії сполучної тканини, системних автоімунних захворювань, органів дихання, ендокринної патології, системи зсідання крові, варіабельності ритму серця, імунної реактивності та функції кори наднирників. Є.Х. Заремба розробила новий метод лікування глюкокортикоїдами та інсуліном.

Академік Є.Х. Заремба – член Європейського товариства кардіологів, дійсний член Асоціації превентивної та антиейджинг медицини, член «Всеукраїнської міжнародної асоціації здоров'я НТШ», член атестаційної комісії управління охорони здоров'я Львівської області, голова Львівського обласного товариства кардіологів (з 1985 р.), дійсний член Європейської та Світової організацій сімейної медицини і загальної практики (WONCA), віце-президент Асоціації сімейних лікарів України, президент Асоціації сімейних лікарів Львівщини, член правління терапевтичного товариства України, член спеціалізованої вченої ради за спеціальностями «Внутрішні хвороби» і «Загальна практика – сімейна медицина» Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, член спеціалізованої вченої ради при ЛНМУ ім. Данила Галицького за спеціальностями «Внутрішні хвороби», «Кардіологія», член атестаційної комісії управління охорони здоров'я Львівської області, член наукового товариства

ім. Т.Г. Шевченка. Головний редактор журналу «Практична медицина» (1996–2000). Член редакції низки фахових журналів: «Українського кардіологічного журналу», «Українського ревматологічного журналу», «Сімейна медицина», «Сімейна медицина і сімейна медсестра», «Практикуючий лікар», «Львівський клінічний вісник», «Лечебное дело». Нагороджена грамотами МОЗ України, почесною відзнакою «Великого Князя Володимира» (2007); нагородою Ярослава Мудрого (2007); численними подяками, дипломами, медалями.

Є.Х. Заремба – автор 910 друкованих праць. Серед них 41 монографія, 26 методичних рекомендацій, 15 патентів і 15 – рацпропозицій. Під її керівництвом захищено більше 20 кандидатських дисертацій, наразі готуються до захисту 2 докторських і 5 кандидатських.

Євгенія Хомівна відома як чудовий організатор, клініцист, учений, досвідчений педагог, лікар вищої кваліфікаційної категорії зі спеціальностей «Кардіологія», «Терапія», «Загальна практика – сімейна медицина». Їй притаманні любов до праці та знань, нестримний творчий пошук, людяність, чуйність, скромність. Завдяки своїй коректності, витриманості, доброзичливості, вимогливості до себе та колег, високій професійній майстерності та організаторським здібностям користується заслуженим авторитетом.

Асоціація кардіологів України та редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу» вітають шановну Євгенію Хомівну з ювілеєм, зичать міцного здоров'я, миру, наснаги та успіху у всіх справах!

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; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті. Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. 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 дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься **відповідно до вимог міжнародних баз даних**. А саме: для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, необхідно виконати транслітерацію, а назву видання, в якому її опубліковано, необхідно перекласти англійською. Крім того, якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, у цьому списку необхідно 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 ¹

Для статей кирилицею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Радченко А.Д., Михеева Е.В., Сиренко Ю.М. и др. Эффективность лечения на основе препарата Лористы // Артериальная гипертензия.– 2010.– № 6.– С. 23–35.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Radchenko AD, Mikheyeva EV, Sirenko YuM, Kushnir SN, Ponomariova GV. *Arterialnaya Hypertensiya – Arterial Hypertension* 2010;6:23–35 (in Russ).

Для статей латиницею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation* 2008;117(8):1037–1044.

Для монографій кирилицею:

Список 1 (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дерюгин М.В., Бойцов С.А. Хронические миокардиты.– СПб: ЭЛБИ, 2005.– 288 с.

Список 2 (згідно з вимогами Scopus)

Deriugin MB, Boitsov SA. *ELBI*, 2005.228 p (in Russ).

¹ Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно з вимогами Scopus.

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При написанні робіт потрібно спиратися на вимоги до оформлення статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – опубліковано на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

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 30.03.2015 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica.

Папір крейдований. Друк офсетний.

Наклад 1000. Зам. № 8.

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, e-mail: 4w@4w.com.ua