

# УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



3/2015

*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. Яблунчанський (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

- Упруго-еластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией **13** Arterial wall stiffness in male patients with arterial hypertension, depending on age  
**G.V. Dzyak, E.L. Kolesnik**

**Г.В. Дзяк, Э.Л. Колесник**

Цель – изучить возрастные особенности упруго-эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией. Обследовано 90 мужчин в возрасте 18–69 лет с гипертонической болезнью I и II стадии. На момент проведения исследования ни один из пациентов не принимал анитигипертензивную и липидоснижающую терапию. В зависимости от возраста все пациенты были рандомизированы на группы по десятилетиям. Измеряли периферическое артериальное давление (АД) и показатели упруго-эластических свойств артериальной стенки. Зарегистрировано линейное повышение уровня центрального систолического (ЦСАД) и пульсового (ЦПАД) АД, величины скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекса аугментации (АІх) по группам с возрастом. Наиболее значимо возраст был ассоциирован с повышением ЦСАД ( $r=0,58$ ;  $P<0,05$ ), ЦПАД ( $r=0,49$ ;  $P<0,05$ ), а также величиной АІх ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) и СРПВ ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ) в аорте. СРПВ была тесно связана с офисным уровнем систолического и диастолического АД уже в возрасте до 40 лет, а в 50 лет соответствовала критериям субклинического поражения сосудистой стенки как органа-мишени, и сочеталась с повышением ЦСАД и ЦПАД в аорте. Характер выявленных изменений свидетельствует о значительном увеличении ЦСАД, ЦПАД и СРПВ у больных АГ уже в возрасте 40–49 лет, что означает ухудшение жесткости артериальной стенки и увеличение сердечно-сосудистого риска.

- Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією **20** Comparison of treatment based on combination lisinopril and hydrochlorothiazide vs bisoprolol and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe arterial hypertension

**Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко,  
Г.В. Пономарьова, П.І. Сидоренко,  
С.А. Поліщук, О.О. Сніцаренко**

**G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko,  
G.V. Ponomareva, P.I. Sidorenko,  
S.A. Polishchuk, O.O. Snitsarenko**

Мета – порівняти ефективність застосування комбінації високоселективного β-адреноблокатора бісопрололу й гідрохлоротіазиду та комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією (АГ). У дослідження залучено 59 пацієнтів з помірною та тяжкою АГ (середній рівень систолічного (САТ)/діастолічного (ДАТ) артеріального тиску –  $(171,3\pm 2,1)/(98,6\pm 1,3)$  мм рт. ст.). Усім хворим на початку дослідження та на етапах лікування проводили: вимірювання маси тіла та зросту, офісного САТ, ДАТ та ЧСС, добуве моніторингу АТ, визначення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного (ШРПХе) та м'язового (ШРПХм) типів, центрального САТ (ЦСАТ), біохімічне дослідження крові, ЕКГ. Пацієнтам призначали або фіксовану комбінацію лізиноприлу і гідрохлоротіазиду в добовій дозі 40 та 25 мг відповідно ( $n=32$ ) або нефіксовану комбінацію бісопрололу 10 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг ( $n=27$ ). У разі необхідності через 1 міс лікування додавали амлодипін, через 3 міс – доксазозин. Спостерігали достовірне однакове зниження офісного АТ у пацієнтів обох груп, а також достовірне зниження середньодобової ЧСС у групі застосування бісопрололу й гідрохлоротіазиду. Зниження ЦСАТ у групі лізиноприлу і гідрохлоротіазиду було достовірно більшим, ніж у групі комбінації бісопрололу. У групі бісопрололу й гідрохлоротіазиду достовірно збільшився індекс аугментації, у групі лізиноприлу і гідрохлоротіазиду – достовірно не змінився. Достовірної динаміки ШРПХ(е) та ШРПХ(м) в обох групах не спостерігали. Незважаючи на майже однакове зниження рівня брахіального АТ, як за результатами офісного вимірювання, так і згідно з даними добового моніторингу, терапія на основі комбінації лізиноприлу і гідрохлоротіазиду достовірно краще впливала на зниження ЦСАД. Крім того, тільки в цій групі спостерігали достовірне зниження концентрації креатиніну сироватки в кінці дослідження.

## Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Перипроцедурне пошкодження міокарда у хворих на стабільну стенокардію залежно від способу медикаментозної протекції **29** Periprocedural myocardial damage in patients with stable angina, depending on the method of drug cardioprotection

**М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Ю.М. Соколов**

**M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobylyak, Yu.M. Sokolov**

Мета – дослідити кардіопротекторний вплив статинів та їх комбінації із триметазидином на зменшення частоти виникнення перипроцедурного пошкодження міокарда під час проведення черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). Залежно від виконаної терапевтичної корекції, спрямованої на зниження пошкодження міокарда під час ЧКВ, усі обстежені були рандомізовані на групи. У групі застосування розувастатину та комбінованого лікування через 24 год після ЧКВ ступінь поширення перипроцедурного пошкодження міокарда становив 11,1 %, що було достовірно нижче, ніж у контрольній групі (до 45,7 %,  $P=0,001$ ), та в групі, в якій використовували для медикаментозної корекції лише триметазидин (37,5 %,  $P=0,062$ ). Аналізуючи ступінь поширення перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 і 24 год, констатували наявність кардіопротекторного антиішемічного ефекту щодо захисту міокарда під час ЧКВ як для розувастатину окремо, так і для його комбінації з триметазидином порівняно з іншими обстежуваними групами. Ізольоване використання триметазидину було пов'язано з достовірним ( $P<0,001$ ) зниженням абсолютних показників тропоніну I тільки в групах пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда під час проведення ЧКВ.

Роль набутої автоімунної відповіді в розвитку гострого коронарного синдрому **40** Role of the acquired immune response in the development of acute coronary syndrome

**Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Братусь**

**T.V. Talaieva, V.O. Shumakov, V.V. Bratus**

The aim – the determination of the mechanisms of acute coronary syndrome development and role of acquired immune response. We enrolled 15 patients with ACS hospitalized within 6 hours after appearance of clinical symptoms. Fifteen patients with stable angina pectoris formed the control group. The specific clinical feature of the ACS was the sharp increase of systemic inflammation and CRP blood content in average by 3.7 times more than in patients of the control group. This inflammation reflected acquired immune response, with circulating immune complexes increase by 2.5 times more than in patients with stable angina. The development of the immune reaction was combined with increase of modified lipoproteins blood content: modified LDL – by 2.6 times, VLDL – 4.5 times more than in control group. More increased content of cholesterol (CH) (by 2 times) and TG (by 2.5 times) in circulating immune complexes in patients with ACS indicated autoimmune character of the reaction. There reactions were accompanied by significant moderate changes of blood lipoprotein spectrum: the increase of CH LDL content in patient with ACS by 25 % more and CH VLDL – by 27 % more than in control patients. Much more pronounced were lipoprotein functional changes, reflected by appearance of LDL small dense particles and decrease of HDL protective properties as a result of diminishing their apo-A-1 content. In conclusion, atherogenic and immunogenic blood lipoprotein modification followed by development of autoimmune response is one of the main mechanism of atherogenic plaque destabilization with subsequent development of ACS.

Зміни активності згортувальної та протизгортувальної систем крові в жінок з різним ступенем ризику серцево-судинних подій **48** Changes in blood coagulation and anticoagulation factors activity in women with different risks of cardiovascular events

**Н.В. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, О.М. Пленова, А.І. Пастушина, А.В. Ляхощка**

**N.V. Netyazhenko, T.Y. Malchevska, O.M. Plyenova, A.I. Pastushyna, A.V. Lyakhotska**

Мета – оцінити показники системи коагуляційного гомеостазу в пацієнтів з різним ступенем ризику виникнення фатальних серцево-судинних подій упродовж 10 років та виявити їх особливості в жінок. У проспективне дослідження увійшли 92 хворих, серед яких 38 (41,3 %) чоловіків і 54 (58,7 %) жінки віком у середньому (58,2±3,4) року. За шкалою SCORE пацієнти були розподілені на 4 групи ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10 років. I групу становили 22 особи з низьким ризиком (< 1 %), II групу – 20 хворих з помірним ризиком (1–5 %), III групу – 20 хворих з високим ризиком (5–10 %), IV групу – 30 хворих з дуже високим серцево-судинним ризиком (≥ 10 %). Усім хворим одноразово визначали показники системи гемостазу: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активність системи протеїну С, час XIIa-залежного фібринолізу, активність антитромбіну III. У пацієнтів з високим та дуже високим ризиком, зокрема в жінок, виявлено такі протромбогенні порушення: зменшення АЧТЧ та ТЧ, збільшення рівня фібриногену, зниження антикоагулянтної активності протеїну С та антитромбіну III, збільшення вмісту РФМК та подовження XIIa-залежного фібринолізу. Встановлено достовірні відмінності в роботі протизгортувальної системи крові, а саме – зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С у жінок з помірним, високим та дуже високим ризиком, а також антитромбіну III, починаючи з групи низького ризику. Ці показники не лише відрізнялися від таких у попередніх за ризиком групах, а й мали достовірні гендерні відмінності. Постменопаузальний період у жінок, незалежно від віку, супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу, що виявляється підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, вираженість яких безпосередньо пов'язана зі ступенем серцево-судинного ризику.

- Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса preconditionирования **55** Autonomic imbalance in patients with stable angina: possible physiological triggers of preconditioning process  
**Н.Т. Ватутин, Н.В. Калинкина, В.С. Колесников** **N.T. Vatutin, N.V. Kalinkina, V.S. Kolesnikov**

Цель – оценить влияние комбинированного препарата, содержащего аденозин и молсидомин, на вариабельность ритма сердца у больных со стенокардией напряжения. Обследовано 18 больных (11 мужчин и 7 женщин в возрасте в среднем  $56 \pm 3$  года) со стенокардией напряжения II–III функционального класса, прогрессирующей на момент включения в исследование. Пациентов разделили на две группы: в 1-й ( $n=9$ ) назначали стандартную терапию прогрессирующей стенокардии, во 2-й ( $n=9$ ) – в дополнение к ней – комбинированный препарат, содержащий аденозин (адвокард), в дозе 1 таблетка под язык 3 раза в сутки на протяжении 1 мес. Контрольную группу составили практически здоровые лица того же возраста ( $n=10$ ). Всем пациентам исходно (в день госпитализации), через 1 нед после стабилизации стенокардии и спустя 3 мес (через 2 мес после окончания приема исследуемого препарата) выполняли суточное мониторирование ЭКГ с оценкой временных и спектральных показателей ВСП. Исходно SDNN, RMSSD, NN50, триангулярный индекс, TP и HF существенно не различались у пациентов 1-й и 2-й групп, однако были достоверно ниже, чем в контрольной. Показатели SDANN, LF и LF/HF в обеих группах были выше, чем в контрольной. Во время второго обследования после стабилизации стенокардии во 2-й группе отмечена тенденция к повышению SDNN, RMSSD и TP и снижению SDANN, но при этом значения, сопоставимые с группой контроля, не были достигнуты. В 1-й группе такой тенденции не отмечено. Через 3 мес в обеих клинических группах отмечалось достоверное уменьшение SDANN и снижение LF и LF/HF до значений, сравнимых с контролем, при этом существенных различий между группами не отмечалось. NN50 и триангулярный индекс в 1-й и 2-й группах не изменились. Во 2-й группе отмечено достоверное повышение SDNN, RMSSD, HF и TP, в то время как в 1-й эти показатели не изменились. Комбинированный препарат, содержащий аденозин и молсидомин, способствует улучшению состояния автономной регуляции сердца как во время его приема, так и спустя два месяца после его отмены. Положительное влияние препарата на состояние вегетативного тонуса, очевидно, обусловлено развитием фармакологического preconditionирования, которое способствует увеличению устойчивости кардиомиоцитов к ишемии.

### Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

- Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами **60** Prediction of left atrial appendage thrombus and sludge in patients with non-valvular atrial fibrillation and impact of anticoagulation on their assessment  
**О.С. Сычев, А.О. Бородай, Э.С. Бородай** **O.S. Sychov, A.O. Borodai, E.S. Borodai**

Цель – оценить клинические и/или эхокардиографические предикторы выявления тромба и феномена спонтанного контрастирования (ФСК) 4+ (сладжа) в ушке левого предсердия (УЛП), а также оценить влияние предшествующей и последующей антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии на их обнаружение и прогрессирование у больных с неклапанной ФП. В проспективном обсервационном исследовании приняли участие 182 пациента с ФП неклапанного происхождения. ФСК 4+ обнаружен в 13,2 % случаев, а тромб в УЛП – в 11 % случаев. По результатам мультивариантного анализа количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, Sm < 7 см/с и Em < 8 см/с являлись независимыми предикторами признаков тромбообразования у больных с ФП. Перед проведением чреспищеводной эхокардиографии (ЧПЭХО) 48,6 % больных не принимали никаких антикоагулянтов и ацетилсалициловую кислоту, у них частота обнаружения тромбов и ФСК 4+ составила соответственно 13,5 и 12,4 %, а в группе варфарина – соответственно 9,9 и 16,9 %, и достоверно не отличалась между группами. При повторном ЧПЭХО выявление тромбов уменьшилось на 73,7 %, а ФСК 4+ – на 53,3 %. Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и показатели тканевой доплерографии Sm < 7 см/с и Em < 8 см/с позволяют прогнозировать наличие тромба или сладжа в УЛП. Вследствие невозможности адекватного контроля эффективности варфарина применение традиционного подхода подготовки к кардиоверсии часто является неэффективным, а подготовку к восстановлению синусового ритма предпочтительнее проводить с предварительным чреспищеводным исследованием на фоне антикоагулянтной терапии.

- Зміни структури і функції міокарда в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь після кардіоверсії при тривалому спостереженні **68** Changes of the myocardial structure and function in patients with persistent atrial fibrillation after cardioversion at long-term follow-up  
**Н.П. Левчук, О.Й. Жарінов, М.Р. Ікоркін, О.С. Сичов** **N.P. Levchuk, O.J. Zharinov, M.R. Ikorkin, O.S. Sychov**

Мета – порівняти динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з персистентною неклапанною фібриляцією передсердь (ФП) протягом 18 міс після кардіоверсії залежно від утримання синусового ритму. У проспективне

спостереження залучили 225 послідовно обстежених пацієнтів, відібраних для планового відновлення синусового ритму серця. Крім загальноклінічних даних, протокол обстеження передбачав трансторакальну і чезрестравохідну ехокардіографію з метою детальної оцінки показників структурно-функціонального стану шлуночків і передсердь. Через 18 міс після кардіоверсії синусовий ритм зберігався у 125 (55,6 %) пацієнтів. У 100 (44,4 %) хворих зареєстровано персистентну або постійну ФП, у тому числі в 47 – через 6 міс, у 23 – через 12 міс, у 30 – через 18 міс після кардіоверсії. Утримання синусового ритму при 18-місячному спостереженні асоціювалося з переходом більшості обстежених пацієнтів у легший функціональний клас серцевої недостатності за NYHA, а також значущим поліпшенням показників структурно-функціонального стану міокарда, зменшенням ступеня вираження мітральної та трикуспідальної регургітації. Рецидив ФП асоціювався з погіршенням стану вушка лівого передсердя. Отримані дані свідчать на користь стратегії відновлення та утримання ритму як ефективного шляху профілактики «тахікардіоміопатії» у пацієнтів із симптомною персистентною ФП.

### Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных с недостаточностью митрального клапана **75** Longitudinal segmental displacement of left ventricular walls in patients with mitral insufficiency  
**О.М. Trembovetska**

**Е.М. Трембовецкая**

Цель – изучить особенности продольного сегментарного смещения стенок левого желудочка (ЛЖ) у больных с недостаточностью митрального клапана (НМК). Для диагностики НМК, а также для определения ее степени, выраженности дилатации и оценки функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии. Метод включал одно- и двухмерную эхокардиографию, непрерывную и импульсную доплер-эхокардиографию, цветное доплеровское картирование. Особое внимание уделено ультразвуковой технологии спекл-трекинг на основе двухмерной эхокардиографии. Обследованы 54 пациента с НМК. В группу сравнения вошли 35 больных с нормальной структурой сердца. В группе пациентов с НМК объемы ЛЖ достоверно превышали норму, при этом фракция выброса была нормальной. Степень НМК достигала выраженной – в пределах 2,7+, а степень легочной гипертензии была умеренной – давление в легочной артерии составляло (47,9±9,2) мм рт. ст. У всех пациентов данной группы не выявлено выраженных признаков сердечной недостаточности и поражения венечных артерий. У больных с НМК смещение базальных, средних и апикальных отделов всех стенок достоверно не отличается от нормы. Однако наблюдали тенденцию к увеличению амплитуды продольного смещения базальных сегментов в ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенках по сравнению с нормой. Увеличение амплитуды движения базальных отделов ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенок ЛЖ у больных с НМК является компенсаторным фактором в сохранении нормального сердечного выброса длительное время, а также играет важную роль в определении сроков оперативного вмешательства у данных больных.

### Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Якість життя пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця: місце ранолазину **79** Quality of life in patients with stable coronary artery disease: a place of ranolazine  
**О.А. Єпанчінцева, О.П. Надорак, Ю.А. Борхаленко, О.Й. Жарінов**  
**О.А. Yepanchintseva, O.P. Nadorak, Yu.A. Borkhalenko, O.J. Zharinov**

Зміни асоційованої зі станом здоров'я якості життя (ЯЖ) – важливий критерій оцінки тяжкості та ефективності лікування пацієнтів зі стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС). Для оцінки ЯЖ у сучасних клінічних дослідженнях використовують загальні та хворобоспецифічні опитувальники. Частота нападів стенокардії – це ключовий, незалежний від супутніх хвороб і синдромів, чинник погіршення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Стенокардія напруження може призводити до зниження рівня фізичної активності та здатності виконувати повсякденні навантаження, що своєю чергою спричиняє зміни способу життя та погіршення суб'єктивного сприйняття ЯЖ. Застосування більшості сучасних антиангінальних засобів може асоціюватися з «гемодинамічними» побічними ефектами. З огляду на це препарати з метаболічними механізмами антиішемічної дії, такі як ранолазин, мають очевидну перспективу. Застосування ранолазину забезпечує додаткові можливості поліпшення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС, що може мати особливе значення для лікування хворих старших вікових груп.

**Спостереження з практики / Case report**

Отложение жировой ткани в миокарде в норме и при патологии. Клинический случай липоматозной гипертрофии правого желудочка **84** Deposition of adipose tissue in the myocardium in normal and pathological conditions. Clinical case of lipomatose hypertrophy of right ventricle

**М.И. Лутай, С.В. Федьків, І.П. Голикова, Е.А. Немчина, А.А. Чекалова, В.А. Слободской, В.В. Товстуха**

**M.I. Lutai, S.V. Fedkiv, I.P. Golikova, O.O. Nemchyna, A.O. Chekalova, V.A. Slobodskiy, V.V. Tovstukha**

Приведена обзорная информация по проблеме отложения жировой ткани в миокарде. Описаны морфологические особенности, клиническая картина и методы неинвазивной визуализации (ультразвуковая диагностика, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная визуализация сердца) таких форм отложения жировой ткани, как липоматозная дисплазия после перенесенного инфаркта миокарда, аритмогенная дисплазия правого желудочка, липомы сердца, липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки, а также физиологическое отложение жира. Представлен клинический случай липоматозной гипертрофии правого желудочка у пациента 55 лет с жалобами на одышку при физической нагрузке. В описании клинического случая приведены данные ультразвукового исследования сердца как первичного визуализирующего метода, с помощью которого выявлено необычное утолщение и изменение структуры стенки правого желудочка. В дальнейшем диагноз был подтвержден при проведении МСКТ сердца с контрастированием. Случай интересен также тем, что у пациента отмечались изменения ЭКГ, которая также представлена в статье. Требуется дальнейшее наблюдение пациентов с так называемой «физиологической» жировой тканью миокарда для оценки ее клинического значения и долгосрочного прогноза.

Течение аритмии у больных, перенесших эпизод трепетания предсердий 1 : 1 **94** The course of arrhythmia in patients after an episode of atrial flutter 1:1

**Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов**

**Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov**

Представлены несколько клинических наблюдений пациентов с трепетанием предсердий, перенесших эпизод аритмии с коэффициентом проведения на желудочки 1 : 1. Выявлены причины возникновения подобных состояний, показана эффективность восстановления и сохранения синусового ритма, исследовано дальнейшее течение аритмии. По результатам клинического наблюдения у большинства больных в короткие сроки регистрировали постоянную форму фибрилляции предсердий. На основании изучения историй болезни обоснована тактика ведения подобных состояний.

**Огляди / Reviews**

Магнітно-резонансна візуалізація в діагностиці ішемічного ураження міокарда лівого шлуночка **103** Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the ischemic myocardial lesions of the left ventricle

**С.В. Федьків, С.С. Теличкун**

**S.V. Fedkiv, S.S. Telychkun**

Здійснено огляд літератури, присвяченої ролі магнітно-резонансної візуалізації (МРВ) в діагностиці ішемічного ушкодження міокарда лівого шлуночка. Описано принципи отримання та оцінки зображень при використанні різних методик МРВ: T1, T2-зважені зображення з візуалізацією структур серця, МРВ з контрастним посиленням (перфузійна МРВ, відтерміноване контрастування), МРВ з фармакологічним навантаженням, кіно-МРВ. Приділено особливу увагу сегментарному аналізу міокарда лівого шлуночка, оцінці гібернованого міокарда при МРВ, оцінці позаклітинного простору в режимі T1-зважених зображень.

**Некролог / Obituary**

Ірина Казимирівна Следзевська (1928–2015) **113** Iryna Kazymyryvna Sledzevska (1928–2015)

Олексій Олексійович Мойбенко (1931–2015) **115** Oleksii Oleksiyovych Moibenko (1931–2015)

**Інформація / Information**

Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України **117** Stress and cardiovascular disease: national strategy in modern conditions of Ukraine

XVI Національний конгрес кардіологів України **119** XVI Ukrainian National Congress of Cardiology

УДК 616.12-008.331.1-055.1-053

# Упруго-эластические свойства артериальной стенки в зависимости от возраста у мужчин с артериальной гипертензией

Г.В. Дзяк, Э.Л. Колесник

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** артериальная гипертензия, жесткость артерий, артериограф, индекс аугментации, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление

Течение артериальной гипертензии (АГ) сопровождается структурно-функциональной перестройкой сердечно-сосудистой системы, охватывая миокард и различные сегменты артериального русла (сосуды эластического типа, переходящие в сосуды мышечного типа, и резистивные сосуды и капилляры). Аорта – главный сосуд эластического типа, который функционирует как трубопровод и амортизатор, способствуя продвижению крови от сердца к периферии. Каждое сокращение левого желудочка генерирует пульсовую волну. В норме эластичные стенки аорты сглаживают значительные колебания распространяющихся волн давления, вызываемые сокращениями сердца, преобразуя пульсирующий поток крови в постоянный поток через сосудистое русло.

Значимость эластичности артерий признавали еще во времена Галена. Золотой век изучения пульсовой волны наступил в конце XIX ст. с изобретением сфигмокардиографа, который позволил оценить изменения пульсовой волны в различных клинических ситуациях [15]. С появлением сфигмоманометра Рива-Роччи в 1896 г., а в последующем способа измерения артериального давления (АД), предложенного Н.С. Коротковым в 1905 г., интерес к сфигмокардиографии заметно уменьшился.

Конец XX века ознаменован расширением технических возможностей в медицине и созданием неинвазивных автоматизированных устройств для анализа контура пульсовой волны и оценки упруго-эластических свойств артерий, что позволяет измерить центральное систолическое АД (ЦСАД), центральное пульсовое АД (ЦПАД), индекс аугментации (AIx ао) и скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) в аорте – золотой стандарт измерения жесткости стенки аорты [12]. По данным ряда исследований, СРПВ как маркер артериальной жесткости является независимым предиктором сердечно-сосудистых исходов у больных АГ [5, 11, 13], сахарным диабетом [8], с терминальной стадией почечной недостаточности [4], пожилого возраста [18]. Увеличение СРПВ всего на 1 м/с увеличивает риск смерти на 10 %, в связи с чем величина СРПВ выступает независимым предиктором развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиоваскулярной смерти [10]. Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии / Европейского общества кардиологов (2007) СРПВ включена в число обязательно тестируемых параметров при оценке субклинического поражения органов-мишеней с пороговым значением 10 м/с (2013) [25].

Колесник Етері Ладівна, аспірант кафедри  
49000, м. Дніпропетровськ, вул. Дзержинського, 9.  
E-mail: eteri.kolesnik@gmail.com

Наряду с СРПВ большой интерес у исследователей вызывает изучение центрального аортального, или ЦСАД, патофизиологические механизмы которого более сложные, чем периферического АД, традиционно измеряемого на плечевой артерии. Уровень ЦСАД является показателем, косвенно отражающим состояние всего сердечно-сосудистого русла, он определяет перфузию внутренних органов и является наиболее интегративным гемодинамическим показателем [26].

Принимая во внимание, что величина диастолического АД (ДАД) и среднего АД относительно постоянная, уровень систолического АД (САД), измеренный на плечевой артерии, выше, чем в аорте, в среднем на 12 мм рт. ст. (10–35 мм рт. ст.) [22]. При условии сохранения упруго-эластических свойств стенки аорты у молодых пациентов уровень ЦСАД должен быть ниже уровня САД на периферии [17]. При повышении жесткости сосудов, например у пожилых людей, СРПВ возрастает и отраженная волна достигает центральных артерий раньше, добавляясь к предыдущей волне, что повышает величину САД. То есть, АД представляет собой сумму прямой волны давления, вызванной сокращением желудочков, и отраженной волны. Согласно результатам исследований, ЦСАД является наиболее чувствительным индикатором повреждения органов-мишеней и риска развития ССЗ не только у пациентов с атеросклерозом [24], но и у здоровых лиц [20].

Другим показателем, который характеризует пульсовую волну и отражает жесткость сосудистой стенки, является  $Alx_{ao}$ , или индекс прироста давления [12]. J.A. Chirinos и соавторы доказали, что увеличение  $Alx_{ao}$  на 10 % сопровождается увеличением риска сердечно-сосудистых событий в 1,28 раза независимо от других факторов [7].

Возраст и уровень АД являются одними из ведущих факторов, влияющих на упруго-эластические свойства стенки артерии [6, 17].

Цель работы – изучить возрастные особенности упруго-эластических свойств артериальной стенки у больных артериальной гипертензией.

## Материал и методы

В исследование включены 90 мужчин в возрасте 18–69 лет с гипертонической болезнью

I (31,11 %) и II (68,89 %) стадии. По степени повышения АД АГ 1-й степени установлена у 58 (64,45 %) пациентов, АГ 2-й степени – у 22 (24,44 %) и АГ 3-й степени – у 10 (11,11 %) больных. Индекс массы тела (ИМТ) в группе соответствовал избыточной массе тела [19] –  $(28,89 \pm 5,54)$  кг/м<sup>2</sup>. Курили 25 (27,78 %) больных. Отягощенная наследственность по ССЗ в первой линии родства отмечена у 75 (83,33 %) пациентов. Длительность АГ в группе исследования в среднем составила  $(5,88 \pm 0,73)$  года. Однако следует отметить, что у 17 (18,89 %) больных АГ выявлена впервые. На момент проведения исследования никто из пациентов не принимал антигипертензивную и липидоснижающую терапию.

Критериями исключения были симптоматические формы АГ, наличие клинических признаков ишемической болезни сердца, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности III–IV функциональных классов по NYHA с фракцией выброса менее 40 %, атеросклероза периферических сосудов, сахарного диабета, врожденных и приобретенных пороков сердца и тяжелой сопутствующей патологии.

Пациенты были рандомизированы на пять групп в зависимости от возраста по десятилетиям: I (n=19) – лица в возрасте меньше 30 лет; II (n=22) – 30–39 лет; III (n=22) – 40–49 лет; IV (n=15) – 50–59 лет; V (n=12) – 60–69 лет.

Обследование пациентов проводили согласно отечественным рекомендациям и клиническому протоколу по оказанию медицинской помощи «Артериальная гипертензия» (2012) [2], применяли общеклинические методы, измеряли офисное брахиальное АД по методу Короткова, рассчитывали пульсовое АД (ПАД). Для выявления субклинического поражения органов-мишеней проводили эхокардиографию, доплерографию интра- и экстракраниальных артерий. Наличие и степень АГ верифицированы по данным офисного измерения и суточного мониторинга АД. Нормативными уровнями АД считали рекомендованные Европейским обществом кардиологов (2013) [16] и Ассоциацией кардиологов Украины (2012) [2].

Упруго-эластические свойства артериальной стенки оценивали с помощью супрасистолической сфигмографии. Измерения центрального АД и показателей упруго-эластических свойств сосудистой стенки проводили в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха с использованием осциллометрического



Таблица 1

Клиническая характеристика обследованных пациентов с артериальной гипертензией

Показатель	I группа (n=19)	II группа (n=22)	III группа (n=22)	IV группа (n=15)	V группа (n=12)
Возраст, годы, M±SD	24,89±3,72	34,77±3,26 <sup>#</sup>	43,41±2,87 <sup>**</sup>	53,80±2,73 <sup>**Δ</sup>	64,58±2,81 <sup>**Δ°</sup>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±SD	27,40±3,89	29,88±5,29	29,01±7,98	29,88±4,20	28,05±4,29
Длительность АГ, годы, M±m	3,38±0,93	4,52±1,23	4,82±1,24	7,63±1,77	12,08±3,0 <sup>*Δ</sup>
Отягощенная наследственность, n (%)	15 (78,95 %)	21 (95,45 %)	19 (86,36 %)	11 (73,33 %)	9 (75 %)
Курение, n (%)	7 (36,84 %)	6 (27,27 %)	10 (45,45 %)	0	2 (16,67 %)

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению с таковыми: <sup>#</sup> – в I группе; <sup>\*</sup> – во II группе; <sup>Δ</sup> – в III группе; <sup>°</sup> – в IV группе (P<0,05). То же в табл. 2, 3.

прибора артериографа Tensioclinic (Tensiomed, Венгрия), принцип действия которого основан на супрасистолическом методе регистрации сфигмограмм. Анализ пульсовой волны выполняли с помощью оригинальной компьютерной программы Tensiomed. Измеряли ЦСАД, ЦПАД, Alx ao и СРПВ в аорте.

Полученные результаты обрабатывали методами вариационной и непараметрической статистики с помощью пакета оригинальных прикладных статистических программ Microsoft Excel и Statistica. Рассчитывали: средние арифметические значения (M), средние квадратичные отклонения (s), стандартные ошибки средних (m). Достоверность различий определяли с помощью t-критерия Стьюдента, а также U-критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между показателями считали достоверными при P<0,05.

## Результаты и их обсуждение

Группы сравнения достоверно различались между собой по возрасту, были сопоставимы по величине ИМТ и длительности АГ, которая увеличивалась с возрастом пациентов (табл. 1).

Для изучения особенностей показателей офисного, центрального АД и характеристик упруго-эластических свойств артериальной стенки у больных в зависимости от возраста проведен сравнительный анализ (табл. 2). Уровень офисного САД и ДАД у пациентов I группы свидетельствует об изолированном повышении САД у молодых пациентов в пределах АГ 1-й степени.

В группах II, III и IV уровни офисного САД и ДАД были достоверно выше, чем в I группе, причем величина повышения САД и ДАД у больных по группам соответствовала систоло-диастолической АГ и была практически одинаковой (см.

табл. 2). Достоверно выше уровень САД был у пациентов V группы по сравнению с больными I и III групп и соответствовал АГ 2-й степени.

В Фремингемском исследовании [9] по итогам 20-летнего наблюдения за 1924 больными в возрасте 50–79 лет установлена очевидная связь между риском развития ишемической болезни сердца и уровнем АД, причем подтверждена независимая роль величины ПАД в оценке коронарного риска. Взаимосвязь между уровнем ПАД и показателями сердечно-сосудистой и коронарной летальности оценена также в другом крупном популяционном исследовании в возрастной группе 40–69 лет, проведенном во Франции [3]. ПАД более 50 мм рт. ст. у мужчин ассоциировалось с повышением сердечно-сосудистой смертности на 40 % у лиц с нормальным АД и на 48 % при АГ. Основным результатом этого исследования – установление ПАД как независимого предиктора сердечно-сосудистой смертности у мужчин с нормальным АД и с АГ, а также у женщин с АГ. По данным P. Verdecchia (1998), оптимальный уровень ПАД для «офисного» АД в отличие от среднесуточного ПАД по данным суточного мониторирования АД составляет < 50 мм рт. ст.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что средний уровень ПАД во всех группах был повышен. Величина ПАД в группах лиц в возрасте < 30 лет и 60–69 лет была практически одинаковой и достоверно превышала уровень ПАД в III и IV группах (см. табл. 2). Согласно рекомендациям по лечению АГ Европейского общества по артериальной гипертензии / Европейского общества кардиологов (2013) величина ПАД > 60 мм рт. ст. у лиц с АГ старше 60 лет из факторов риска развития ССЗ переведена в категорию признаков субклинического поражения органов-мишеней [16].

Таблиця 2

Офисные показатели САД, ДАД, ПАД и ЧСС у пациентов с артериальной гипертензией в разных возрастных группах ( $M \pm m$ )

Показатель	I группа (n=19)	II группа (n=22)	III группа (n=22)	IV группа (n=15)	V группа (n=12)
САД, мм рт. ст.	140,11±2,15	150,32±3,34 <sup>#</sup>	150,00±3,49 <sup>#</sup>	152,47±3,92 <sup>#</sup>	163,42±7,10 <sup>#Δ</sup>
ДАД, мм рт. ст.	79,84±2,40	94,23±2,72 <sup>#</sup>	98,64±2,01 <sup>#</sup>	99,53±2,48 <sup>#</sup>	100,50±3,33 <sup>#</sup>
ПАД, мм рт. ст.	60,26±1,83	56,09±1,50	51,36±2,32 <sup>#</sup>	52,93±2,12 <sup>#</sup>	62,92±4,73 <sup>Δ○</sup>
ЧСС в 1 мин	69,68±2,89	74,91±3,13	69,59±2,68	66,53±2,49	68,25±4,75
ЦСАД, мм рт. ст.	123,60±2,41	138,19±3,43 <sup>#</sup>	146,66±4,19 <sup>#</sup>	151,70±4,99 <sup>**</sup>	164,55±8,27 <sup>#*Δ</sup>
ЦПАД, мм рт. ст.	43,79±1,33	43,96±1,20	48,06±2,56	52,17±3,22 <sup>#*</sup>	64,05±5,71 <sup>#*Δ○</sup>

По результатам супрасистолической артериографии зарегистрировано постепенное линейное нарастание уровней ЦСАД и ЦПАД с возрастом во всех группах исследования (рис. 1, 2). Различия между уровнями центрального и периферического САД наиболее отчетливо выражены в молодом возрасте и уменьшаются у лиц пожилого возраста [17], что полностью согласуется с полученными нами данными. Так, ЦСАД и ЦПАД в I группе не были повышены, несмотря на выявленную изолированную систолическую АГ (ИСАГ) по данным офисных измерений АД на плечевой артерии (см. табл. 2).

ИСАГ у пациентов молодого возраста при нормальном уровне ЦСАД получила название «ложная систолическая АГ» (*spurious systolic hypertension*) [14]. Это объясняется тем, что у мужчин молодого возраста наблюдают увеличение ударного объема, низкое периферическое сопротивление и эластичные сосуды. У молодых мужчин с ИСАГ на плечевой артерии регистрируют нормальный уровень АД не только в аорте и в сонной артерии [21], но и в бассейнах нижних конечностей [1].

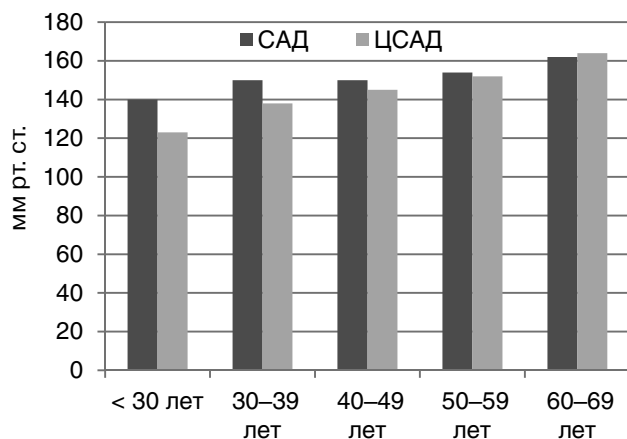


Рис. 1. Динамика уровней САД и ЦСАД в разных возрастных группах у пациентов с артериальной гипертензией.

Уровни ЦСАД и ЦПАД у больных в возрасте 30–39 и 40–49 лет достоверно не различались, а также не превышали офисные показатели САД и ПАД на плечевой артерии у этих пациентов.

У больных в возрасте 50–59 лет по сравнению с пациентами в возрасте 30–39 лет уровень ЦСАД и ЦПАД был достоверно выше. Однако при сопоставлении уровня офисного АД на плечевой артерии с показателями центрального АД в IV группе выявлено уравнивание показателей (см. рис. 1, 2). Самые высокие уровни ЦСАД и ЦПАД, превышающие офисные показатели САД и ПАД, зарегистрированы у пациентов V группы, что достоверно больше, чем ЦСАД у больных II, III групп и ЦПАД – у лиц I–IV групп (см. рис. 2).

При анализе контура пульсовой волны выявлено, что Alx ао и СРПВ во всех группах нарастали параллельно возрасту (табл. 3). Так, Alx ао у больных IV и V групп был достоверно выше, чем у пациентов I–III групп. Индекс аугментации более точно отражает состояние сосудистого эндотелия периферического артериального русла. Кроме того, повышение Alx ао характеризует более высокое периферическое сопротив-

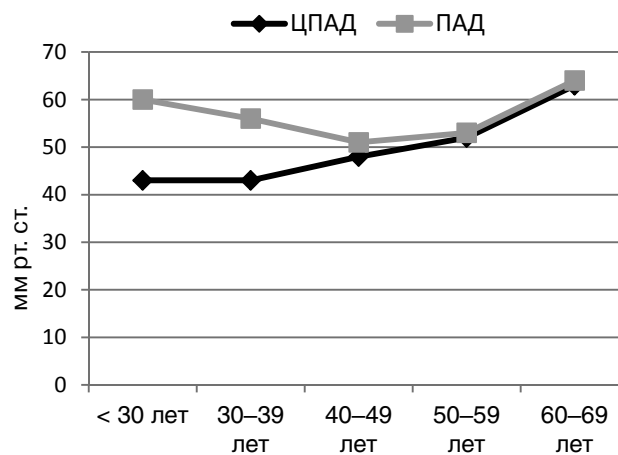


Рис. 2. Динамика уровней ПАД и ЦПАД в разных возрастных группах у пациентов с артериальной гипертензией.

Таблиця 3

Показатели упруго-эластических свойств артериальной стенки у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от возраста ( $M \pm m$ )

Показатель	I (n=19)	II (n=22)	III (n=22)	IV (n=15)	V (n=12)
Alx ao, %	7,88±1,67	14,59±2,24 <sup>#</sup>	28,30±2,91 <sup>#*</sup>	34,35±4,57 <sup>*</sup>	40,79±5,14 <sup>*Δ</sup>
СРПВ, м/с	7,59±0,29	8,45±0,30 <sup>#</sup>	9,10±0,43 <sup>#</sup>	10,51±0,50 <sup>*Δ</sup>	10,75±0,51 <sup>*Δ</sup>

ление сосудов и вносит вклад в увеличение ЦПАД, вследствие чего повышается риск развития сердечно-сосудистых осложнений [13].

Скорость распространения пульсовой волны превышала пороговое значение 10 м/с [25] у 29 (32,22 %) пациентов разных возрастных групп, 16 из которых были в возрасте старше 50 лет (см. табл. 3). СРПВ в I группе составляла 5,6–10,7 м/с, в среднем – (7,59±0,29) м/с (рис. 3).

В остальных группах СРПВ была достоверно выше, чем в I группе. Самый высокий уровень СРПВ среди всех пациентов зарегистрирован у больных V группы – 10,75 м/с (8,5–14,4 м/с). У 66,67 % пациентов в возрасте 60–69 лет величина СРПВ была более 10 м/с. Полученные данные

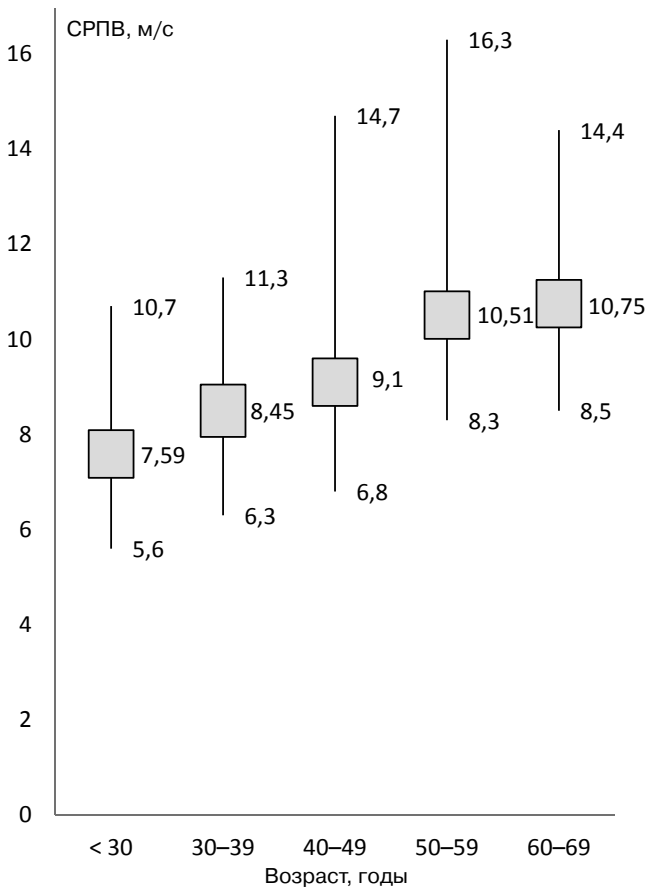


Рис. 3. Динамика распределения уровня СРПВ у пациентов с артериальной гипертензией в зависимости от возраста.

свидетельствуют о том, что СРПВ превышает нормативные значения для пациентов разных возрастных групп с АГ [23], что может свидетельствовать о более раннем повышении СРПВ у пациентов в странах с высоким риском развития ССЗ, к которым относится Украина [19].

По результатам проведенного многофакторного корреляционного анализа между факторами риска развития ССЗ, уровнем АД и показателями упруго-эластических свойств артериальной стенки установлено, что с увеличением возраста у больных достоверно повышались длительность АГ ( $r=0,37$ ;  $P<0,05$ ), уровни САД ( $r=0,37$ ;  $P<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ) на плечевой артерии. При этом наиболее тесно возраст связан с повышением ЦСАД ( $r=0,58$ ;  $P<0,05$ ), ЦПАД ( $r=0,49$ ;  $P<0,05$ ), а также величиной Alx ao ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) и СРПВ ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ) в аорте. Длительность АГ закономерно способствовала повышению уровней САД ( $r=0,5$ ;  $P<0,05$ ), ДАД ( $r=0,38$ ;  $P<0,05$ ) и ПАД ( $r=0,33$ ;  $P<0,05$ ) на плечевой артерии и ЦСАД ( $r=0,55$ ;  $P<0,05$ ) и ЦПАД ( $r=0,57$ ;  $P<0,05$ ), а также увеличению Alx ao ( $r=0,4$ ;  $P<0,05$ ). С повышением ИМТ у пациентов наблюдали тенденцию к росту СРПВ в аорте ( $r=0,31$ ;  $P<0,05$ ).

Многофакторный корреляционный анализ, проведенный в каждой возрастной группе, позволил установить у больных в возрасте < 30 лет прямую зависимость величины Alx ao ( $r=0,54$ ;  $P<0,05$ ) от длительности АГ. У пациентов в возрасте < 30 и 30–39 лет величина СРПВ была достоверно ассоциирована с ИМТ ( $r=0,55$  и  $r=0,55$ ;  $P<0,05$ ), уровнями САД ( $r=0,54$  и  $r=0,72$ ;  $P<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,63$  и  $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ). Достоверной взаимосвязи между другими анализируемыми параметрами с уровнем АД на плечевой артерии и в аорте у пациентов I и II групп не выявлено.

В III группе увеличение ИМТ ассоциировано с повышением САД ( $r=0,51$ ;  $P<0,05$ ) и особенно ПАД ( $r=0,62$ ;  $P<0,05$ ) на плечевой артерии. Увеличение длительности АГ коррелировало с уровнями САД ( $r=0,46$ ;  $P<0,05$ ), ДАД ( $r=0,57$ ;  $P<0,05$ ) и ЦСАД ( $r=0,46$ ;  $P<0,05$ ), а также с вели-

чиной СРПВ в аорте ( $r=0,54$ ;  $P<0,05$ ). У больных III группы, как и в I и II группах, СРПВ имела прямую корреляционную связь с показателями периферической гемодинамики – САД ( $r=0,45$ ;  $P<0,05$ ) и ДАД ( $r=0,46$ ;  $P<0,05$ ).

У больных IV группы установлена достоверная корреляционная зависимость между повышением ИМТ и СРПВ в аорте ( $r=0,55$ ;  $P<0,05$ ).

В V группе с увеличением длительности АГ отмечен рост уровней САД ( $r=0,67$ ;  $P<0,05$ ) и ПАД ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) на плечевой артерии. У больных в возрасте 60–69 лет установлена наиболее тесная корреляционная связь между длительностью АГ и ЦСАД ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) и ЦПАД ( $r=0,73$ ;  $P<0,05$ ) в аорте. Возраст в этой группе был тесно связан с  $Alx_{ao}$  ( $r=0,82$ ;  $P<0,05$ ), в то время как на СРПВ, уровень АД на плечевой артерии и в аорте этот показатель выраженного влияния не оказывал.

## Выводы

1. Упруго-эластические свойства артериальной стенки у больных артериальной гипертензией зависят от возраста. Уровни центрального систолического и пульсового артериального давления увеличивались с повышением возраста. Отсутствие различий между артериальным давлением на плечевой артерии и в аорте наблюдали к 40 годам, а после 50 лет уровень центрального систолического артериального давления превышал уровень систолического артериального давления на плечевой артерии.

2. Во всех возрастных группах зарегистрирована скорость распространения пульсовой волны, превышающая существующие в настоящее время нормативные возрастные значения для больных артериальной гипертензией. Скорость распространения пульсовой волны была тесно связана с офисными уровнями систолического и диастолического артериального давления уже в возрасте меньше 40 лет.

3. Скорость распространения пульсовой волны у больных артериальной гипертензией к 50 годам соответствовала критериям субклинического поражения сосудистой стенки как органа-мишени и сочеталась с повышением центрального систолического и пульсового артериального давления в аорте, что позволяет предположить значимо более высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений у обследованных больных в молодом возрасте.

## Литература

1. Милягина И. В., Милягин В. А., Грекова М. В., Коптева В. В. Роль раннего ремоделирования сосудов в генезе артериальной гипертензии у молодых // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2006. – № 5 (4). – С. 14–21.
2. Уніфікований клінічний протокол первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія» // МОЗ України, 2012.
3. Benetos A., Safar M., Rudnicki A. et al. Pulse pressure a predictor of long-term cardiovascular mortality in a french male population // Hypertension. – 1997. – Vol. 30 (6). – P. 1410–1415.
4. Blacher J., Guerin A. P., Pannier B. et al. Impact of aortic stiffness on survival in end-stage renal disease // Circulation. – 1999. – Vol. 99 (18). – P. 2434–2439.
5. Boutouyrie P., Tropeano A.I., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients a longitudinal study // Hypertension. – 2002. – Vol. 39 (1). – P. 10–15.
6. Cecelja M., Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension a systematic review // Hypertension. – 2009. – Vol. 54 (6). – P. 1328–1336.
7. Chirinos J.A., Zambrano J.P., Chakko S. et al. Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease // Hypertension. – 2005. – Vol. 45 (5). – P. 980–985.
8. Cruickshank K., Riste L., Anderson S.G. et al. Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance an integrated index of vascular function? // Circulation. – 2002. – Vol. 106 (16). – P. 2085–2090.
9. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D. et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study // Circulation. – 1999. – Vol. 100 (4). – P. 354–360.
10. Hansen T.W., Staessen J.A., Torp-Pedersen C. et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population // Circulation. – 2006. – Vol. 113 (5). – P. 664–670.
11. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. – 2001. – Vol. 37 (5). – P. 1236–1241.
12. Laurent S., Cockcroft J., Bortel L.V. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // Eur. Heart J. – 2006. – Vol. 27 (21). – P. 2588–2605.
13. Laurent S., Katsahian S., Fassot C. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension // Stroke. – 2003. – Vol. 34 (5). – P. 1203–1206.
14. Mahmud A., Feely J. Spurious systolic hypertension of youth: fit young men with elastic arteries // Amer. J. Hypertension. – 2003. – Vol. 16 (3). – P. 229–232.
15. Mahomed F.A. The etiology of bright's disease and the prealbuminuric stage // Medico-Chirurgical Transactions. – 1874. – Vol. 57. – P. 197–228.
16. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 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) // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34 (28). – P. 2159–2219.
17. McEniery C.M., Yasmin, Hall I.R. et al. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) // J. Amer. Coll. Cardiology. – 2005. – Vol. 46 (9). – P. 1753–1760.
18. Meaume S., Rudnicki A., Lynch A. et al. Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular disease in subjects over 70 years old // J. Hypertension. – 2001. – Vol. 19 (5). – P. 871–877.
19. Members A.F., Perk J., Backer G.D. et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice

(version 2012) // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (17).– P. 1635–1701.

20. Mitchell G.F., Hwang S.-J., Vasan R.S. et al. Arterial stiffness and cardiovascular events the Framingham Heart Study // Circulation.– 2010.– Vol. 121 (4).– P. 505–511.

21. O'Rourke M.F., Vlachopoulos C., Graham R. M. Spurious systolic hypertension in youth // Vascular Medicine.– 2000.– Vol. 5 (3).– P. 141–145.

22. Pauca A.L., Wallenhaupt S.L., Kon N.D., Tucker W.Y. Does radial artery pressure accurately reflect aortic pressure? // Chest.– 1992.– Vol. 102 (4).– P. 1193–1198.

23. The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the

presence of cardiovascular risk factors: «establishing normal and reference values» / The Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (19).– P. 2338–2350.

24. Tsuchikura S., Shoji T., Kimoto E. et al. Brachial-ankle pulse wave velocity as an index of central arterial stiffness // J. Atheroscler. Thromb.– 2010.– Vol. 17 (6).– P. 658–665.

25. Van Bortel L. M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // J. Hypertension.– 2012.– Vol. 30 (3).– P. 445–448.

26. Wilkinson I. B., MacCallum H., Flint L. et al. The influence of heart rate on augmentation index and central arterial pressure in humans // J. Physiology.– 2000.– Vol. 525 (1).– P. 263–270.

Поступила 19.02.2015 г.

## Пружно-еластичні властивості артеріальної стінки залежно від віку в чоловіків з артеріальною гіпертензією

Г.В. Дзяк, Е.Л. Колесник

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»*

**Мета роботи** – вивчити вікові особливості пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки у хворих на гіпертонічну хворобу.

**Матеріал і методи.** Обстежено 90 чоловіків віком 18–69 років, які страждають на гіпертонічну хворобу I та II стадії. На момент проведення дослідження жоден із пацієнтів не приймав антигіпертензивну та ліпідознижувальну терапію. Залежно від віку пацієнтів рандомізовано на групи за десятиліттями. Вимірювали периферичний артеріальний тиск (АТ) і показники пружно-еластичних властивостей артеріальної стінки.

**Результати.** Зареєстровано лінійне наростання рівня центрального систолічного (ЦСАТ) і пульсового (ЦПАТ) АТ, швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) та індексу аугментації (АІх) зі збільшенням віку. Найбільш значуще вік був асоційований з підвищенням ЦСАТ ( $r=0,58$ ;  $P<0,05$ ), ЦПАТ ( $r=0,49$ ;  $P<0,05$ ), а також величиною АІх ( $r=0,69$ ;  $P<0,05$ ) і ШППХ ( $r=0,56$ ;  $P<0,05$ ) в аорті. ШППХ була тісно пов'язана з офісним рівнем систолічного та діастолічного АТ уже в осіб віком менше 40 років, а в 50 років відповідала критеріям субклінічного ураження судинної стінки як органа-мішені та поєднувалася з підвищенням ЦСАТ і ЦПАТ в аорті.

**Висновки.** Характер виявлених змін свідчить про значне збільшення ЦСАТ, ЦПАТ та ШППХ у хворих на артеріальну гіпертензію вже у віці 40–49 років, що означає погіршення жорсткості артеріальної стінки і збільшення серцево-судинного ризику.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, жорсткість артерій, артеріограф, індекс аугментації, швидкість поширення пульсової хвилі, центральний аортальний тиск.

## Arterial wall stiffness in male patients with arterial hypertension, depending on age

G.V. Dzyak, E.L. Kolesnik

*Dnipropetrovsk State Medical Academy Healthcare Ministry of Ukraine, Ukraine*

**The aim** – to investigate age features of arterial wall stiffness in hypertensive patients.

**Material and methods.** Ninety male patients with essential hypertension stage I and II, aged 18–69 years, were included. At the moment of inclusion all patients were not treated by antihypertensive or lipid-lowering drugs. Subjects were divided by age decade into groups. Peripheral blood pressure (BP) and arterial wall stiffness parameters have been measured.

**Results.** Linear increasing of the central systolic BP (cSBP) and central pulse pressure (cPP) levels, pulse wave velocity (PWV) and augmentation index (Aix) values along with age was registered. PWV levels in all age groups exceeded currently existing reference values for hypertensive patients. The most significant associations were identified between age and cSBP ( $r=0.58$ ;  $P<0.05$ ), cPP ( $r=0.49$ ;  $P<0.05$ ), Aix ( $r=0.69$ ;  $P<0.05$ ) and PWV ( $r=0.56$ ;  $P<0.05$ ) in the aorta. PWV was highly related to the office systolic BP and diastolic BP at the age of 40, and met criteria for subclinical lesion of the vascular wall as a target organ at 50 years. PWV was directly associated to increasing of cSBP and cPP in aorta as well.

**Conclusions.** The nature of the identified changes indicates significant increase of the cSBP, cPP and PWV in hypertensive patients at the age of 40–49 years, which reflects deterioration of arterial wall stiffness and magnification of cardiovascular risk.

**Key words:** arterial hypertension, arterial wall stiffness, arteriograph, augmentation index, pulse wave velocity, central aortic pressure.

УДК 616.12-008.331.1-085

## Порівняння ефективності лікування за допомогою комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією

Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, Ю.М. Сіренко, Г.В. Пономарьова, П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук, О.О. Сніцаренко

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** центральний артеріальний тиск, лізиноприл, бісопролол, гідрохлоротіазид

Останнім часом науковці та клініцисти зійшлися у поглядах стосовно того, що, оскільки зниження рівня артеріального тиску (АТ) саме собою допомагає поліпшити серцево-судинний прогноз [3], то не важливо, який із препаратів обрати для початку антигіпертензивної терапії –  $\beta$ -адреноблокатор ( $\beta$ -АБ), діуретик, антагоніст кальцію, інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину II (БРА). Проте є конкретні ситуації, при яких перевагу мають окремі класи антигіпертензивних засобів, що відкривають можливості оптимального підбору медикаментозного лікування.

У більшості нових рекомендацій йдеться про те, що лікування пацієнтів із помірною і тяжкою артеріальною гіпертензією (АГ) можна та навіть варто розпочинати із призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, адже в світлі доказової медицини ці пацієнти належать до групи високого ризику, а тому комбінування кількох засобів для швидкого та тривалого досягнення ефективного контролю АТ і впливу одразу на кілька факторів ризику цілком виправдано [1].

На практиці переваги має використання фіксованих комбінацій, які сприяють поліпшенню прихильності пацієнтів до терапії. На цей момент найчастіше застосовують комбінації ІАПФ або

БРА з діуретиками. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства гіпертензії 2013 р. такі комбінації найбільш оптимальні для використання. Інша схвалена комбінація – додавання антагоністів кальцію до блокаторів ренін-ангіотензинової системи, що забезпечує достатній контроль АТ та має сприятливий вплив на прогноз [2].

Доцільність призначення  $\beta$ -АБ неодноразово піддавали сумнівам. Противники цієї групи препаратів наводили дані досліджень, в яких  $\beta$ -АБ виявлялися гіршими за ІАПФ або БРА щодо зниження серцево-судинного ризику [ASCOT-BPLA, LIFE]. Прихильники – навпаки, пов'язували «поразку»  $\beta$ -АБ у клінічних дослідженнях із застосуванням саме атенололу. За їх твердженнями, селективні  $\beta$ -АБ з властивостями вазодилаторів мають такий самий вплив на перебіг АГ, як і інші антигіпертензивні препарати [5].

Проте, на жаль, прямих порівняльних досліджень високоселективних  $\beta$ -АБ із ІАПФ або БРА проведено мало, ще менше – досліджень комбінацій цих препаратів [11]. Відомо, що ефективність препаратів, призначених у вигляді монотерапії або комбінацій, різна. Адже препарати, які комбінуються, можуть потенціювати дію один одного, сумувати або пригнічувати її.

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

Тому, на нашу думку, було б цікавим порівняти результати застосування згаданих комбінацій антигіпертензивних препаратів [12, 16].

Мета роботи – порівняти ефективність застосування комбінації високоселективного  $\beta$ -адреноблокатора бісопрололу й гідрохлоротіазиду та комбінації інгібітора ангіотензинперетворювального ферменту лізиноприлу й гідрохлоротіазиду в пацієнтів з помірно і тяжкою артеріальною гіпертензією.

## Матеріал і методи

У дослідження залучили 59 пацієнтів з помірно та тяжкою АГ (середній рівень АТ –  $(171,3 \pm 2,1)/(98,6 \pm 1,3)$  мм рт. ст.). Критеріями залучення в дослідження були вік 18–75 років, наявність есенціальної АГ 2–3-го ступеня.

Критерії вилучення: рівень офісного систолічного АТ (САТ) на момент залучення  $> 220$  мм рт. ст. та/або діастолічного АТ (ДАТ)  $> 120$  мм рт. ст.; ангіоневротичний набряк в анамнезі, гіперкаліємія ( $> 5,5$  ммоль/л) або гіпокаліємія ( $< 3,5$  ммоль/л), стенотичне двобічне ураження судин нирок, гостра серцева недостатність, порушення ритму серця (хронічна фібриляція передсердь, часта екстрасистолічна аритмія, шлуночкова або надшлуночкова тахікардія, синусова тахікардія (частота скорочень серця (ЧСС)  $> 100$  за 1 хв), порушення атріовентрикулярної провідності, синусова брадикардія, синдром слабкості синусового вузла, наявність вад серця, вагітність або лактація, злоякісний перебіг АГ, вторинна АГ, виражена артеріальна гіпотензія (САТ  $< 90$  мм рт. ст.), бронхіальна астма, декомпенсовані захворювання печінки (рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) та/або аланінамінотрансферази (АЛТ) вище від верхньої границі норми втричі), гостра або хронічна ниркова недостатність (рівень креатиніну сироватки крові  $\geq 133$  мкмоль/л), серцева недостатність вище II функціонального класу (ФК) за класифікацією NYHA, гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі, наявність стенокардії напруження III–IV ФК або вазоспастичної стенокардії, інфекційні та онкологічні захворювання, стани, що супроводжуються ендогенною депресією (або наявністю депресивних станів у сім'ї), цукровий діабет, ожиріння з індексом маси тіла (ІМТ)  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>, виражені захворювання периферичних судин, синдром Рейно, стан після хірургічного втручання (менше одного місяця),

прийом стероїдних та нестероїдних протизапальних засобів, контрацептивів, значні психічні розлади, неможливість відмінити попередню антигіпертензивну терапію, участь у іншому дослідженні.

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

Біохімічні аналізи виконували на автоматичному фотометрі Livia (Cormay, Польща) в лабораторії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Кліренс креатиніну, що відображає швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), визначали розрахунково за формулою СКД-EPI [9]. Проводили також загальноклінічні дослідження крові та сечі.

Офісні САТ та ДАТ вимірювали на початку дослідження, після семиденної (в разі необхідності) відміни всіх антигіпертензивних препаратів та на етапах спостереження. Вимірювали АТ у положенні сидячи тричі з інтервалом 1–2 хв. Визначали середнє з трьох вимірювань. ЧСС реєстрували після другого вимірювання.

Індекс маси тіла (ІМТ) обчислювали за формулою:

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

ДМАТ проводили на портативному апараті АВРМ-04 (Meditech, Угорщина). Вивчали такі показники: середньодобовий (доб.), денний (д), нічний (н) та максимальний (макс.) САТ і ДАТ, ЧСС. При комп'ютерному аналізі результатів ДМАТ для САТ і ДАТ розраховували індекс часу (ІЧ), що характеризує часове перевантаження тиском упродовж доби і визначається як відсоток вимірювань АТ, що перевищує 140/90 мм рт. ст. удень і 120/80 мм рт. ст. уночі. Також визначали індекс площі (ІП), що є площею між кривою підвищеного АТ та межею норми, а також варіабельність АТ обчислювали як стандартне відхилення величини САТ і ДАТ (відповідно ВСАТ і ВДАТ). Крім того, за допомогою програмного

забезпечення вираховували добовий індекс (ДІ) – процент зниження нічного АТ порівняно з денним. ДМАТ проводили в такому режимі: у денний час – кожні 15 хв, уночі (з 22:00 до 6:00) – кожні 30 хв. Хворі вели звичайний спосіб життя, виконуючи побутові фізичні та психоемоційні навантаження [13].

ШППХ та центральний АТ визначали на апараті Sphygmocor-PVx (AtCor Medical Pty Ltd, Австралія), з'єднаному з персональним комп'ютером, що дозволяє проводити аналіз форми пульсової хвилі та визначати ШППХе і ШППХм [15]. П'єзодатчики встановлювали на правій загальній сонній артерії, на стегновій артерії 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 ШППХ визначали на сегменті сонна артерія – стегнова 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 вираховування

центрального АТ визначена виробником та проведена стандартизація приладу при інтраортальному вимірюванні артеріального АТ). Також за допомогою програмного забезпечення визначали індекс часу викиду (ED) та субендокардіальний індекс життєздатності (SEVR).

**Методи лікування.** Схему титрування наведено на рис. 1. Якщо пацієнти не приймали ліки на момент скринінгу, то в день рандомізації пацієнтам методом сліпих конвертів призначали фіксовану комбінацію лізиноприлу й гідрохлоротіазиду в добовій дозі 40 та 25 мг відповідно (ліпразид 20/12,5 мг виробництва «Борщагівський ХФЗ» (Україна) 2 таблетки вранці натще) – 1-ша група (n=32), або нефіксовану комбінацію бісопрололу (конкор, Nусomed, Німеччина) у добовій дозі 10 мг та гідрохлоротіазиду (гіпотіазид, Sanofi-Aventis, Франція) у добовій дозі 25 мг) – 2-га група (n=27). Перший прийом ліків відбувався в офісі лікаря-дослідника. Оцінку антигіпертензивної ефективності проводили через 1 міс лікування. Якщо рівень АТ через 1 міс лікування становив більше ніж 140/90 мм рт. ст., то до лікування додавали амлодипін 5 мг (тенокс, KRKA, Словенія), дозу якого збільшували до 10 мг при неефективності терапії на 2-му місяці лікування. Якщо на 3-му місяці лікування рівень АТ залишався вище 140/90 мм рт. ст., то до лікування додавали доксазозин (кардура, Pfizer, США) у добовій дозі 2–4 мг.

Якщо пацієнт до залучення в дослідження отримувал антигіпертензивні препарати, то ран-

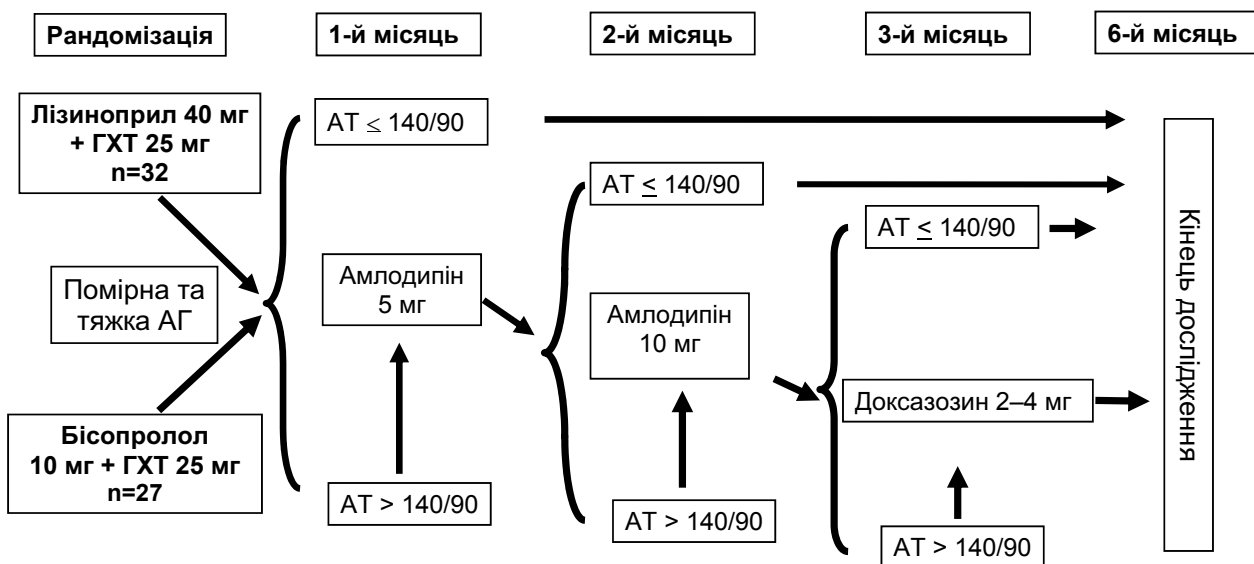


Рис. 1. Схema призначення лікування.



домізації передував період відміни, який становив 7 днів. В кінці періоду відміни оцінювали повторно критерії залучення в дослідження. Якщо хворий відповідав критеріям залучення і не мав критеріїв вилучення, то проводили рандомізацію пацієнта за наведеною вище схемою.

Супутнє лікування передбачало модифікацію способу життя, прийом статинів та ацетилсаліцилової кислоти. Групи рандомізації були зіставними за кількістю пацієнтів, яким призначили супутні препарати.

Прихильність хворих до лікування визначали за допомогою індексу, розрахованого за кількістю таблеток, яку пацієнту було видано (пацієнт забезпечувався ліками на 4 тиж), кількістю таблеток, які пацієнт повернув, та кількістю днів, в які пацієнт мав приймати ліки:

$$\text{Прихильність} = \frac{(\text{Кількість таблеток, що видано} - \text{кількість таблеток, які пацієнт повернув}) \times 100\%}{\text{Кількість днів, в які пацієнт мав приймати препарат}}$$

Прихильність > 80 % вважали високою, 60–80 % – помірною та < 60 % – низькою. Цей показник визначали лише для комбінацій лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

Статистичну обробку результатів проводили після створення баз даних у системі Microsoft Excel. Середні показники визначали за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки проводили за допомогою програми SPSS 21.0. Достовірність різниці середніх між групами визначали методом незалежного t-тесту для середніх. Порівняння динаміки показників на етапах лікування проводили за допомогою парного двовідбіркового t-тесту для середніх. Кореляційний аналіз проводили після визначення характеру розподілу за Спірменом.

## Результати та їх обговорення

У табл. 1 представлено характеристику пацієнтів на початку дослідження. Групи достовірно не відрізнялися за основними клініко-демографічними характеристиками.

**Ефективність терапії за даними офісного вимірювання АТ і ЧСС.** Динаміку офісних АТ та ЧСС представлено на рис. 2.

На тлі лікування відбулося достовірне однокове зниження офісних САТ/ДАТ як у 1-й (на (44,5±1,9)/(19,0±2,1 5) мм рт. ст.), так і у 2-й групі (на (42,4±2,1)/(18,8±2,5) мм рт. ст.). Частка пацієнтів, які досягли цільових рівнів АТ (< 140/90 мм рт. ст.), становила 31,2; 53,1; 84,4 і 93,8 % в 1-й групі та 22,2; 48,1; 85,2 і 92,6 % в 2-й групі через 1, 2, 3 та 6 міс відповідно (різниця між групами недостовірна).

Таблиця 1  
Клініко-демографічна характеристика обстежених груп пацієнтів з АГ

Показник	1-ша група (n=32)	2-га група (n=27)
Вік, років, M±m	56,7±1,9	51,3±3,4
Жінки, n (%)	18 (56,3 %)	9 (33,5 %)
Чоловіки, n (%)	14 (43,8 %)	18 (66,7 %)
Офісний САТ, мм рт. ст., M±m		
Скринінг	164,3±3,4	164,5±2,4
Залучення	171,3±2,5	172,4±1,6
Офісний ДАТ, мм рт. ст., M±m		
Скринінг	98,6±1,8	97,7±1,2
Залучення	98,3±1,9	97,6±1,3
ІМТ, кг/м <sup>2</sup> , M±m	30,8±0,9	29,9±1,8
Уперше виявлена АГ, n (%)	16 (50 %)	17 (62,9 %)
Куріння, n (%)	5 (15,6 %)	3 (11,1 %)
Спадковість з АГ, n (%)	14 (43,8 %)	9 (33,5 %)
Приймали раніше		
β-АБ, n (%)	9 (28,1 %)	3 (11,1 %)
ІАПФ, n (%)	15 (46,9 %)	9 (33,5 %)
Діуретики, n (%)	10 (31,3 %)	4 (14,8 %)
Антагоністи кальцію, n (%)	4 (12,5 %)	4 (14,8 %)
Препарати центральної дії, n (%)	1 (3,1 %)	–
Призначення		
амлодипіну 5 мг, n (%)	27 (84,4 %)	20 (74,1 %)
амлодипіну 10 мг, n (%)	16 (50 %)	16 (59,3 %)
доксазозину, n (%)	2 (6,3 %)	3 (11,1 %)

**Примітка.** Різниця показників між групами недостовірна.

Пацієнти, рівень офісного АТ яких наприкінці дослідження був вищим ніж 140/90 мм рт. ст., були скеровані на розширене обстеження для заперечення вторинних причин резистентності АГ, наявності резистентної АГ та можливої корекції схеми лікування і підбору додаткових препаратів медикаментозної терапії, з приводу чого їх залишили для подальшого спостереження у відділі симптоматичних гіпертензій.

Більшість пацієнтів приймали амлодипін, як у 1-й групі (84,4 %), так і у 2-й групі (74,1 %). Крім того, майже половині довелося збільшувати дозу доданого амлодипіну до 10 мг на добу – відповідно 59,4 та 59,3 % у групах. Крім того, двом пацієнтам 1-ї групи та трьом пацієнтам 2-ї групи довелося додавати до обох схем лікування доксазозин. У 2-й групі відзначено достовірне зниження ЧСС через 6 міс лікування (див. рис. 2), на відміну від 1-ї групи.

Таким чином, призначене лікування було однаково ефективним щодо досягнення цільового рівня АТ в обох групах.

**Ефективність терапії за даними амбулаторного моніторингу.** Динаміку середньодобових рівнів САТ, ДАТ і ЧСС представлено в табл. 2. Наприкінці дослідження в обох групах спостерігали достовірне та значне зниження середньодобових рівнів АТ ( $P < 0,001$ ).

Загальне зниження АТ протягом доби у групах достовірно не відрізнялося (на  $(19,0 \pm 3,3) / (19,3 \pm 2,8)$  мм рт. ст. у 1-й групі та на  $(24,1 \pm 1,8) / (16,9 \pm 1,2)$  мм рт. ст. у 2-й групі).

Як і слід було очікувати, у 2-й групі реєстрували значне зниження ЧСС протягом усіх 6 міс спостереження. Водночас у 1-й групі достовірного впливу на ЧСС та значної динаміки цього показника не спостерігали.

Через 3 міс лікування цільового рівня середньодобового АТ досягнуто у 50 % пацієнтів 1-ї групи та у 51,9 % пацієнтів 2-ї групи, а через 6 міс – відповідно у 71,4 та 66,7 % (різниця між групами недостовірна).

Обидва режими терапії виявилися однаково ефективними щодо зниження показників добових ІЧ та ІП, а також середнього АТ у денний та нічний час. Останнє є особливо позитивним, адже в нашому дослідженні препарати призначали 1 раз на добу, і виявилось, що вони забезпечують 24-годинний контроль АТ.

**Оцінка жорсткості артерій та динаміки центрального АТ.** Показники ЦСАТ та пружно-еластичних властивостей артерій наведено у

табл. 3. У 1-й групі зниження ЦСАТ було достовірно більшим, ніж у 2-й (відповідно на  $(25,9 \pm 2,4)$  та  $(15,4 \pm 2,9)$  мм рт. ст.;  $P < 0,05$ ). ED достовірно ( $P < 0,05$ ) зріс у 2-й групі, оскільки бісопролол збільшує тривалість систоли, внаслідок чого збільшується і час викиду. У групі комбінації з ІАПФ індекс ED достовірно не змінився, тобто, динаміки зміни часу викиду не спостерігали, оскільки жоден із препаратів цієї комбінації не має прямого впливу на електромеханічні властивості міокарда.

Цікавою знахідкою було достовірне збільшення індексу SEVR у пацієнтів 1-ї групи (зростання на  $(22,8 \pm 5,6)$  % порівняно з вихідним;  $P < 0,05$ ), в той час як у хворих 2-ї групи динаміки цього показника майже не спостерігали. Збільшення індексу SEVR свідчить про підвищення гемодинамічної ефективності діастолі, внаслідок чого збільшуються коронарний кровотік і кровопостачання самого міокарда. Це дуже корисний ефект, особливо в пацієнтів із АГ, в яких, як правило, вже є гіпертрофія лівого шлуночка. Гіпертрофований міокард, тим більше за неефективної гемодинаміки, перебуває в умовах хронічної гіпоксії. Тому препарати, які можуть підвищувати субендокардіальний індекс життєздатності, тобто, коронарний кровотік у діастолу, здатні зменшити негативний наслідок хронічної гіпоксії міокарда і, можливо, прогресування подальшого ремоделювання серця та розвиток ішемічної хвороби серця.

У пацієнтів 2-ї групи достовірно ( $P < 0,05$ ) збільшився індекс аугментації, з чим, напевно, і пов'язаний менший ступінь зниження ЦСАТ у

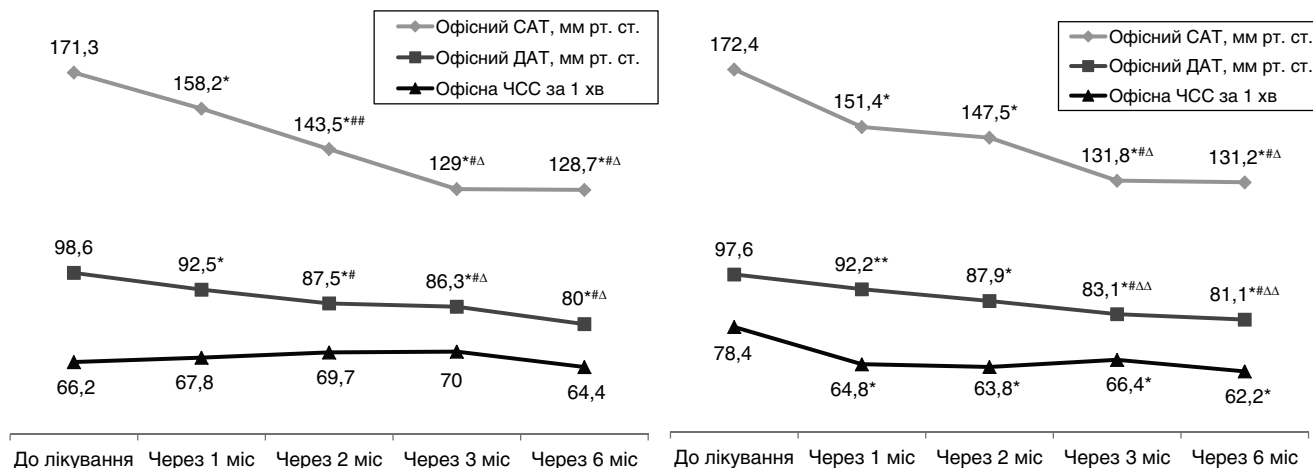


Рис. 2. Динаміка змін офісного АТ, ЧСС і досягнення цільового рівня АТ під час лікування фіксованою комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду (А) та нефіксованою комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду (Б). Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування (\* –  $P < 0,001$ , \*\* –  $P < 0,02$ ); через 1 міс (#  $P < 0,001$ , ##  $P < 0,01$ ); через 2 міс (Δ  $P < 0,001$ , ΔΔ  $P < 0,05$ ).

Таблиця 2  
Динаміка показників ДМАТ на тлі лікування в групах пацієнтів з АГ (M±m)

Показник	1-ша група (n=32)			2-га група (n=27)		
	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс	До лікування	Через 3 міс	Через 6 міс
САТдоб., мм рт. ст.	144,5±2,5	133,1±6,7	122,1±2,7*	147,5±3,9	133,8±3,1	122,7±2,8*
ДАТдоб., мм рт. ст.	89,7±1,6	75,2±1,9*	68,7±1,6*	88,3±2,5	78,2±2,6**	71,9±1,6*
ЧССдоб. за 1 хв	69,3±1,7	71,5±1,2	72,4±2,3	84,5±3,3#	73,3±2,5	73,5±2,7***
САТмакс., мм рт. ст.	181,7±5,3	163,3±3,5***	152,4±3,4 <sup>oo</sup>	188,8±6,4	174,8±6,8	161,7±6,7*
ДАТмакс., мм рт. ст.	118,6±5,0	108,3±6,9	99,5±3,1***	111,4±7,3	112,8±5,6	110,1±6,5
ПАТмакс., мм рт. ст.	63,2±2,4	56,0±6,5	53,5±2,4***	53,8±2,4	51,2±6,5	48,7±2,9
ДІ САТ, %	9,8±1,2	7,7±5,6	11,0±1,3	9,5±2,3	8,9±1,5	7,2±1,8
ДІ ДАТ, %	15,1±1,3	9,4±8,3	16,8±1,7	11,7±1,9	11,5±2,3	12,8±2,8
ІЧ САТ, %	71,0±4,8	55,7±19,9	25,7±5,9*	74,7±5,6	56,4±7,5*	25,9±7,4*
ІЧ ДАТ, %	38,3±6,1	23,6±16,3	5,5±1,8***	58,8±9,9	35,9±8,1**	15,1±6,1*
ІП САТ, мм рт. ст. · год	346,2±37,9	217,8±101,0	61,4±16,9*	308,9±87,3	118,7±36,2	79,1±12,3*
ІП ДАТ, мм рт. ст. · год	118,4±26,6	50,3±27,9	10,1±3,2**	212,5±40,5	90,2±34,9***	40,0±10,7*
САТд, мм рт. ст.	144,6±5,1	137,5±4,7***	127,1±2,8*	151,1±4,2	140,3±4,1	125,8±4,1 <sup>oo</sup>
ДАТд, мм рт. ст.	86,6±3,5	80,6±3,8***	72,8±1,5**	95,2±4,0	85,7±3,5	78,4±2,7*
ПАТд, мм рт. ст.	63,8±2,5	56,9±6,2	56,1±2,5	54,6±2,6	54,6±3,4	47,4±2,0
ЧССд за 1 хв	72,8±2,0	74,8±1,1	75,6±2,7	83,9±3,5	76,3±3,8	77,6±3,3
ВСАТд, мм рт. ст.	16,5±1,6	14,1±2,5	13,1±0,7	16,6±1,3	13,8±1,0	14,5±1,8
ВДАТд, мм рт. ст.	10,9±0,7	12,3±0,8	10,5±0,5	11,6±1,1	10,4±0,6	12,4±1,2
ІЧ САТд, %	67,3±5,3	54,1±15,8	21,5±5,7*	68,9±6,7	47,9±8,1	20,7±8,4 <sup>oo</sup>
ІЧ ДАТд, %	41,0±6,5	19,7±14,9	7,0±1,7**	60,4±9,7	36,6±9,0	18,4±7,1 <sup>Δ</sup>
САТн, мм рт. ст.	130,4±4,7	127,0±9,6	113,0±3,0*	140,1±4,1	130,7±3,7	117,3±4,2 <sup>oo</sup>
ДАТн, мм рт. ст.	76,2±3,6	72,8±5,0	60,4±2,0**	85,9±3,5	75,3±2,6***	66,9±2,7*
ПАТн, мм рт. ст.	62,5±2,7	59,7±6,4***	52,6±2,7 <sup>oo</sup>	52,0±2,9	55,4±3,4	50,4±2,6
ЧССн за 1 хв	63,0±1,2	65,4±2,0	66,1±1,8	78,2±3,8	65,6±3,8	67,5±2,1***
ВСАТн, мм рт. ст.	15,4±1,6	14,3±1,6	11,4±0,7**	11,9±1,3	14,8±1,6	12,6±2,1
ВДАТн, мм рт. ст.	9,9±0,5	12,1±1,7	8,0±0,5**	8,4±1,2	10,4±1,6	9,6±1,3
ІЧ САТн, %	74,0±5,8	59,8±26,8**	32,2±7,6*	85,1±5,2	71,1±8,4	36,2±10,1*
ІЧ ДАТн, %	32,3±6,1	31,7±19,3***	3,8±2,6*	60,4±8,9	33,6±7,7***	10,6±6,7*

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* – P<0,001, \*\* – P<0,02, \*\*\* – P<0,05; через 3 міс: ° – P<0,01, oo – P<0,05; порівняно з відповідним етапом у 1-й групі: Δ – P<0,05.

Таблиця 3  
Динаміка показників, що характеризували пружно-еластичні властивості артерій, та ЦСАТ на тлі лікування у хворих АГ (M±m)

Показник	1-ша група (n=32)		2-га група (n=27)	
	До лікування	Через 6 міс	До лікування	Через 6 міс
ШППХе, м/с	13,3±0,7	12,4±0,6	13,1±0,7	13,0±0,5
ШППХм, м/с	10,6±0,4	9,8±0,2	10,5±0,5	11,5±0,6°
ED, %	36,3±0,8	34,8±0,6	32,2±1,3	36,7±1,3*
Alx, %	28,5±1,9	25,1±2,3*	19,7±1,7	24,6±1,5*
SEVR, %	136,4±3,7	161,3±4,5**	157,3±6,6	156,6±5,6°
ЦСАТ, мм рт. ст.	144,8±3,7	119,8±2,7**	142,1±3,3	128,1±2,4**

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими до лікування: \* – P<0,05, \*\* – P<0,001; порівняно з відповідним етапом у 1-й групі: ° – P<0,05.

цій групі, адже у хворих 1-ї групи, в якій спостерігали найбільше зниження ЦСАТ, цей показник достовірно не змінився, хоча й була помітна деяка тенденція до його зниження (див. табл. 3).

ШППХ(е) та ШППХ(м) достовірно не змінилися в обох групах. Можливо, це пов'язано з нетривалим періодом спостереження (6 міс). Проте коли порівняли ступінь зміни ШППХ(е), то виявили, що у хворих 1-ї групи ШППХ(е) знизився.

лася на  $(1,20 \pm 0,08)$  м/с, тоді як у пацієнтів 2-ї групи – на  $(0,63 \pm 0,09)$  м/с ( $P < 0,001$ ). Крім того, у хворих 1-ї групи спостерігали тенденцію до зниження ШППХ(м), у той час як у пацієнтів 2-ї групи – тенденцію до зростання цього показника ( $P < 0,001$ ). Це свідчить, що терапія на основі комбінації лізиноприлу та гідрохлоротіазиду достовірно краще впливає на зменшення жорсткості артерій, ніж лікування бісопрололом та гідрохлоротіазидом.

**Вплив терапії на біохімічні показники та рівень креатиніну сироватки крові.** Між групами не виявлено жодної достовірної різниці між вихідними параметрами, що вивчалися. Крім того, не відзначено жодної негативної динаміки показників біохімічного дослідження крові.

Спостерігали достовірне зниження рівня креатиніну через 6 міс у хворих 1-ї групи (з  $(88,9 \pm 3,7)$  до  $(74,7 \pm 3,8)$  мкмоль/л;  $P < 0,05$ ), у той час як у пацієнтів 2-ї групи цей показник знизився менше і недостовірно (з  $(88,6 \pm 3,2)$  до  $(83,3 \pm 2,5)$  мкмоль/л). Проте, оцінюючи динаміку ШКФ за формулою СКД-ЕРІ, не виявили ніякого достовірного впливу жодної з досліджуваних комбінацій на цей показник. Таким чином, наше дослідження підтвердило те, що обидві комбінації були метаболічно нейтральні, а також що лізиноприл, ймовірно, має нефропротекторні властивості, які не залежать від впливу на рівень АТ, тому його можливо рекомендувати пацієнтам з АГ і порушенням функції нирок.

**Оцінка прихильності та переносності.** Більшість пацієнтів мали високу та помірну прихильність до лікування – 30 (93,8 %) хворих 1-ї групи та 25 (92,6 %) пацієнтів 2-ї групи. Отримані результати дещо відрізняються від даних літератури [4], в яких показано нижчу прихильність до антигіпертензивної терапії. Це частково можливо пояснити тим, що пацієнтам препарати видавали, і всі учасники дослідження перебували під пильним наглядом лікарів.

Терапія добре переносилася: лише 11 (34,4 %) пацієнтів 1-ї групи сповістили про появу небажаних явищ, водночас у 2-й групі побічні ефекти спостерігали у 12 (44,4 %) хворих.

Тим не менше, всі явища були класифіковані як м'які і не потребували відміни призначеної терапії або корекції дози препаратів.

Як у групі комбінації з ІАПФ, так і групі комбінації з  $\beta$ -АБ спостерігали достовірне і майже однакове зниження рівня АТ, виміряного на плечовій артерії, як в умовах клініки, так і за даними

ДМАТ. Відомо, що обидва препарати (лізиноприл і бісопролол) – високоефективні антигіпертензивні агенти з тривалим досвідом застосування в реальній клінічній практиці, ефективність впливу яких у нашому дослідженні була потенційована додаванням гідрохлоротіазиду на початку дослідження та амлодипіну і доксазозину під час титрування. Проте ступінь впливу препаратів на рівень ЦСАТ виявився різним, і терапія комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду виявилася ефективнішою щодо зниження АТ в аорті, що в подальшому може впливати на прогноз у таких пацієнтів, навіть при їх однаковому впливі на рівень брахіального АТ [10].

Окремо слід відзначити вплив досліджуваної терапії на концентрацію креатиніну. Загалом спостерігали зниження рівня креатиніну в обох групах, що закономірно, оскільки зниження АТ саме собою поліпшує функцію нирок. У пацієнтів 2-ї групи зниження концентрації креатиніну відбувалося паралельно зі зниженням АТ протягом усього періоду спостереження. У хворих 1-ї групи відбулося більш виражене зниження рівня креатиніну при однаковому ступені зниження АТ, виміряного на плечовій артерії, що може бути пов'язано із нефропротекторними властивостями лізиноприлу та, вірогідно, значнішим зменшенням центрального АТ у групі застосування ІАПФ. Адже в деяких дослідженнях [7] показано, що функція нирок найбільше пов'язана саме із рівнем САТ в аорті. Ми зробили спробу визначити, чи пов'язане поліпшення функції нирок у цій групі саме із позитивною динамікою центрального АТ. Для цього виконали кореляційний аналіз за Спірменом, аби дослідити наявність та спрямованість взаємозв'язку між ступенем зниження ЦСАТ, офісного САТ і ступенем зниження рівня креатиніну в цій групі. Але жодного достовірного взаємозв'язку між динамікою цих показників не виявили. Тобто, зміна концентрації креатиніну, яка була достовірною лише у групі комбінації з ІАПФ, пов'язана не зі зміною рівня ЦСАТ, а, найвірогідніше, з нефропротекторними властивостями лізиноприлу.

Таким чином, можна стверджувати, що обидва режими терапії – високоефективні й добре переносяться, а тому можуть бути рекомендовані для лікування пацієнтів з помірною та тяжкою АГ. Проте терапія комбінацією лізиноприлу та гідрохлоротіазиду забезпечувала вищий ступінь зменшення ЦСАТ та значніший позитивний вплив на пружно-еластичні властивості артерій і функцію нирок.

## Висновки

1. За даними офісного вимірювання артеріального тиску лікування комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду було таким само ефективним, як і лікування комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду: цільового артеріального тиску досягнуто відповідно у 93,8 та 92,6 % пацієнтів.

2. Середньодобові рівні систолічного/діастолічного артеріального тиску знизилися на  $(19,0 \pm 3,3) / (19,3 \pm 2,8)$  мм рт. ст. у групі застосування лізиноприлу й гідрохлоротіазиду та на  $(24,1 \pm 1,8) / (16,9 \pm 1,2)$  у групі бісопрололу й гідрохлоротіазиду. Групи достовірно не відрізнялися за ступенем зниження денного та нічного артеріального тиску. Цільового середньодобового артеріального тиску досягнуто у 50 та 51,9 % через 3 міс лікування, у 71,4 та 66,7 % через 6 міс відповідно у хворих 1-ї та 2-ї групи. Антигіпертензивну ефективність обох комбінацій підтверджувало достовірне та значне зниження індексів навантаження часом і площею.

3. При однаковому зниженні артеріального тиску на плечовій артерії терапія комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду забезпечувала достовірно більший ступінь зниження центрального систолічного артеріального тиску ( $P < 0,05$ ) та досягнення меншого рівня цього показника, ніж терапія комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

4. Не спостерігали негативного впливу досліджуваних комбінацій антигіпертензивних препаратів на показники біохімічного аналізу крові, а рівень креатиніну достовірно ( $P < 0,05$ ) зменшувався лише у групі лізиноприлу й гідрохлоротіазиду через 6 міс спостереження. При цьому достовірно зниження концентрації креатиніну не було пов'язане з більш вираженим зниженням центрального систолічного артеріального тиску в цій групі.

5. Терапія комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду достовірно не впливала на середні величини показників, що характеризують пружно-еластичні властивості артерій, тоді як комбінація бісопрололу й гідрохлоротіазиду достовірно збільшувала індекс аугментації, що свідчить про збільшення частки саме додаткового компонента навантаження на серце при застосуванні комбінації  $\beta$ -адреноблокатора та діуретика. На тлі лікування комбінацією лізиноприлу й гідрохлоротіазиду ступінь зменшення швидкості поширення пульсової хвилі в артеріях еластичного та м'язового типів був достовірно більшим,

ніж на тлі лікування комбінацією бісопрололу й гідрохлоротіазиду.

6. Призначене лікування добре переносилося хворими, що характеризувалося відносно невеликою частотою виникнення (у 34,4 % пацієнтів 1-ї групи та у 44,4 % – 2-ї групи) м'яких побічних реакцій, які не потребували відміни препаратів. Обидві схеми комбінованого лікування характеризувалися високою прихильністю.

## Література

1. Наказ МОЗ України N 384 від 24.05.2012. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
2. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // *J. Hypertens.* – 2013. – Vol. 31 (10). – P. 1925–1938.
3. Black H.R. The paradigm has shifted to systolic blood pressure // *J Hum Hypertens.* – 2004. – Vol. 18 (Suppl. 2). – P. 3–7.
4. Bloom B.S. Daily regimen and compliance with treatment // *BMJ.* – 2001. – Vol. 323 (7314). – P. 647.
5. Çağlar N., Dincer I. Comparison between nebivolol and ramipril in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy: a randomized open blinded end-point (PROBE) trial // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011. – Vol. 12. – P. 1359–1368.
6. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.; ASCOT Investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366(9489). – P. 895–906.
7. Hashimoto J. Central hemodynamics and target organ damage in hypertension. // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2014. – Vol. 233(1). – P. 1–8.
8. Kjeldsen S.E., Lyle P.A., Kizer J.R. et al. LIFE Study Group. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).* – 2005. – Vol. 3. – P. 152–158.
9. 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.
10. Nakamura M., Sato K., Nagano M. Estimation of aortic systolic blood pressure in community-based screening: the relationship between clinical characteristics and peripheral to central blood pressure differences // *J. Hum. Hypertens.* – 2005. – Vol. 3. – P. 251–253.
11. Redón J., Trenkwalder P.R., Barrios V. Efficacy of combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and calcium channel blocker in hypertension. // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2013. – Vol. 2. – P. 155–164.
12. Schliep H.J., Harting J. Beta 1-selectivity of bisoprolol, a new beta-adrenoceptor antagonist, in anesthetized dogs and guinea pigs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1984. – Vol. 6. – P. 1156–1160.
13. White W. Blood pressure monitoring in Cardiovascular Medicine and Therapeutics. – N. Jersey: Humana Press. – 2001. – P. 308.
14. Wikstrand J., Wedel H., Castagno D. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF // *J. Intern. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 134–143.
15. Wilkinson IB, Hall IR, MacCallum H et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 1. – P. 147–152.
16. Wu M.T., Douglas A.W., Ondeyka D.L. et al. Synthesis of N2-[(S)-1-carboxy-3-phenylpropyl]-L-lysyl-L-proline (lisinopril) // *J. Pharm. Sci.* – 1985. – Vol. 3. – P. 352–354.

Надійшла 4.02.2015 р.

## Сравнение эффективности лечения на основе комбинаций лизиноприла и гидрохлоротиазида и бисопролола и гидрохлоротиазида у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией

А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, Ю.Н. Сиренко, Г.В. Пономарева, П.И. Сидоренко, С.А. Полищук, Е.А. Сницаренко

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

**Цель работы** – сравнить эффективность лечения комбинацией высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола и гидрохлоротиазида и комбинацией ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и гидрохлоротиазида у пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией (АГ).

**Материал и методы.** В исследование включили 59 пациентов с умеренной и тяжелой АГ (средний уровень систолического (САД)/диастолического (ДАД) артериального давления – (171,3±2,1)/(98,6±1,3) мм рт. ст.). Всем пациентам в начале исследования и на этапах лечения проводили следующие исследования: измерение массы тела и роста, офисного САД, ДАД и частоты сокращений сердца (ЧСС), суточное мониторирование АД, определение скорости распространения пульсовой волны по артериям эластичного (СРПВ(э)) и мышечного (СРПВ(м)) типов, центрального САД (ЦСАД), биохимическое исследование крови, ЭКГ. Пациентам назначали либо фиксированную комбинацию лизиноприла и гидрохлоротиазида в дозе 40 и 25 мг соответственно (1-я группа, n=32) либо нефиксированную комбинацию бисопролола 10 мг и гидрохлоротиазида 25 мг (2-я группа, n=27). При необходимости через 1 мес лечения добавляли амлодипин, через 3 мес – доксазозин.

**Результаты.** Наблюдали достоверное одинаковое снижение офисного АД у пациентов обеих групп. Доля пациентов, достигших целевого АД, составляла 31,2; 53,1; 84,4 и 93,8 % в 1-й группе и 22,2; 48,1; 85,2 и 92,6 % во 2-й группе соответственно через 1, 2, 3 и 6 мес. Среднесуточное АД в 1-й группе снизилось на (19,0±3,3)/(19,3±2,8) мм рт. ст., во 2-й группе – на (24,1±1,8)/(16,9±1,2) мм рт. ст., кроме того, наблюдали достоверное снижение среднесуточной ЧСС в этой группе. Снижение ЦСАД в 1-й группе было достоверно (P<0,05) больше, чем во 2-й группе (соответственно на (25,9±2,9) и (15,4±2,9) мм рт. ст.). Во 2-й группе достоверно повысился индекс аугментации (с (19,7±1,7) до (24,6±1,5) %; P<0,05), в 1-й группе данный показатель достоверно не изменился. Достоверной динамики СРПВ(э) и СРПВ(м) ни в одной из групп не наблюдали. В 1-й группе СРПВ(э) снизилась на (1,20±0,08) м/с, во 2-й группе – на (0,63±0,09) м/с (P<0,001).

**Выводы.** Несмотря на почти эквивалентное снижение уровня брахиального АД, как по результатам офисного измерения, так и согласно данным суточного мониторирования, терапия на основе комбинации лизиноприла и гидрохлоротиазида достоверно лучше влияла на снижение ЦСАД. Кроме того, только в этой группе наблюдали достоверное снижение концентрации креатинина сыворотки в конце исследования.

**Ключевые слова:** центральное артериальное давление, лизиноприл, бисопролол, гидрохлоротиазид.

## Comparison of treatment based on combination lisinopril and hydrochlorothiazide vs bisoprolol and hydrochlorothiazide in patients with moderate to severe arterial hypertension

G.D. Radchenko, O.O. Torbas, Yu.M. Sirenko, G.V. Ponomareva, P.I. Sidorenko, S.A. Polishchuk, O.O. Snitsarenko

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

**The aim** – to compare the effectiveness of therapy based on combination of beta-blocker bisoprolol and hydrochlorothiazide (B+HCTZ) with a combination of ACEI lisinopril and hydrochlorothiazide (Liz+HCTZ).

**Material and methods.** The study included 59 patients with moderate to severe arterial hypertension (mean systolic (SBP)/diastolic (DBP) blood pressure was 171.3±2.1/98.6±1.3 mm Hg). All patients at baseline and during follow-up underwent following procedures: weight and height measurements, office SBP, DBP and heart rate measurements, ambulatory BP monitoring (ABPM), determination of the pulse wave velocity in arteries of elastic (PWV(e)) and muscle (PWV(m)) types, central SBP measurement, biochemical blood tests, ECG. Either a fixed combination Liz+HCTZ in a daily dose of 40 and 25 mg respectively (n=32) or a free combination of bisoprolol 10 mg and hydrochlorothiazide 25 mg (n=27) were prescribed. Amlodipine and doxazosin were added after 1 and 3 months of the treatment, if necessary.

**Results.** The decrease of office SBP/DBP in Liz+HCTZ, and B+HCTZ was similar (by 44.5±1.9/19.0±2.1 and 42.4±2.1/18.8±2.5 mm Hg, respectively, P=NS for difference) in treatment groups. The percentages of patients that achieved target BP on the 1st, 2nd, 3rd and 6th months were 31.2; 53.1; 84.4 and 93.8 % in Liz+HCTZ and 22.2; 48.1; 85.2 and 92.6 % in B+HCTZ groups, respectively. 24SBP/24DBP decreased by 19.0±3.3/19.3±2.8 mmHg in Liz+HCTZ group and by 24.1±1.8/16.9±1.2 mm Hg in B+HCTZ group. Reduction of cSBP in Liz+HCTZ group was significantly higher than in group of bisoprolol-based combination (25.9±2.9 mm Hg vs 15.4±2.9 mm Hg, respectively; P<0.05 for the degree difference of reduction between groups). In B+HCTZ group a significant increase of augmentation index (from 19.7±1.7 % to 24.6±1.5 %; P<0.05) was observed while in Liz+HCTZ group this index was not significantly changed. In Liz+HCTZ PWV(e) decreased by 1.2±0.08 m/s, in B+HCTZ – by 0.63±0.09 m/s, P<0.001 for difference between groups.

**Conclusions.** Despite almost equivalent brachial BP decrease according to office measurement and ABPM data, therapy based on combination of Liz+HCTZ significantly better decreased cSBP. Besides, in this group we observed a significant decrease of serum creatinine concentration at the end of the study.

**Key words:** central blood pressure, lisinopril, bisoprolol, hydrochlorothiazide.

УДК 616.12-009.72+612.173.1]-085

## Перипроцедурне пошкодження міокарда у хворих на стабільну стенокардію залежно від способу медикаментозної протекції

М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобиляк, Ю.М. Соколов

*ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *черезшкірне коронарне втручання, кардіопротекція, розувастатин, триметазидин*

Незважаючи на безперечні успіхи медикаментозної терапії ішемічної хвороби серця (ІХС) [1–3], широке використання інтервенційних методів лікування різної судинної патології привело до активного розвитку черезшкірних коронарних втручань (ЧКВ) [4, 5]. Перкутанні втручання з відновлення прохідності вінцевих артерій (ВА) при атеросклерозі стали одним з найбільш популярних способів лікування ІХС [18]. Внутрішньосудинні втручання почалися з використання перкутанної транслюмінальної коронарної ангіопластики, тобто з дилатації патологічної тканини всередині ВА за допомогою балона-катетера. Згодом у клінічну практику впровадили коронарне стентування – метод внутрішньосудинного протезування (установки металевго каркаса) ВА при різних патологічних змінах у структурі стінки судини.

Останнім часом увагу дослідників все більше привертають можливі пошкодження міокарда не тільки в результаті руйнування атеросклеротичної бляшки і локального тромбоутворення (інфаркт міокарда (ІМ) 1-го типу) [30]. Важливим чинником некротичних змін у міокарді може бути порушення балансу оксигенації кардіоміоцитів у результаті ендотеліальної дисфункції, коронарного спазму, тахі- або брадіаритмій, анемії, гіпотензії та гіпертензії (з гіпертрофією лівого шлуночка чи без неї) (ІМ 2-го типу) [30]. Окремо визначають ІМ під час ЧКВ і аортокоронарного шунтування (ІМ 4-го і

5-го типу) [30]. В оновлених (2012) міжнародних рекомендаціях з діагностики ІМ, підготовлених і затверджених об'єднаною робочою групою Європейського товариства кардіологів, Американської колегії кардіологів, Американської асоціації серця та Всесвітньої федерації серця (далі – рекомендації ESC/ACC/ANA/WHF) [30], в окрему категорію 4а виділено перипроцедурний ІМ під час проведення ЧКВ. Таким чином, обговорюють питання можливого пошкодження в результаті транзиторної ішемії (множинне роздування балонів, множинне стентування, вимушені пошкодження бічних гілок при біфуркаційному стентуванні тощо), яка практично не виявляється у вигляді клінічних симптомів або змін на ЕКГ.

Уперше в 2005 р. J. Herrmann [13] залежно від базового механізму розподілив ІМ під час проведення ЧКВ на дві категорії: 1-й тип (проксимальний) – розташований безпосередньо біля цільового ураження при ЧКВ, і 2-й тип (дистальний) – розташований дистальніше від місця ЧКВ (рис. 1). Основною причиною, яка призводить до розвитку проксимального типу перипроцедурного ІМ, є оклюзія бічної гілки. Дистальний тип спостерігають в 50–75 % випадків, а в його основі лежать такі механізми [7, 13]: феномен slow flow або no-reflow; структурна мікровазкулярна обструкція внаслідок дистальної мікроемболізації атеротромботичними масами або тромбоутворення; порушення колатерального

кровотоку, в основі якого лежить функціональний коронарний вазоспазм.

У пізніших дослідженнях окремі групи авторів виділяють 3-й тип перипроцедурного ІМ, для якого ідентифікувати механізм виникнення не вдалося [23].

D.W. Park та співавтори, використовуючи об'єднану базу даних 7 клінічних досліджень, в яких для відновлення кровообігу в ВА використовували стенти з лікарським антипроліферативним покриттям, проаналізували виживаність пацієнтів залежно від типу перипроцедурного ІМ. Серед 10 889 пацієнтів перипроцедурний ІМ розвинувся у 768 (7,1 %) осіб. У 60,3 % випадків спостерігали проксимальний тип, а 2-й та 3-й тип – відповідно у 18,0 і 21,7 %. Через 2 роки після ЧКВ смертність пацієнтів з перипроцедурним ІМ була вищою порівняно з когортою, в якій це ускладнення не розвинулося (3,5 проти 2,1 %). Залежно від типу ІМ частотний розподіл за смертністю був таким: 1-й тип – 2,8 %; 2-й тип – 6,1 %; 3-й тип – 3,1 %. Лише 2-й тип перипроцедурного ІМ був достовірно пов'язаний з підвищеним ризиком смертності (відношення ризиків 2,65; 95 % довірчий інтервал 1,77–3,96) [23].

Невеликий, проте достовірний ризик виникнення смерті в пацієнтів з перипроцедурним ІМ обумовлює пошук терапевтичних підходів, спрямованих на захист міокарда під час ЧКВ. Терапевтичні стратегії, які використовують у цьому контексті, можна розділити на три групи: запобігання розвитку оклюзії бічної гілки; запобігання розвитку дистальної емболізації і коагулопатій у мікросудинах; власне кардіопротекція, спрямована на прямий захист міокарда під час проведення ЧКВ.

Мета роботи – дослідити кардіопротекторний вплив статинів та їх комбінації із триметазидином на зменшення частоти перипроцедурного пошкодження міокарда під час проведення черезшкірного коронарного втручання.

## Матеріал і методи

Для вивчення ефективності різних терапевтичних підходів щодо антиішемічного захисту міокарда під час ЧКВ провели проспективне відкрите рандомізоване клінічне дослідження. Після добровільного підписання інформованої згоди залучили 156 пацієнтів з хронічними виявами ІХС, планово госпіталізованих у відділення інтервенційної кардіології ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період 2012–2014 рр. При огляді й опитуванні у хворих виявили симптоми стенокардії напруження, які були підтверджені тестом з дозованим фізичним навантаженням на велоергометрі.

Усім хворим, залученим у дослідження, виконали ЧКВ (просту балонну ангіопластику або імплантовано стент). Попередня терапія статинами протягом 6 міс до госпіталізації також була обов'язковим критерієм залучення. Після з'ясування відповідності критеріям залучення/вилучення для остаточного аналізу в дослідження увійшло 139 пацієнтів. У 3 із 17 хворих, які не увійшли в дослідження, для відновлення кровотоку проведено аортокоронарне шунтування, а в 14 інших – лише діагностичну коронарографію.

Критерії вилучення: наявність у хворого нестабільної стенокардії та гострого ІМ; госпіталізація з приводу рестенозотичного ураження ВА; перенесене за 30 днів до дослідження гостре

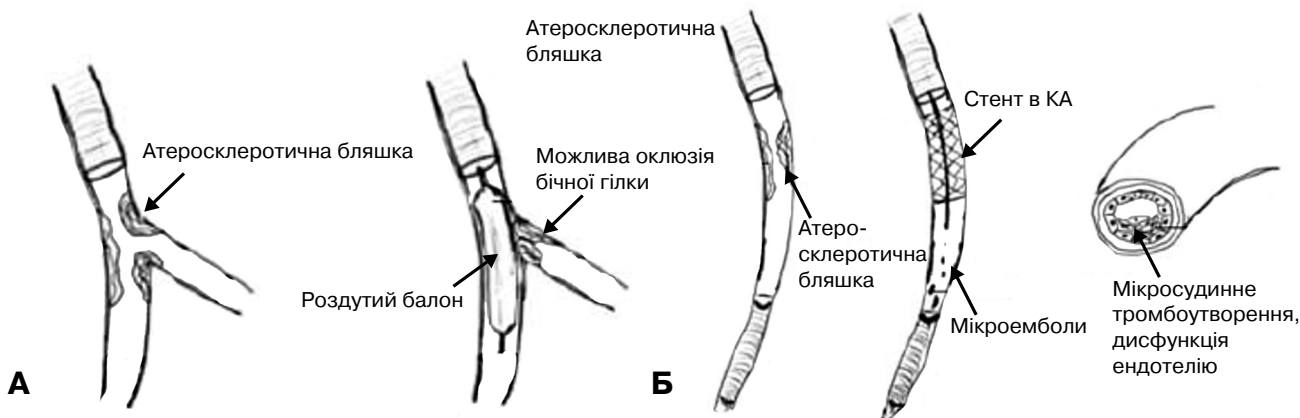


Рис. 1. Типи перипроцедурного ІМ (А – проксимальний, Б – дистальний тип) [13].



порушення мозкового кровообігу (ГПМК); наявність прогресивної ниркової недостатності (швидкість клубочкової фільтрації < 60 мл/хв з використанням формули MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study); рецидивні шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі; підвищення активності печінкових трансаміназ в 3 рази порівняно з верхнім референтним значенням; наявність вираженої анемії (рівень гемоглобіну < 70 г/л); індивідуальна непереносність йодовмісних речовин.

Залежно від проведеної терапевтичної корекції, спрямованої на зниження пошкодження міокарда під час ЧКВ, усі обстежені пацієнти були рандомізовані на групи (рис. 2).

Група А (контрольна, n=35) – хворі з ураженням ВА, яким до початку процедури ЧКВ було проведено стандартне антиангінальне лікування, що передбачало антиагрегантну терапію препаратами ацетилсаліцилової кислоти (АСК), нітрати короткої та пролонгованої дії, β-адреноблокатори й гіпотензивну терапію для тих пацієнтів, яким вона була показана. Також усім хворим за 24 год до ЧКВ було призначено клопідогрель у дозі 300 мг.

Група Б (група розувастатину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким за 24 год до процедури ЧКВ додатково призначено ударну дозу розувастатину – 40 мг.

Група В (група розувастатину та триметазидину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким, окрім ударної дози розувастатину, додатково призначали препарат з вираженим метаболічним ефектом – триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ЧКВ.

Група Г (група триметазидину, n=32) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким додатково призначали лише триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ЧКВ.

Первинною кінцевою точкою дослідження була оцінка частоти перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 та 24 год після ЧКВ.

Перипроцедурний ІМ у хворих констатували, керуючись рекомендаціями ESC/ACC/ANA/WHF, – третє універсальне визначення ІМ [30]. Згідно з цими рекомендаціями ІМ діагностують у пацієнтів, які мали початково нормальну концентрацію серцевих тропонінів (≤ 99-го перцентилу верхнього референтного значення (ВРЗ)), при підвищенні їх рівня більш ніж у 5 разів протягом 48 год після проведення процедури ЧКВ у поєднанні з однією або кількома ознаками: ознаки тривалої ішемії (загруднинний біль ≥ 20 хв); зміни сегмента ST або новий патологічний зубець Q на ЕКГ; ангіографічні дані (порушення прохідності судин, феномен no-reflow, емболія); результати візуалізаційних методів дослідження (виявлення нових зон нежиттєздатного міокарда або порушення руху його стінок).

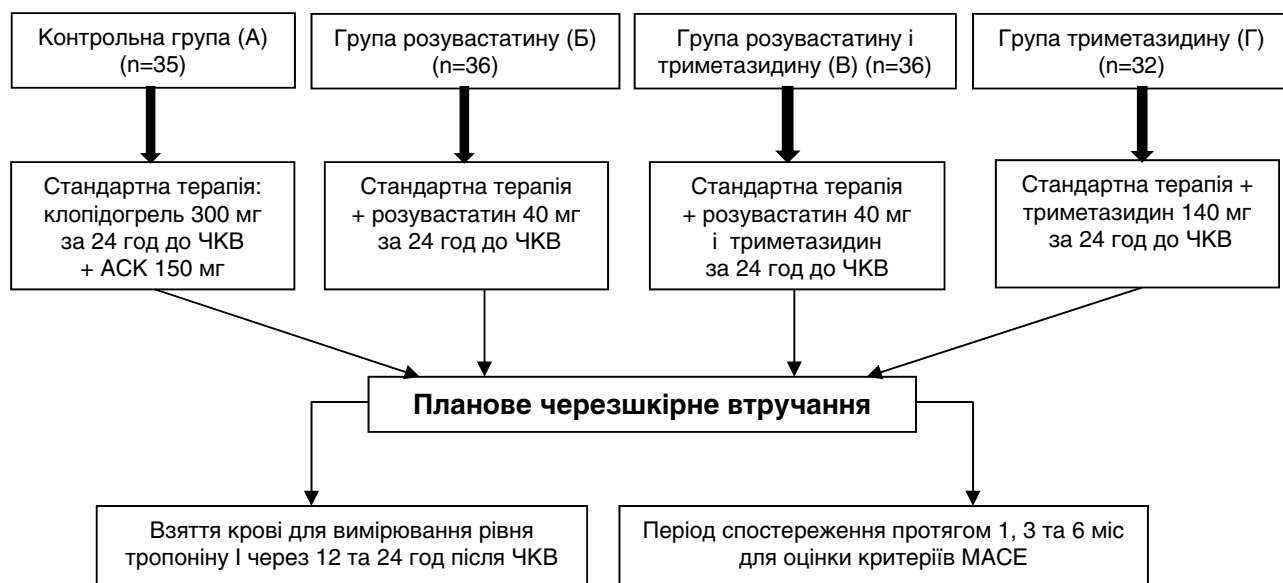


Рис. 2. Дизайн дослідження.

Таблиця 1

Антропометричні параметри та клініко-анамнестична характеристика обстежуваних хворих

Показник	Група А (n=35)	Група Б (n=36)	Група В (n=36)	Група Г (n=32)	P
Вік, роки, M±SE	65,29±1,40	61,67±1,70	61,86±1,43	62,28±1,67	0,316
Чоловіки, n (%)	91,4 (32 %)	77,8 (28 %)	86,1 (31 %)	84,4 (27 %)	0,451
Ожиріння, n (%)	40 (14 %)	27,8 (10 %)	33,3 (12 %)	31,2 (10 %)	0,738
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup> , M±SE	30,10±0,65	29,48±0,48	29,28±0,68	28,56±0,68	0,405
Маса тіла, кг, M±SE	91,48±2,06	86,97±1,24	88,91±2,42	84,84±2,13	0,129
ЦД, n (%)	17,1 (6 %)	25 (9 %)	22,2 (8 %)	18,8 (6 %)	0,851
Тривалість ЦД, роки, M±SE	8,83±1,66	6,70±1,57	8,00±1,06	9,00±3,78	0,831
ІМ в анамнезі, n (%)	51,4 (18 %)	52,8 (19 %)	63,9 (23 %)	68,8 (22 %)	0,389
Гіпертонічна хвороба, n (%)	97,1 (34 %)	91,7 (33 %)	97,2 (35 %)	96,9 (31 %)	0,593
ГПМК, n (%)	14,3 (5 %)	8,3 (3 %)	8,3 (3 %)	6,2 (2 %)	0,692
Куріння, n (%)	28,6 (10 %)	22,2 (8 %)	22,2 (8 %)	40,6 (13 %)	0,293
Тривалість куріння, роки, M±SE	25,80±2,37	33,5±2,8	25,38±2,85	33,00±3,38	0,126
Порушення ритму, n (%)	34,3 (12 %)	30,6 (11 %)	19,4 (7 %)	25 (8 %)	0,521

**Примітка.** Для оцінки відмінності кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала – Уолліса. Для аналізу якісних змінних застосовували критерій  $\chi^2$ . ЦД – цукровий діабет.

Якщо після проведення ЧКВ у пацієнта з початково нормальною концентрацією тропоніну I його вміст перевищує 0,35 нг/мл у 5 разів або більше або якщо його вміст перевищує 0,35 нг/мл у 5 разів, але немає ознак ішемії, змін при проведенні ангіографії або інших візуалізаційних досліджень, слід використовувати термін «перипроцедурне пошкодження міокарда».

Порогові значення рівня серцевих тропонінів залежать від методу дослідження. Оптимальна точність (коефіцієнт варіації, КВ) 99-го перцентилу ВРЗ для кожного способу дослідження повинна бути  $\leq 10\%$ . Така точність дозволяє виявити навіть найменші коливання показників, а використання методів менш точних (КВ  $> 10\%$ , КВ  $> 20\%$ ) утруднює виявлення змін або робить його неможливим [6, 31, 32].

У нашому дослідженні визначали рівень тропоніну I за допомогою реактивів виробництва Siemens Stratus CS. Згідно з рекомендаціями виробника нормальні референтні значення для концентрації тропоніну I в плазмі крові лежать у діапазоні 0,03–0,07 нг/мл, а КВ для 99-го перцентилу ВРЗ становить 10 % [12]. Отже, перипроцедурний ІМ констатували за наявності зазначених вище ішемічних ознак (рекомендації ESC/ACC/ANA/WHF) та підвищенні рівня тропоніну I понад 0,35 нг/мл, за відсутності ознак ішемії діагностували перипроцедурне пошкодження міокарда.

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS

версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлено у вигляді середньої величини та стандартної похибки середньої величини (M±SE), якісні – у вигляді відсотків. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновибірковий тест Колмогорова – Смірнова. Для оцінки відмінності двох кількісних показників використовували t-критерій Стьюдента для незалежних вибірок, а для трьох та більше – однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала – Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій  $\chi^2$ . Відмінності між порівнюваними групами вважали статистично значущими при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

Щоб порівняти результати ефективності терапевтичних підходів для зменшення перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ, необхідно оцінити вихідні параметри всіх груп (як клінічні, так і ангіографічні). Антропометричні дані та клініко-анамнестичні характеристики хворих представлено в табл. 1.

Досліджувані групи були однотипними за віком та статтю, достовірної різниці за цим показником не виявили. Найбільшим середній вік пацієнтів був у контрольній групі – (65,29±1,40) року. У хворих, яким проводили терапевтичну корекцію, цей параметр був майже

Таблиця 2  
Поширення ураження вінцевих артерій залежно від їх локалізації (%)

Локалізація ураження	Група А (n=35)	Група Б (n=36)	Група В (n=36)	Група Г (n=32)	Р
ПМШГ ЛВА, %	48,6	38,9	52,8	62,5	0,271
ОГ ЛВА, %	14,3	16,7	5,6	9,4	0,457
ПВА, %	11,4	25,0	22,2	12,5	0,346
Багатосудинне ураження, %	25,7	19,4	19,4	15,6	0,776

**Примітка.** ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ЛВА – ліва вінцева артерія; ОГ – огинальна гілка; ПВА – права вінцева артерія.

ідентичний ( $P=0,316$ ). Понад 77 % кожної обстеженої групи представлено чоловіками ( $P=0,451$ ). Максимальну частку (91,4 %) чоловіків відзначено в контрольній групі (див. табл. 1).

Не спостерігали достовірної різниці між середнім значенням маси тіла та ІМТ. Усі групи були репрезентативними за частотою виявлення ЦД та його тривалістю (див. табл. 1).

При подальшому аналізі анамнестичних характеристик використовували дані про наявність або відсутність ІМ в анамнезі у хворих до проведення ЧКВ. Цей показник впливає на прогноз захворювання і у випадку достовірних відмінностей між досліджуваними групами може незалежно вплинути на кінцеві точки дослідження. Однак у контрольній групі й у групах медикаментозної терапії не виявили достовірних відмінностей щодо ІМ із зубцем Q в анамнезі ( $P=0,389$ ). Отже, наявність ІМ із зубцем Q в анамнезі у всіх групах мала однаковий вплив на прогноз захворювання, а обстежувані групи можна вважати порівнянними за цим показником (див. табл. 1).

Достовірної різниці щодо кількості хворих з порушеннями ритму за типом фібриляції передсердь або шлуночкової екстрасистолії в групах не виявлено ( $P=0,521$ ). У всіх групах у понад 95 % хворих реєстрували гіпертонічну хворобу ( $P=0,593$ ).

ГПМК за ішемічним типом в анамнезі відзначено у 15,3 % осіб контрольної групи та зіставної кількості пацієнтів у групах медикаментозної корекції ( $P=0,692$ ; див. табл. 1).

Отже, за основними антропометричними показниками та клініко-анамнестичними характеристиками сформовані групи достовірно не відрізнялися, тому можна вважати, що вони однотипні.

Ангіографічні характеристики пацієнтів представлено в табл. 2. Загальна кількість уражених сегментів, в яких проведено корекцію в процесі лікування, становить 210. При цьому

розподіл ураження за локалізацією в епікардіальних артеріях достовірно не відрізнявся в групах спостереження. У більшості пацієнтів виявили ураження різних сегментів ПМШГ ЛВА, що найчастіше й обумовлювало клінічні вияви захворювання. Цей показник у контрольній групі становив 48,6 %, у групах Б, В і Г – відповідно 38,9; 52,8 і 62,5 % ( $P=0,271$ ).

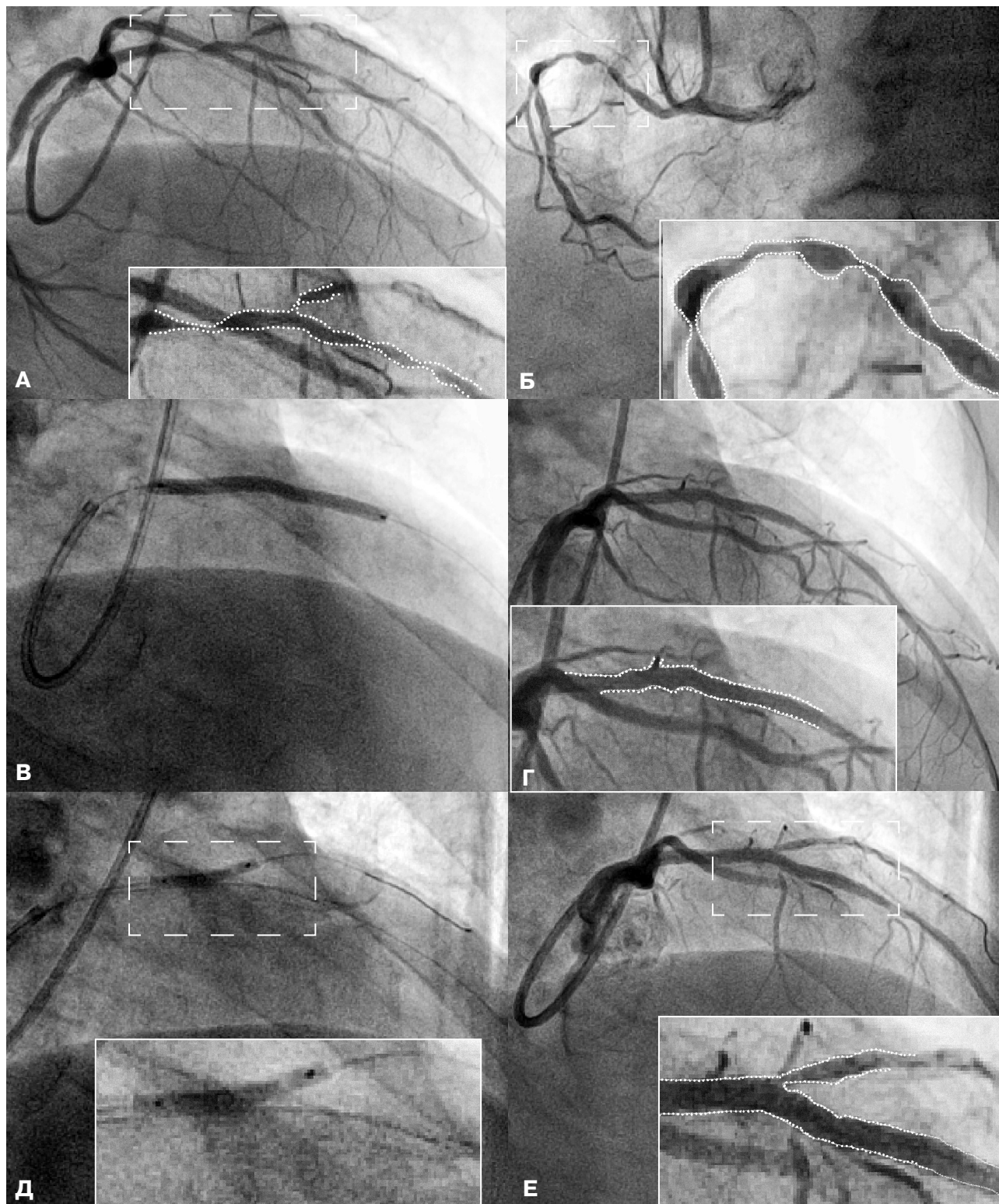
Наступною за поширеністю атеросклерозу є ПВА, в якій уражені сегменти траплялися в групі А в 11,4 % випадків, в групах Б, В і Г – відповідно у 25,0; 22,2 і 12,5 % хворих ( $P=0,346$ ).

Рідше реєстрували ураження ОГ ЛВА. В більшості випадків вона була частиною багатосудинного ураження ВА. У контрольній групі ураження ОГ ЛВА відзначено в 14,3 % пацієнтів, а групах Б, В і Г – відповідно у 16,7; 5,6 і 9,4 % хворих ( $P=0,457$ ).

Багатосудинне ураження ВА визначається за наявністю гемодинамічно значущого ураження як мінімум у двох ВА. Цей тип ураження спостерігали у 25,7 % осіб контрольної групи та в 19,4; 19,4 та 15,6 % хворих групах Б, В і Г відповідно ( $P=0,776$ ; рис. 3, 4).

Таким чином, незважаючи на різний кількісний склад обстежуваних груп, за основними ангіографічними характеристиками, кількістю стентів, які використовували для ревазуляризації та їх технічними параметрами групи є порівнянними та однотипними (див. табл. 2).

На рис. 5А представлено поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда після ЧКВ залежно від способу його медикаментозної корекції. Виявили достовірну різницю за частотою виявлення підвищеного рівня тропоніну I понад 0,35 нг/мл через 12 год після ЧКВ між всіма обстежуваними групами ( $P=0,034$ ). Найвищий ступінь поширення перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год констатовано в контрольній групі (37,1 %), що було достовірно вище порівняно з групами розувастатину ( $P=0,024$ ) та комбінованої терапії ( $P=0,010$ ). У



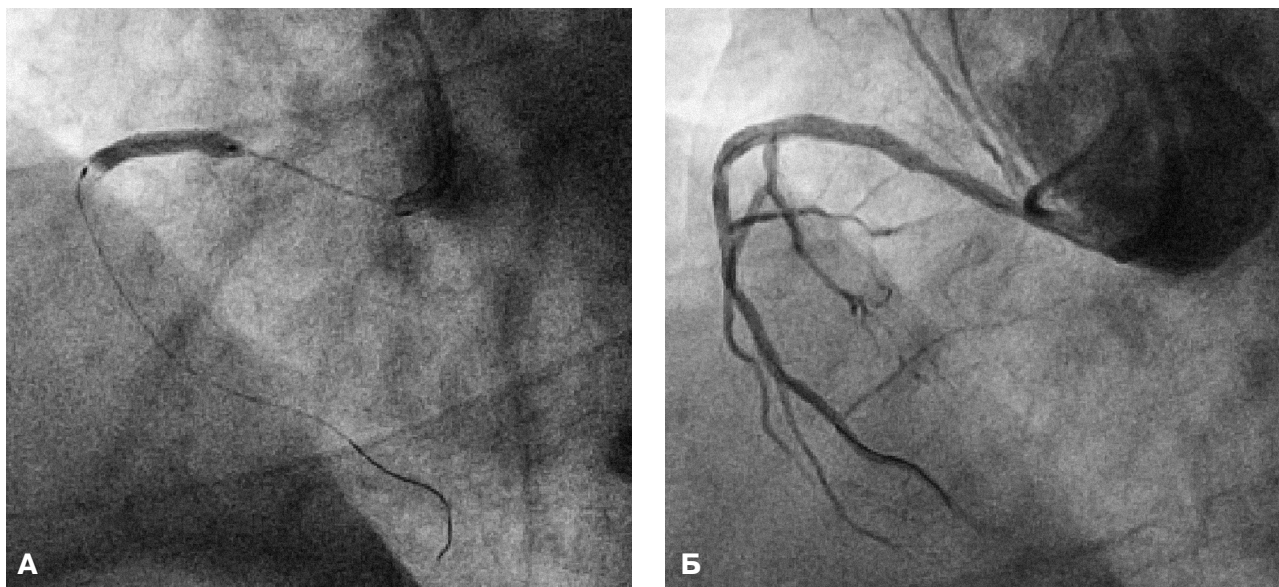
*Рис. 3. Коронарограма пацієнта з множинним і багатосудинним ураженням вінцевих артерій. А – множинне ураження ПМШГ ЛВА, зокрема біфуркаційні пошкодження устя великої діагональної гілки артерії; Б – множинне ураження ПВА в проксимальному відділі; В – момент імплантації стента в ПМШГ ЛВА; Г – відновлений кровотік у ПМШГ ЛВА, але тимчасова оклюзія першої діагональної гілки артерії; Д – проведення додаткової ангіопластики в усті і проксимальному відділі тимчасово оклюзованої діагональної гілки; Е – повністю відновлений кровотік у місце раніше оклюзованої гілки ПМЖГ під час проведення стентування.*

хворих, в яких для корекції перипроцедурного пошкодження міокарда використовували лише триметазидин (група Г), частота виникнення цього ускладнення становила 25,0 %, що було недостовірно нижче, ніж у контрольній групі ( $P=0,282$ ), проте спостерігали тенденцію до її зростання порівняно з іншими інтервенційними групами:  $P=0,254$  – для групи Б та  $P=0,134$  для групи В. Не відзначено достовірної різниці щодо частоти виявлення підвищеного рівня тропоніну I між групами комбінованого лікування та розувастатину. Поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год після ЧКВ була практично однаковою в групах Б і В, проте найнижчий її рівень відзначено у хворих, яким призначали комбінацію розувастатину з триметазидином, – 11,1 %. Отже, отримані дані підтверджують наявність протекторного антиішемічного ефекту щодо захисту міокарда під час ЧКВ як для розувастатину, так і для його комбінації з триметазидином. Також варто відзначити, що триметазидин без комбінації з ударною дозою статину (група Г) не забезпечує достатнього захисту міокарда під час ЧКВ, порівняно з іншими інтервенційними групами. Цей факт підтверджується також відсутністю достовірної різниці щодо поширеності перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год між контрольною та групою триметазидину (група Г).

Через 24 год після ЧКВ також спостерігали достовірну різницю щодо поширеності перипро-

цедурного пошкодження міокарда між всіма групами ( $P=0,001$ ; *рис. 5Б*). У динаміці спостереження за хворими порівняно з даними, отриманими через 12 год, спостерігається тенденційне зростання частоти виявлення підвищеного рівня тропоніну I у контрольній групі до 45,7 % ( $P=0,602$ ) та відповідно в групі триметазидину (група Г) до 37,5 % ( $P=0,545$ ). Достовірної різниці між цими групами, як і через 12 год після ЧКВ, також не відзначено ( $P=0,496$ ). У групі розувастатину (група Б) та комбінованого лікування (група В) через 24 год після ЧКВ поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда була ідентичною і становила 11,1 %, що було достовірно нижче, ніж у контрольній групі ( $P=0,001$ ) та в групі Г ( $P=0,062$ ), де використовували для медикаментозної корекції лише триметазидин.

Однак при аналізі абсолютних показників рівнів тропонінів крові в пацієнтів з перипроцедурним пошкодженням міокарда внесок кожної з кардіопротекторних методик змінився. Для аналізу використали лабораторні дані тільки тих пацієнтів, у яких зафіксовано пошкодження міокарда різного ступеня (*рис. 6*). Середнє значення рівня тропоніну I у хворих із підтвердженим перипроцедурним пошкодженням міокарда після ЧКВ достовірно відрізнялося між групами пацієнтів ( $P=0,009$ ). Згідно з отриманими нами результатами середнє значення для тропоніну I у контрольній групі становило ( $3,263 \pm 0,380$ ) нг/мл, що практично в 2,5–3 рази перевищувало



*Рис. 4. Коронарограма пацієнта з множинним і багатосудинним ураженням вінцевих артерій: А – момент імплантації стента в проксимальний сегмент ПВА; Б – результат відновлення коронарного кровотоку після стентування ПВА.*

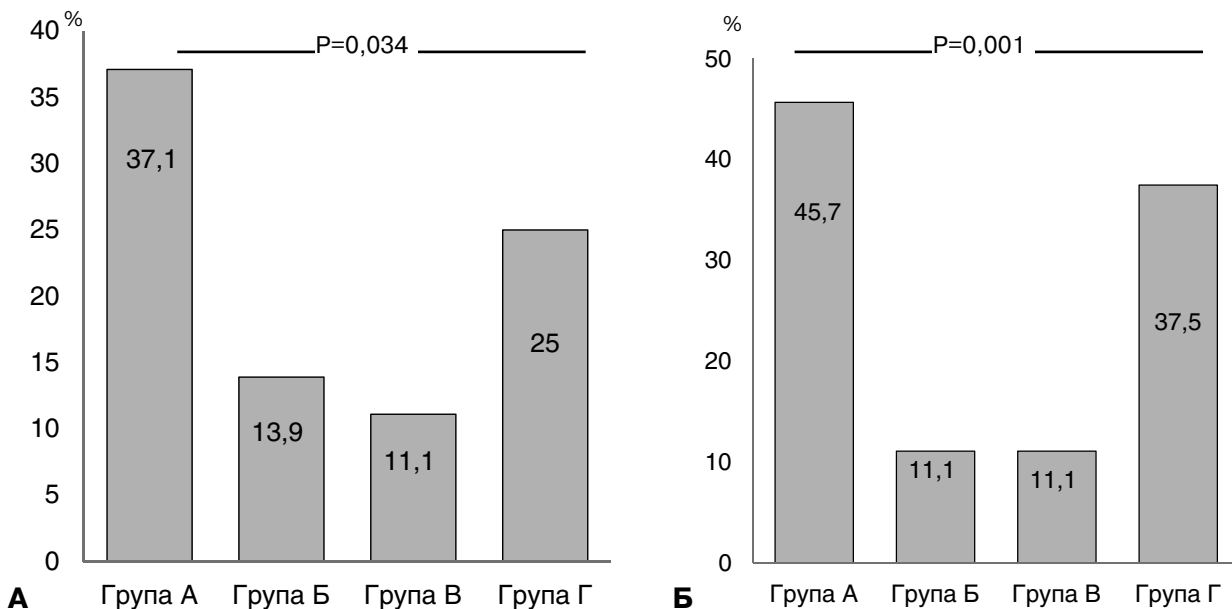


Рис. 5. Поширеність перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год (А) і через 24 год (Б) після ЧКВ в обстежуваних групах хворих. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням критерію  $\chi^2$ .

його рівень у пацієнтів тих груп, в яких інтервенційні втручання проводили на тлі медикаментозної кардіопротекції (див. рис. 6). З використанням апостеріорного тесту Тьюкі для попарних міжгрупових порівнянь виявили достовірну різницю за рівнем тропоніну I між контрольною та всіма досліджуваними групами (див. рис. 6). Між групами, в яких проводили медикаментозну корекцію, різниця цього показника була недовірною (див. рис. 6).

Кардіопротекторний ефект статинів, який у нашому дослідженні виявляється зниженням перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ, обумовлений наявністю в цього класу препаратів, окрім основної ліпідознижувальної дії, інших плейотропних ефектів – поліпшення ендотеліальної функції, зниження оксидантного стресу, зменшення адгезії тромбоцитів, а також підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки [19, 26]. Найважливішою сигнальною молекулою, через яку опосередковується кардіопротекторний ефект статинів, є оксид азоту (NO). Експериментальні дослідження продемонстрували, що статини стабілізують мРНК та призводять до зростання експресії ендотеліальної синтази NO (eNOS) тим самим підвищуючи синтез NO [16, 17, 29]. Безпосередній механізм, через який статини активують NO-сигнальний каскад, залишається предметом дискусії, проте найбільш вірогідним кандидатом є РІЗК-Акт-

eNOS сигнальний шлях [8]. Дослідження, в якому аторвастатин вводили до початку реперфузії міокарда, продемонструвало зменшення на 50 % розміру ІМ на моделі ізольованого серця в мишей. Цей протекторний ефект був опосеред-

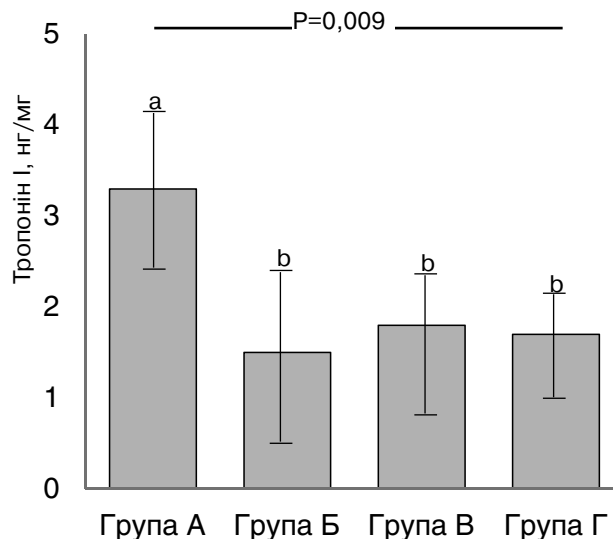


Рис. 6. Рівень тропоніну I в сироватці крові хворих з перипроцедурним пошкодженням міокарда. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для попарних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Різниця показників достовірна для груп Б, В і Г порівняно з групою А; середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

кований активацією PI3K-Akt-eNOS сигнального шляху і нівелювався веденням інгібітора PI3K та в мишей з нокаутованим геном eNOS [8].

М.А. Hernandez-Presa та співавтори продемонстрували наявність у статинів потужного протизапального ефекту [14], який обумовлений зниженням формування мевалонату, а в подальшому ізопреноїдів (Ras, Rho та Rab) [15], які є критичними протеїнами в запальному каскаді, що активується ядерним фактором транскрипції  $\kappa$ B. Продемонстровано, що розувастатин, інгібуючи ізопренулювання, блокує транслокацію Rho A до плазматичної мембрани, збільшуючи співвідношення «цитозоль – мембрана» в кардіомиоцитах, і цим самим забезпечує зменшення розміру ІМ [11].

Отримані нами дані узгоджуються з результатами інших клінічних рандомізованих досліджень (ARMYDA, NAPLES II, ROMA, ROMA II), в яких попередня терапія аторвастатином або розувастатином знижує частоту перипроцедурного ІМ у хворих з плановим ЧКВ [10, 24, 27, 28] або в пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким ЧКВ проведено в ургентному порядку [25, 33], порівняно з контрольною групою.

Кардіопротекторний ефект попередньої терапії статинами щодо зниження перипроцедурного пошкодження міокарда під час ЧКВ підтверджується в нещодавно опублікованих метааналізах. R. Merla та співавтори проаналізували 9 рандомізованих клінічних досліджень ( $n=4751$ ). Згідно з результатами цього метааналізу у хворих з попередньою терапією статинами частота перипроцедурного ІМ становила 9 %, що було достовірно вище порівняно з контрольною групою – 17,5 % (відносний ризик 0,45; 95 % довірчий інтервал 0,33–0,62;  $P<0,01$ ) [20]. У метааналізі G.R. Mood та співавторів відзначено зниження на 43 % перипроцедурного пошкодження міокарда, а також критеріїв MACE у період спостереження тривалістю 22,4 міс у 3941 пацієнта з попередньою терапією статинами порівняно з контрольною групою [22].

Вивчення можливого застосування первинно антиангінального препарату триметазидину як кардіопротектора під час ЧКВ обумовлене його додатковим терапевтичним впливом, спрямованим на ішемічне прекодиціювання. В основі його кардіопротекторного механізму лежить модуляція мітохондріального гомеостазу [21]. У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 266 пацієнтів використання

ударної дози (60 мг) триметазидину за 30 хв до ЧКВ приводило до достовірного постпроцедурного зниження рівня тропоніну I [9]. У нашому дослідженні рівні тропоніну I у пацієнтів групи триметазидину, в яких виявлено пошкодження міокарда, були достовірно ( $P<0,001$ ) нижчими, ніж у групі контролю (без специфічної кардіопротекції) (див. рис. 6).

## Висновки

1. Аналіз поширеності перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 і 24 год показав наявність кардіопротекторного антиішемічного ефекту щодо захисту міокарда під час черезшкірного коронарного втручання як для монотерапії розувастатином, так і для його комбінації з триметазидином, порівняно з іншими обстежуваними групами.

2. Ізольоване використання триметазидину пов'язано з достовірним зниженням абсолютних показників тропоніну I тільки в групах пацієнтів з ознаками пошкодження міокарда під час проведення черезшкірного коронарного втручання.

## Література

- Амосова К.М. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца // Журнал АМНУ.– 2000.– Т. 6, № 3.– С. 506–517.
- Амосова К.М., Захарова В.І., Ткачук Л.С. та ін. Мікросудинна стенокардія: фактори ризику, особливості клінічного перебігу, коронарний резерв, функція ендотелію і вміст кальцію в вінцевих артеріях // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 3.– С. 46–50.
- Коркушко О.В., Лишнева В.Ю. Микрососудистая ишемия миокарда – современный взгляд на проблему // Укр. кардіол. журн.– 2004.– № 1.– С. 64–71.
- Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Фуркало С.Н. та ін. Непосредственные и отдаленные результаты интервенционных вмешательств у больных с ишемической болезнью сердца и сниженной сократительной способностью миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 4.– С. 28–33.
- Фуркало С.Н., Никульников П.И., Хасянова И.В. та ін. Непосредственные результаты эндоваскулярного лечения мультифокального атеросклероза // Укр. кардіол. журн.– 2007.– № 4.– С. 13–17.
- Apple F.S., Collinson P.O. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays // Clin. Chem.– 2012.– Vol. 58 (1).– P. 54–61.
- Babu G.G., Walker J.M., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection // Eur. Heart J.– 2011.– Vol. 32 (1).– P. 23–31.
- Bell R.M., Yellon D.M. Atorvastatin, administered at the onset of reperfusion, and independent of lipid lowering, protects the myocardium by up-regulating a pro-survival pathway // J. Am. Coll. Cardiol.– 2003.– Vol. 41 (3).– P. 508–515.
- Bonello L., Sbragia P., Amabile N. et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention // Heart.– 2007.– Vol. 93 (1).– P. 703–707.

10. Briguori C., Visconti G., Focaccio A. et al. Novel Approaches for Preventing or Limiting Events (Naples) II Trial Impact of a Single High Loading Dose of Atorvastatin on Periprocedural Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 54 (23).– P. 2157–2163.
11. Bulhak A., Roy J., Hedin A. et al. Cardioprotective effect of rosuvastatin in vivo is dependent on inhibition of geranylgeranyl pyrophosphate and altered RhoA membrane translocation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.– 2007.– Vol. 292, N 6.– P. 3158–3163.
12. Christenson R.H., Cervelli D.R., Bauer R.S., Gordon M. Stratus CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations // Clin. Biochem.– 2004.– Vol. 37 (8).– P. 679–683.
13. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26 (23).– P. 2493–2519.
14. Hernandez-Presa M.A., Ortego M., Tunon J. et al. Simvastatin reduces NF-kappa B activity in peripheral mononuclear and in plaque cells of rabbit atheroma more markedly than lipid lowering diet // J. Cardiovasc Res.– 2003.– Vol. 57 (1).– P. 168–177.
15. Istvan E.S. Structural mechanism for statin inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase // Am. Heart J.– 2002.– Vol. 144 (6).– P. 27–32.
16. Laufs U., LaFata V., Liao J. Inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl (HMG)-CoA reductase blocks hypoxia-mediated down-regulation of endothelial nitric oxide synthase // J. Biol. Chem.– 1997.– Vol. 272 (50).– P. 31725–31729.
17. Laufs U., Plutzky J., LaFata V., Liao J. Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors // Circulation.– 1998.– Vol. 97 (12).– P. 1129–1135.
18. Lenzen J., Boersma E., Bertrand M.E. et al. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26.– P. 1169–1179.
19. Ludman A., Venugopal V., Yellon D.M., Hausenloy D.J. Statins and cardioprotection – more than just lipid lowering? // Pharmacol Ther.– 2009.– Vol. 122 (1).– P. 30–43.
20. Merla R., Reddy N.K., Wang F.W. et al. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100 (5).– P. 772–776.
21. Minners J., van den Bos E.J., Yellon D.M. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection // Cardiovasc. Res.– 2000.– Vol. 47 (1).– P. 68–73.
22. Mood G.R., Bavry A.A., Roukoz A., Bhatt D.L. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 100 (6).– P. 919–923.
23. Park D.W., Kim Y.H., Yun S.C., Ahn J.M. Impact of the angiographic mechanisms underlying periprocedural myocardial infarction after drug-eluting stent implantation // Am. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 113 (7).– P. 1105–1110.
24. Pasceri V., Patti G., Nusca A. et al. Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty) study // Circulation.– 2004.– Vol. 110 (6).– P. 674–678.
25. Patti G., Pasceri V., Colonna G. et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 49 (12).– P. 1272–1278.
26. Ray K.K., Cannon C.P. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 46 (8).– P. 1425–1433.
27. Sardella G., Conti G., Donahue M. et al. Rosuvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of myocardial periprocedural necrosis: the ROMA trial // Catheter Cardiovasc Interv.– 2013.– Vol. 81 (1).– P. 36–43.
28. Sardella G., Lucisano L., Mancone M. et al. Comparison of high reloading ROSuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial // Int. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 168 (4).– P. 3715–3720.
29. Scialia R., Gooszen M.E., Jones S.P. et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects in apolipoprotein E-deficient mice // Circulation.– 2001.– Vol. 103 (21).– P. 2598–2603.
30. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (20).– P. 2551–2567.
31. Thygesen K., Mair J., Giannitsis M. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33 (16).– P. 2001–2006.
32. Thygesen K., Mair J., Katus H. et al. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31, N 18.– P. 2197–2204.
33. Yun K.H., Jeong M.H., Oh S.K. et al. The beneficial effect of high loading dose of rosuvastatin before percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome // Int. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 137, N 3.– P. 246–251.

Надійшла 02.02.2015 р.

## Перипроцедурне повреждение миокарда у больных со стабильной стенокардией в зависимости от способа медикаментозной протекции

М.Ю. Соколов, В.Ю. Кобыляк, Ю.Н. Соколов

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

Несмотря на успехи медикаментозной терапии ишемической болезни сердца, высокая эффективность интервенционных методов лечения в настоящее время не вызывает сомнения. Однако много споров возникает по защите миокарда от возможного повреждения при проведении плановых чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ).

**Цель работы** – изучить кардиопротекторное влияние статинов и их комбинации с триметазидином на уменьшение частоты перипроцедурного повреждения миокарда во время проведения ЧКВ.

**Результаты.** В группе применения розувастатина и комбинированного лечения через 24 ч после ЧКВ распространенность перипроцедурного повреждения миокарда составила 11,1 %, что было достоверно ниже, чем в



контрольной группе (до 45,7 %;  $P=0,001$ ) и в группе, в которой использовали для медикаментозной коррекции только триметазидин (37,5 %;  $P=0,062$ ).

**Выводы.** Анализ распространенности перипроцедурного повреждения миокарда через 12 ч и 24 ч показал наличие кардиопротекторного антиишемического эффекта по защите миокарда при ЧКВ как для монотерапии розувастатином, так и для его комбинации с триметазидином, по сравнению с другими группами пациентов. Изолированное использование триметазида связано с достоверным ( $P<0,001$ ) снижением уровня тропонина I только в группах пациентов с признаками повреждения миокарда во время проведения ЧКВ.

**Ключевые слова:** чрескожное коронарное вмешательство, кардиопротекция, розувастатин, триметазидин.

## Periprocedural myocardial damage in patients with stable angina, depending on the method of drug cardioprotection

M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobyljak, Yu.M. Sokolov

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

Despite success of optimal medical therapy for coronary heart disease, currently there is no doubt regarding efficiency of interventional procedures. However, much controversy exists for myocardial protection regarding possible damage during elective percutaneous coronary intervention (PCI).

**The aim** – to investigate the effects of rosuvastatin and trimetazidine (in combination or separately) as cardioprotective agents during planned PCI.

**Results.** Under rosuvastatin (group B) and combined treatment (group C) 24 hours after PCI periprocedural myocardial damage incidence was 11.1 %, which was significantly lower than in the control group (45.7 %,  $P=0.001$ ) and group D (37.5 %,  $P=0.062$ ), which received only trimetazidine for medical correction.

**Conclusion.** Summarizing on the prevalence of periprocedural myocardial injury after 12 and 24 hours, we noted anti-ischemic cardioprotective effects during PCI only for rosuvastatin or its combination with trimetazidine, compared with other groups studied. Isolated use of trimetazidine was associated with a significant decrease in absolute levels of TnI only in groups of patients with evidence of myocardial injury during PCI.

**Key words:** percutaneous coronary intervention, cardioprotection, rosuvastatin, trimetazidine.

УДК 616.127-005.8-036.11

# Role of the acquired immune response in the development of acute coronary syndrome

T.V. Talaieva, V.O. Shumakov, V.V. Bratus

*National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine***KEY WORDS: atherosclerosis, ischemic heart disease, acute coronary syndrome, immune inflammation, modified lipoproteins**

There are actually no strict criteria for the evaluation of the risk of acute coronary syndrome (ACS) development. Many clinical studies showed absence of dependence between severity of the coronary arteries stenosis and ischemic heart disease (IHD) clinical course, including possibility of the development of its acute forms, and more than in 50 % cases acute myocardial infarction (MI) develops on the background of stenosis less than 50 %. Approximately in half or even 2/3 patients that died because of acute MI, IHD was not diagnosed vitally and sudden coronary death was the first and last of its manifestations.

During recent years it became obvious that the reason of ACS development is neither the severity of stenosis nor the dimension of atherosclerotic plaque; the features of its structure and composition predict its instability. The propensity of the plaque to disruption is not directly related to the severity of the traditional risk factors, first of all – hypercholesterolemia (HCE) and increased low density lipoprotein cholesterol (LDL CH).

It becomes more obvious that the most clear factor of both initiation and progression of atherosclerosis is inflammation, and the plaque destabilization is determined by high intensity of the chronic inflammatory process occurring in the damaged vascular wall. It is indicated in particular by the significant gradient of temperature between normal and damaged vascular segments which is more than one Celsius degree and reflects high-intensity local inflammation. The similar temperature gradient was noted between stable and unstable, disrupting plaques [26].

Distinct differences in the structure of the plaque prone to disruption were also shown. It is characterized by the presence of a big necrotic lipid core, great amount of invaded macrophages and T-cells determining initiation and maintenance of the chronic inflammation. It coincides with less amount of vascular smooth muscle cells (SMC) capable to produce collagen and other components of extracellular matrix that increase the stability of atherosclerotic plaque. Transferring animals to diet with low lipid content or use of lipid-lowering treatment normalize plaque temperature along with decrease of lipids and macrophages content, though increased collagen doesn't change plaque dimension and its propensity to disruption [26].

The distinctive feature of the plaque prone to disruption is its intensive neo-vascularization, and in patients with high risk of ACS the plaque density of the micro vessels is much higher. The amount of the newly developed micro vessels in the plaque is significantly increased along with pronounced macrophage infiltration, being an independent prognostic sign of the threatening plaque disruption [15]. At post-mortem investigations the severity of inflammatory infiltration and intima macrophage content were increased by 2–4 times, and the density of micro-vascular network was by 32 % more in patients with acute coronary events than in control subjects [8]. Anti-inflammatory interventions in mice with model of atherosclerosis prevented plaque progression and disruption [16].

The vascular endothelial growth factor-1 (VEGF-1) is one of the most important inflammatory mediators, the product of activated macrophages

and SMC secretion. It stimulates development of the micro vessel network in the plaque from the endotheliocytes of vasa vasorum. Newly formed vessel with thin wall is constantly under action of the proteolytic enzymes released in the plaque from disrupting macrophages. Thus, a permanent threat of melting of these vessel wall and development of intramural hemorrhage appears. This results in the increased plaque dimension and severity of the stenosis leading to clinical events even without disturbing plaque integrity.

Sometimes the spontaneous activation of the local plaque inflammation is enough for its disruption without additional external factors. The local concentration of inflammatory mediators in the disrupting plaque or in blood close to it is much higher than in systemic circulation indicating their local production [14]. In patients with unstable angina and MI the combined amount of macrophages, C-reactive protein (CRP), complex of membrane attack and oxidized LDL in plaques is much more than in patients with stable angina. In patients with acute MI the plaque macrophage amount was 50 % higher than in patients with unstable angina and 2.2 times higher than in patients with stable angina. In these conditions, CRP is produced by plaque macrophages seven times more than in the hepatocytes. Therefore, CRP plaque content is significantly higher than its serum level that is not a reliable index of the plaque inflammation.

Such type of the disease course may be characterized by absence of the systemic inflammation. Approximately in 50 % cases acute MI is not combined with significant increase of CRP and other inflammatory mediators. An abrupt development of MI without previous unstable angina with relatively favorable course and outcome is most typical for these cases.

Systemic inflammation may be involved in the development of ACS as well. The risk of MI distinctly increases after performing any surgical interventions and during periods of flu, while anti-influenza vaccination diminishes prevalence of MI. Strong relation between inflammatory infiltrate in the unstable atherosclerotic plaque and circulating neutrophils, lymphocytes and monocytes activation was observed. Acute MI develops on background of highly active systemic inflammation approximately in 50 % cases. Increase of serum CRP concentration observed during first hours of the ACS did not correlate with myocardial damage markers (troponin I, phosphocreatine) and thus may probably

reflect the course of MI. Plaque instability, determined by infiltration by macrophages and their activation, is directly related to plasma oxidized LDL [18]. However, the specificity of systemic inflammation, factors of its development and mechanisms of the local plaque inflammation becoming trigger of its destabilization yet remain hypothetical.

Oxidized LDL play a dominant role in activation of systemic inflammation, destabilization of atherosclerotic plaque and development of ACS. They promote macrophage activation, expression of induced cyclooxygenase-2 (COX-2), increased production of pro-inflammatory prostaglandins (PGE2 and PHI2), both as matrix proteinases (MMP-2 and MMP-9), which are directly related to the atherosclerotic plaque fibrose cap destruction. The incubation of culture endotheliocytes with oxidized LDL was followed by the dramatic increase of MMPs expression mediated by lectin-like receptors LOX-1, capable to bind oxidized LDL on endotheliocytes and SMC [13].

In a prospective study, the blood level of oxidized LDL in patients with IHD was strongly related to the risk of ACS development and endpoints during 52 months of follow-up. Wherein patients were divided into 2 subgroups according to the 75th percentile of blood oxidized LDL content, the frequencies of ACS development differed by 3.6 times between groups [20].

The blood level of oxidized LDL is an independent predictor of MI development in patients with or without IHD clinical signs. In the study including 3033 patients the risk of MI development in subjects with high-oxidized LDL was increased in average by two times, and in the highest quintile of their content – by 5,7 times. This index was strongly related to the blood level of atherogenic small dense LDL particles [10].

Recently it was supposed that «the complete oxidized LDL» with modified apo-B are not formed directly in circulation. The sharp increase of the oxidized LDL blood content during ACS development may reflect atherosclerotic plaque instability, its disruption and release of the oxidized LDL from plaque into the blood [25].

Nevertheless, the blood permanently contains minimally modified LDL (MMLDL), in which oxidative modification is limited only to unsaturated fatty acids included in phospholipids and esterified cholesterol. The normal concentration of these MMLDL is equal to 0,02 % from the total amount

of LDL, but under intense systemic inflammation and oxidative stress it can be increased to 5 % [18]. It occurs because under oxidative stress LDL function as scavengers of free radicals, undergo free-radical oxidation, obtain pro-atherogenic, cytotoxic and antigenic properties. The damaging properties of MMLDL are prevented by their quick elimination from blood through capturing by macrophages and endotheliocytes by scavenger-receptors (accordingly SR-A and LOX-1), and also through activation of the humoral immune response with accelerated production of specific antibodies and forming immune complexes. These changes result in accumulation of the modified LDL and their antibodies in the vessel wall, inflammatory reaction with invasion of monocytes characteristic for unstable atherosclerotic plaque. The level of oxidized LDL in the plaque was shown to exceed their level in intima of undamaged artery by 6 times (1.86 compared to 0.30 ng/ $\mu$ kg apo-B) [18].

It was shown that unstable atherosclerotic damages are characterized by high content of oxidized LDL and macrophages, specific antibodies to oxidized LDL along with the diminished content of SMC and collagen [24]. The oxidized LDL accumulation in the plaque is combined with increased plaque instability because oxidized LDL promote synthesis and liberation of MMPs from macrophages and plaque disruption. The development of significant aorta atherosclerotic damage with accumulation of macrophages, oxidized LDL and specific antibodies to them was shown in mice without B, E-receptors that were on high-lipid diet. On the contrary, significant accumulation of SMC and collagen in the aortic wall was revealed in control mice kept on standard diet and receiving antioxidative therapy [7].

The developing autoimmune reaction initially has a protective character and directed at clearance of the extrinsic aggressive antigen (MMLDL). Therefore, plasma content of antibodies to modified LDL is inversely related to the content of the particles themselves. Application of human IgG antibodies to mice with genetic absence of apo-E increased modified LDL binding and elimination, decreased their accumulation in plaques, macrophages infiltration and severity of atherosclerosis. Autoimmune response was manifested by both activation of systemic inflammation and atherosclerotic plaque destruction through complement system activation and forming the

complex of membrane attack on the surface of endotheliocytes [19].

The amount of modified LDL in patients with ACS was significantly increased; raising the titer of autoantibodies indicated at extremely high risk of MI development [11]. It allowed suggesting that atherogenic modification of LDL is one of the most important factors of the IHD destabilization. According to some investigators, increased modified LDL is a manifestation of atherosclerosis and a prognostic sign of future clinical manifestations or because of secondary activation of systemic inflammation and oxidative stress in MI. The uncertainty regarding causative relations between LDL modification, activation of systemic inflammation and atherosclerotic plaque destabilization, along with distinct clinical and theoretical significance of this problem served a basis for performing our study.

## **Material and methods**

The research is based on analysis of the results received in 15 patients with chronic IHD (control group) and 15 patients with ACS, hospitalized and investigated within 6 hours after appearance of its first signs. The protocol included assessment of the systemic inflammation activity by measuring CRP and main indexes of blood lipid and lipoproteins: blood content of total cholesterol (TCH), triglycerides (TG), apoproteins (apo-B and apo-A-1), high, low and very low-density lipoproteins – HDL CH, LDL CH and VLDL CH. The plasma levels of modified LDL and VLDL were determined by means of plasma biotesting with mouse macrophages (MM), activity of the immune reactions – by measuring concentration of the circulating small, middle and large immune complexes (CIC), immunogenicity of modified lipoproteins – by the content of CH and TG in CIC. In detail, the methods were described in the earlier paper [1]. The obtained results were processed statistically using Excel 2000 program and the Student criterion.

## **Results and discussion**

The obtained data indicates the significantly much more intensive systemic inflammation in patients with ACS compared to the control group. The CRP blood content in patients with chronic IHD was in average  $4.15 \pm 0.29$  mg/L and exceeded the normal value ( $1.75 \pm 0.12$  mg/L), determined in

normal donors, by 2.4 times ( $P<0.001$ ). In patients with ACS CRP blood content reached in average  $15.56\pm 1.22$  mg/L and exceeded normal almost by 9 times ( $P<0.001$ ), and CRP blood content in patients with chronic IHD – by 3.8 times ( $P<0.001$ ) (fig. 1).

Elevated activity of systemic inflammation in patients with ACS was combined with moderate but significant changes in the plasma lipids and lipoproteins. Total CH content in patients with ACS was by 25 % higher than in the control group ( $25.0\pm 0.42$  vs  $4.21\pm 0.35$  mmol/mL,  $P<0.05$ ), TG content – by 28 % higher ( $1.56\pm 0.13$  vs  $1.22\pm 0.09$  mmol/mL,  $P<0.05$ ). The blood concentration of CH LDL and VLDL in patients with IHD was also higher than in the control group approximately in the same range (25–28 %,  $P<0.05$ ).

The direct determination of apoproteins (apoB-100 and apoA-1) in patients with ACS indicated much more pronounced atherogenic changes of blood lipoproteins. They were manifested by higher plasma concentration of apoB-100 (by 36 %,  $1.61\pm 0.12$  vs  $1.12\pm 0.08$  g/L in control patients,  $P<0.02$ ). As a result, the ratio of CH LDL to apoB-100 was  $3.75\pm 0.20$  conventional units in control patients and by 15 % less ( $3.26\pm 0.16$  conventional

units,  $P<0.05$ ) in patients with ACS. These data indicate proportional decrease of CH content in LDL particles and the appearance of highly atherogenic small dense LDL particles in patients with ACS. Their significance in the development of acute IHD forms was further shown by prospective 15-year follow-up of 2072 patients without clinical manifestations of IHD. Strong and independent relation between the risk of coronary endpoints (coronary death, non-fatal MI, unstable angina) and blood content of small dense LDL ( $< 255$  Å) was observed. On the contrary, increase of the  $> 260$  Å particle content during 13 years of follow-up was not combined with elevated risk of coronary endpoints [22].

The development of ACS was significantly related to the less content of apoA-1 both as an absolute value (by 35 %,  $1.30\pm 0.09$  and  $0.96\pm 0.08$  g/L,  $P<0.01$ ), and in relation to the HDL CH content (by 33 %,  $1.50\pm 0.11$  and  $1.01\pm 0.09$  conventional units,  $P<0.01$ ). It indicates both the decrease of HDL and lowering their anti-oxidative, anti-inflammatory and anti-atherogenic potential, determined by presence of apoA-1. Because of multidirectional changes of main apoproteins,

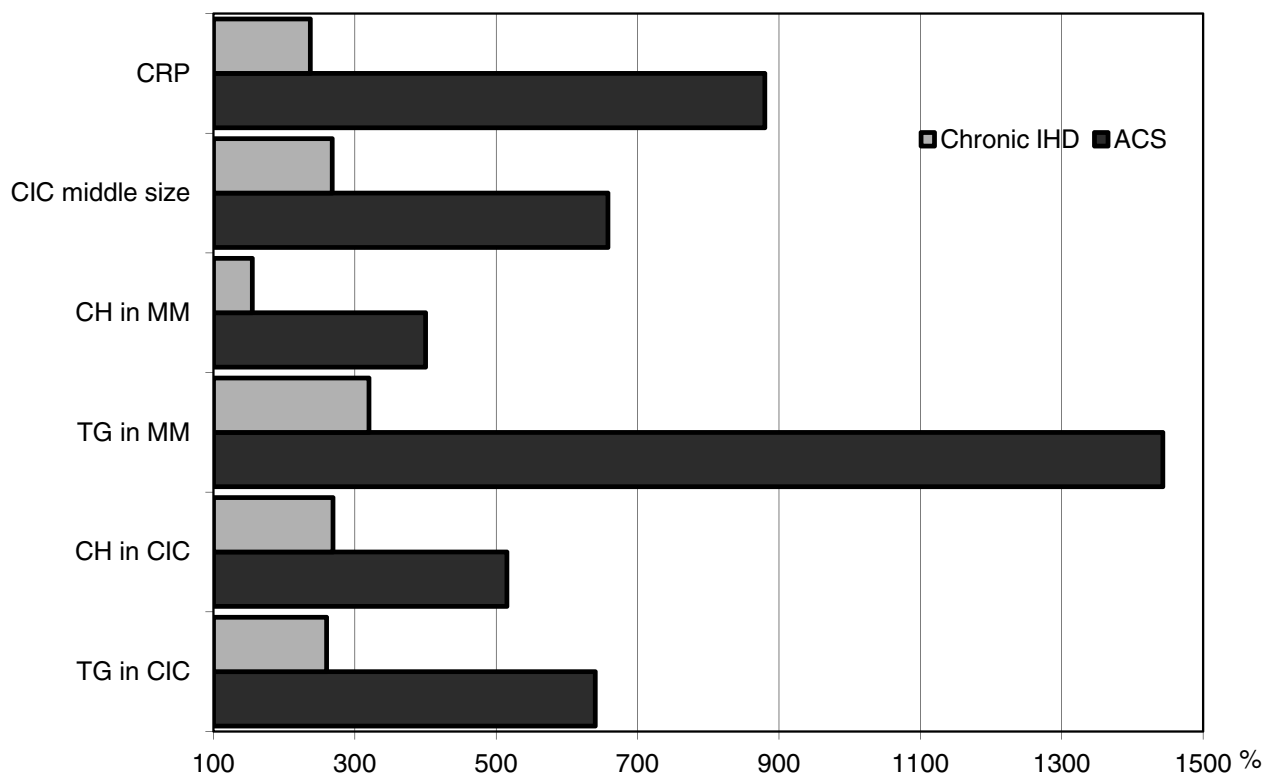


Fig. 1. Changes of the indexes of systemic inflammation, its autoimmune component and plasma atherogeneity in patients with acute and chronic forms of IHD (expressed in percent to normal values). All changes are statistically significant ( $P<0.05$ ).

atherogenicity index, determined by apoB-100: apoA-1 ratio was almost two times higher in patients with ACS compared to the control group (1.71 vs 0,88 conventional units,  $P<0.001$ ) (fig. 2).

Changes of lipoprotein in ACS were also manifested by their modification with appearance of their oxidized particles. As a result of CH accumulation in MM after incubation with plasma of the patients with ACS, the content of modified LDL was 400  $\mu\text{kg}/\text{mg}$  of protein in patients with ACS which was by 2.6 times higher than in the control group ( $P<0.001$ ). Moreover, the development of ACS was combined with blood accumulation of modified lipoproteins enriched with TG, and their content in MM was equal to 563.5  $\mu\text{kg}/\text{mg}$  of protein and exceeded the amount of TD in MM after incubation with plasma of control patients by 45 times ( $P<0.001$ ).

The systemic inflammation in patients with ACS was reflected by the pronounced acquired immune response. This was manifested by the increased amount of small (by 118 %,  $P<0.01$ ) and middle (by 145 %,  $P<0.01$ ) CIC compared to patients with chronic IHD. It may indicate at accumulation of the CIC fractions capable to activate macrophages and the system of complement with creation of the

«complex of membrane attack» determining their damaging action. The amount of large CIC promoting elimination of antigen and not activating macrophages and the system of complement in patients with ACS was 25 % less than in chronic IHD.

Modified lipoproteins were apparently one of main factors of autoimmune component of inflammation in patients with ACS. This was indicated by pronounced increase of CH (by 92 %,  $P<0.01$ ) and TG (by 132 %,  $P<0.01$ ) content in CIC compared to the patients with chronic IHD. These data confirm increased blood content of modified immunogenic LDL and even more – VLDL included in the CIC in patients with ACS (fig. 1).

These results indicate strong direct relation between activity of the systemic inflammation, accumulation of modified lipoproteins, the severity of autoimmune reaction and ACS risk.

The systemic inflammation may significantly influence risk of ACS development in patients with manifested atherosclerosis. It was suggested that plaque destabilization is a result of complex interaction of activation of the plaque cells and inflammatory mediators (cytokines, lymphokines and chemokines) acting upon plaque [12]. In particular, CRP not only predicts but also partici-

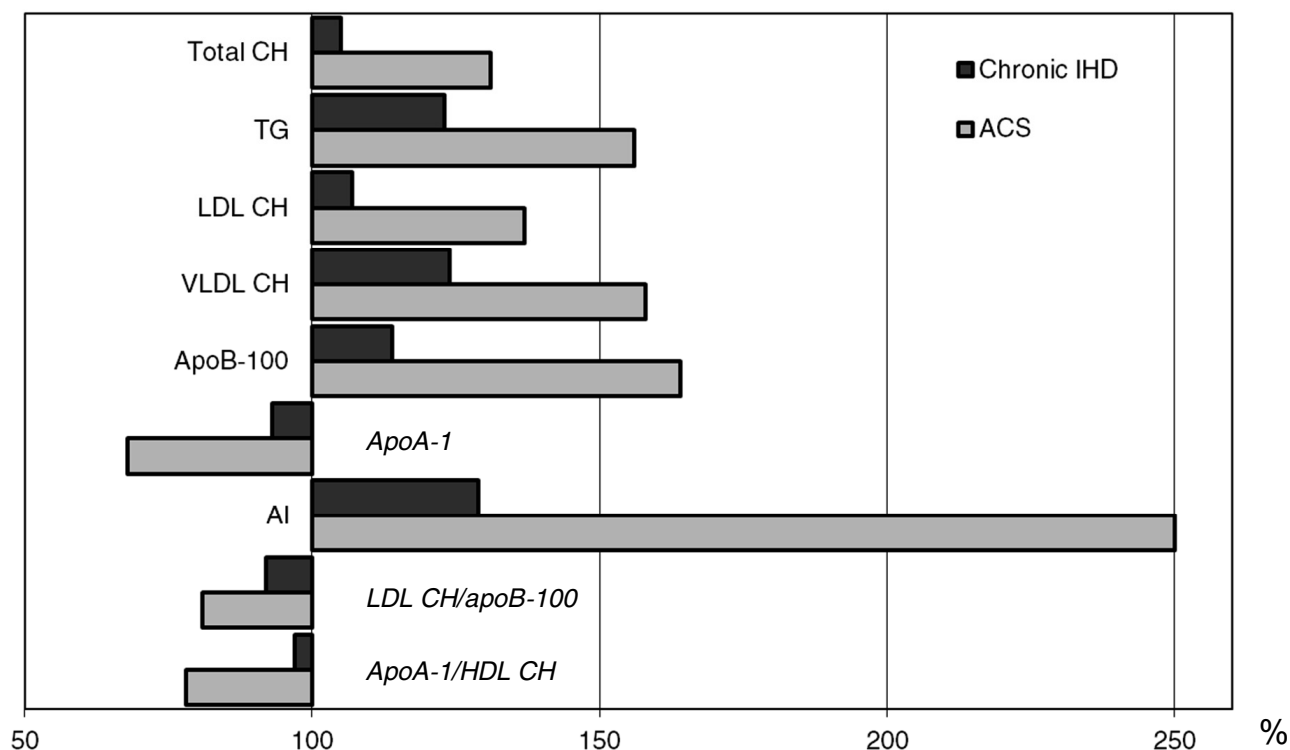


Fig. 2. The indexes of plasma lipid and lipoprotein content in patients with chronic IHD and ACS (expressed in percentage to normal values). All changes are statistically significant ( $P<0,05$ ).

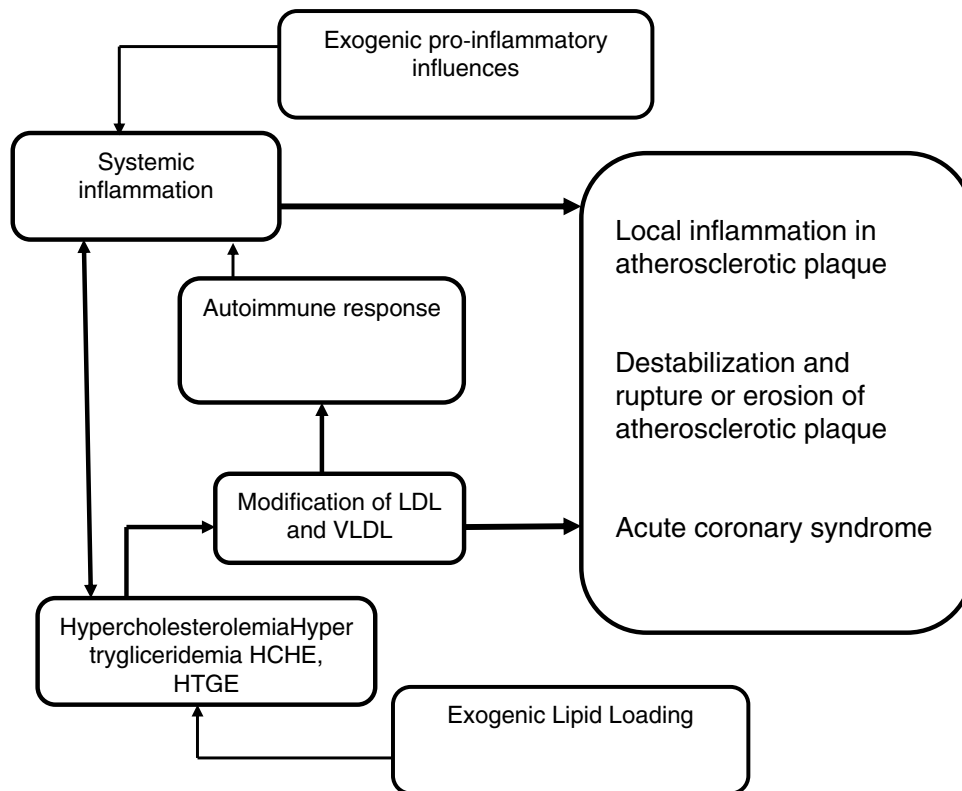


Fig. 3. Scheme of the principal mechanisms participating in the destabilization of atherosclerotic plaque and development of ACS.

pates in acute coronary events. It is produced not only in liver but and also in macrophages; it acts also as an opsonin for modified lipoproteins, promote their fixation in the vascular wall, activates the system of complement, induces SMC apoptosis promoting plaque destabilization [3].

The interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) produced in T-cells specific to oxidized LDL plays an important role in plaque destruction and destabilization [4]. This effect is promoted by increase of interleukin-18 (IL-18) content in autoimmune inflammation. IL-18 induces secretion of IFN- $\gamma$  by plaque macrophages leading to SMC apoptosis and weakening connective tissue matrix [2]. Blood level of IL-7 is especially increased in patients with unstable angina; it is produced by activated platelets where it is stored in  $\alpha$ -granules [6].

Contemporary data show that modified lipoproteins are the main factor of the development or activation of inflammatory reaction in the vascular wall. Due to the selective capture, their content in plaques of patients with IHD was approximately 70 times higher than in blood (11.9 vs 0.18 ng/ $\mu$ kg apoB-100) and much more (19.6 ng/ $\mu$ kg

apoB-100) – in unstable plaques enriched with macrophages. It is accompanied by the increased plasma level of modified lipoproteins than in patients with stable IHD (0.20 vs 0.13 ng/ $\mu$ kg apoB-100). These data mean that high level of modified lipoproteins both in the plaques and in circulation increases plaque propensity to disruption and ACS development [18].

One of the main mechanisms of the modified lipoproteins damaging action is their ability to increase expression of the nuclear transcription factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in endothelial cells with intensive intracellular production of superoxide radicals, cytokines, chemokines and adhesive molecules [5]. The ability of oxidized LDL to induce inflammation was shown through application of oxidized phosphoryl choline to the internal carotid artery wall which was followed by increase of the monocyte chemotactic protein-1 (VCH-1), tissue factor (TF) and IL-6 genes expression, increased production of P-selectin, rolling and then firm adhesion of the monocytes to endothelium [9]. The study of 46 control persons and 135 patients with different forms of IHD showed that the serum level of oxidized

LDL in patients with acute MI was much higher than in patients with unstable, stable angina and in control persons (1.95; 1.19; 0.89 and 0.58 ng/ $\mu$ kg apoB-100, accordingly). Wherein the serum level of total CH, CH LDL and CH HDL did not differ between patients of investigated groups. Much more pronounced accumulation of macrophages comprising oxidized LDL was observed in atheroma of patients with unstable angina compared to the stable patients [7].

The study of patients with dyslipidemia and IHD indicated that titer of antibodies to oxidized LDL is strongly related to the speed of atherosclerotic plaque progression and is an independent index of MI development during 5 years [27]. The most important factor is a high level of IgG antibodies mediating tissue damage through complement activation. The titer of IgM antibodies that are not complement activators, does not predict future MI.

The role of autoimmune response to oxidized LDL in the development of plaque instability was confirmed in the study carried out in mice with deficit of apo-E. Induced hyper expression of IL-18 increased by 2,5 times the frequency of instability and even plaque hemorrhage without influence on its dimension. The collagen plaque content was decreased by 44 % and the size of the cap – by 41 % in relation to the necrotic core. This effect was determined by the IL-18 ability to activate IFN-g and matrix metalloproteinase production both in macrophages and SMC [21]. IL-18 plasma level clearly reflected the risk of ACS development [23].

These data show substantial role of systemic inflammation and, especially, its autoimmune component, stipulated by blood lipoprotein modification, in the ACS development in patients with IHD. This link is mediated by both direct action of systemic inflammation factors upon atherosclerotic plaque and by their ability to activate inflammation leading to the plaque destruction. It is not yet clear whether the systemic inflammation is leading to the lipoprotein modification and autoimmune process or lipoprotein modification is followed by autoimmune reaction (fig. 3). It remains also unclear whether exogenic factors of pro-inflammatory character or alimentary lipid overloading cause activation of systemic inflammation, blood lipoprotein modification and, finally, a plaque disruption. These issues are very important for understanding ACS pathogenesis, ways of its prevention and treatment.

## Conclusion

The obtained results and the contemporary data analysis indicate that the acquired immune response to the oxidized LDL is one of the main factors of the atherosclerotic plaque destabilization and the development of acute coronary syndrome.

## References

1. Талаева Т.В., Корниенко О.В., Братусь В.В. и др. Атерогенная модификация липопротеинов крови и гиперхолестеринемия как следствия острого воспалительного процесса // Журн. АМН Украины.– 1997.– Т. 3, № 3.– С. 463–471.
2. Blankenberg S., Luc G., Ducimetiere P. et al. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. 2453–2439.
3. Blaschke F., Bruemmer D., Yin F. et al. C-reactive protein induces apoptosis in human coronary vascular smooth muscle cells // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 579–587.
4. Buono C., Pang H., Ucida Y. et al. B7-1/B7-2 costimulation regulates plaque antigen-specific T-cell responses and atherogenesis in low-density lipoprotein receptor-deficient mice // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109.– P. 2009–2015.
5. Cominacini L., Garbin U., Pasini A.F. et al. Oxidized low-density lipoprotein increases the production of intracellular reactive oxygen species in endothelial cells: inhibitory effect of lacidipine // *J. Hypertens*.– 1998.– Vol. 16.– P. 1913–1919.
6. Damas J.K., Waehre T., Yndeata A. et al. Interleukin-7 – mediated inflammation in unstable angina. Possible role of chemokines and platelets // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107.– P. 2670–2676.
7. Ehara S., Ueda M., Naruko T. et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes // *Circulation*.– 2001.– Vol. 103.– P. 1955–1960.
8. Fleiner M., Kummer M., Mirlacher M. et al. Arterial neovascularization and inflammation in vulnerable patients. Early and late signs of symptomatic atherosclerosis // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110, N 18.– P. 2843–2850.
9. Furnkranz A., Schober A., Bochkov V.N. et al. Oxidized phospholipids trigger atherogenic inflammation in murine arteries // *ATVB*.– 2005.– Vol. 25.– P. 633–641.
10. Holvoet P., Collen D.  $\beta$ -VLDL hypercholesterolemia relative to LDL hypercholesterolemia is associated with higher levels of oxidized lipoproteins and a more rapid progression of coronary atherosclerosis in rabbits // *ATVB*.– 1997.– Vol. 17.– P. 2376–2382.
11. Inoue T., Saniabadi A.R., Matsunaga R. et al. Impaired endothelium-dependent acetylcholine-induced coronary artery relaxation in patients with high serum remnant lipoprotein particles // *Atherosclerosis*.– 1998.– Vol. 139, N 2.– P. 363–367.
12. Lerman A., Zeiher A.M. Endothelial function. Cardiac events // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111.– P. 363–368.
13. Li L., Roumeliotis N., Sawamura T., Renier G. C-reactive protein enhances LOX-1 expression in human aortic endothelial cells. Relevance of LOX-1 to C-reactive protein-induced endothelial dysfunction // *Circ. Res*.– 2004.– Vol. 95.– P. 877–884.
14. Maier W., Altwegg L.A., Corti R. et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction. Locally increased of interleukin-6 and serum amyloid A but decreased C-reactive protein // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111, N 11.– P. 1355–1361.
15. Moreno P.R., Purushothaman R., Fuster V. et al. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110, N 14.– P. 2032–2038.
16. Moulton K.S., Vakili K., Zurakowski D. et al. Inhibition of plaque neovascularization reduces macrophage accumulation and progression of advanced atherosclerosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.– 2003.– Vol. 100.– P. 4736–4731.
17. Nicholls S.J., Dusting G.J., Cutri B. et al. Reconstituted high-density lipoproteins inhibits the acute prooxidant and proinflam-



matory vascular changes induced by a periarterial collar in normocholesterolemic rabbits // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111, N 12.– P. 1543–1550.

18. Nishi K., Itabe H., Uno M. et al. Oxidized LDL in carotid plaques and plasma associates with plaque instability // *ATVB*.– 2002.– Vol. 22.– P. 1649–1654.

19. Schiopu A., Bengtsson J., Soderberg I. et al. Recombinant human antibodies against aldehyde-modified apolipoprotein B-100 peptide sequences inhibit atherosclerosis // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110, N 14.– P. 2047–2052.

20. Shimada K., Mokuno I.I., Matsunaga I. et al. Predictive value of circulating oxidized LDL for cardiac events in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Diabetes care*.– 2004.– Vol. 27.– P. 843–844.

21. SoRelle R. Interleukin-18 predicts coronary events // *Circulation*.– 2003.– Vol. 108.– P. e9051–e9065.

22. St-Pierre A.C., Cantin B., Dagenais G.R. et al. Low-density lipoprotein subfractions and the long-term risk of ischemic heart disease in men // *ATVB*.– 2005.– Vol. 25.– P. 553–559.

23. Thüsen von der., Verkleij C.J.N., Kuiper J. et al. Overexpression of IL-18 decreases intimal collagen content and promotes a vulnerable plaque phenotype in apolipoprotein-E-deficient mice // *ATV Biol*.– 2004.– Vol. 24.– P. 2313–2320.

24. Torzewski M., Shaw P.X., Han K.-R. et al. Reduced in vivo aortic uptake of radiolabeled oxidation-specific antibodies reflects changes in plaque composition consistent with plaque stabilization // *ATVB*.– 2004.– Vol. 24.– P. 2307–2713.

25. Tsimikas S., Bergmark C., Beyer R.W. et al. Temporal increases in plasma markers of oxidized low-density lipoprotein strongly reflect the presence of acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol*.– 2003.– Vol. 41.– P. 360–370.

26. Verheye S., De Meyer R.Y., Langenhove G.V. et al. In vivo temperature heterogeneity of atherosclerotic plaques is determined by plaque composition // *Circulation*.– 2002.– Vol. 105.– P. 1596–1601.

27. Wu R., Nityanand S., Berglund L. et al. Antibodies against cardiolipin and oxidatively modified LDL in 50-year-old men predict myocardial infarction // *ATVB*.– 1997.– Vol. 17.– P. 3159–3163.

Received 8.04.2015

### Роль набутої автоімунної відповіді в розвитку гострого коронарного синдрому

Т.В. Талаєва, В.О. Шумаков, В.В. Братусь

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

**Мета роботи** – визначити механізми розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС) та значущості для нього набутої імунної відповіді.

**Матеріал і методи.** У дослідження залучено 15 хворих з ГКС, госпіталізованих протягом 6 год після появи клінічних симптомів. Групу контролю становили 15 пацієнтів зі стабільною стенокардією.

**Результати.** Характерною особливістю картини ГКС було різко виражене системне запалення, середній вміст С-реактивного білка у плазмі перевищив аналогічний показник в осіб контрольної групи в 3,7 разу. Це запалення мало характер набутої імунної відповіді, і вміст у крові циркулюючих імунних комплексів зріс у 2,5 разу більш виражено, ніж в осіб зі стабільною стенокардією. Розвиток імунної відповіді поєднувався зі значним зростанням концентрації в крові модифікованих ліпопротеїнів – ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у 2,6 разу, ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) – у 4,5 разу більш виражено, ніж у контрольній групі. Про автоімунний характер відповіді й значущість модифікованих ліпопротеїнів як аутоантигенів свідчив значно більший вміст холестерину (у 2 рази) та тригліцеридів (у 2,5 разу) в циркулюючих імунних комплексах у плазмі крові хворих з ГКС. Ці реакції поєднувалися з достовірними, проте помірно вираженими змінами спектра ліпопротеїнів крові: вміст холестерину ЛПНЩ у осіб з ГКС був більшим на 25 %, холестерину ЛПДНЩ – на 27 %. Більш вираженими були зміни функціональних властивостей ліпопротеїнів, які відображували появу в крові значної кількості дрібних щільних частинок ЛПНЩ, та зниження протекторних властивостей ліпопротеїнів високої щільності в результаті зменшення вмісту в них апоА-1.

**Висновки.** Одним із найважливіших механізмів дестабілізації атеросклеротичної бляшки, яка лежить в основі розвитку ГКС, є атерогенна та імуногенна модифікація ліпопротеїнів з наступним розвитком автоімунної відповіді.

**Ключові слова:** атеросклероз, ішемічна хвороба серця, гострий коронарний синдром, імунне запалення, модифіковані ліпопротеїни.

### Роль приобретенного аутоиммунного ответа в развитии острого коронарного синдрома

Т.В. Талаева, В.А. Шумаков, В.В. Братусь

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

**Цель работы** – определить механизмы развития острого коронарного синдрома (ОКС) и значимость для него приобретенного иммунного ответа.

**Материал и методы.** В исследование включены 15 больных с ОКС, госпитализированных в пределах 6 ч после появления клинических симптомов; 15 пациентов со стабильной стенокардией напряжения составили контрольную группу.

**Результаты.** Характерной особенностью картины ОКС было резко выраженное системное воспаление, среднее содержание С-реактивного белка в плазме превышало аналогичный показатель у лиц контрольной группы в 3,7 раза. Это воспаление имело характер приобретенного иммунного ответа, и содержание в крови циркулирующих иммунных комплексов возрастало в 2,5 раза более выражено, чем у лиц со стабильной стенокардией. Развитие иммунной реакции сочеталось со значительным возрастанием концентрации в крови модифицированных липопротеинов – липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в 2,6 раза, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) – в 4,5 раза более выражено, чем в контрольной группе. Про аутоиммунный характер реакции и значимость модифицированных липопротеинов как аутоантигенов свидетельствовало значительно большее содержание холестерина (в 2 раза) и триглицеридов (в 2,5 раза) в циркулирующих иммунных комплексах в плазме крови больных с ОКС. Отмеченные реакции сочетались с закономерными, но умеренно выраженными изменениями спектра липидов и липопротеинов крови: содержание холестерина ЛПНП у лиц с ОКС было большим на 25 %, холестерина ЛПОНП – на 27 %. Более выраженными были изменения функциональных свойств липопротеинов, которые отражали появление в крови значительного количества мелких плотных частиц ЛПНП, и снижение протекторных свойств липопротеинов высокой плотности в результате уменьшения содержания в них апоА-1.

**Выводы.** Одним из основных механизмов дестабилизации атеросклеротической бляшки, лежащей в основе ОКС, является атерогенная и иммуногенная модификация липопротеинов с последующим развитием аутоиммунного ответа.

**Ключевые слова:** атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, острый коронарный синдром, иммунное воспаление, модифицированные липопротеины.

УДК 616.12+612.115]-055.2

# Зміни активності згортувальної та протизгортувальної систем крові в жінок з різним ступенем ризику серцево-судинних подій

Н.В. Нетяженко, Т.Й. Мальчевська, О.М. Пленова, А.І. Пастушина, А.В. Ляхоцька

*Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** коагуляційний гомеостаз, серцево-судинні події, шкала SCORE, жінки

Тісний зв'язок атеросклерозу з процесами підвищеного тромбоутворення, які зазвичай обумовлені активацією тромбоцитарного гемостазу, на сьогодні не викликає жодних сумнівів. Це знайшло відображення в дослідженнях останніх десятиріч [3, 13].

Так, дестабілізація ішемічної хвороби серця (ІХС) унаслідок ерозій, розриву атеросклеротичної бляшки поглиблює процеси коронар-тромбозу, клінічним виявом яких є гострий коронарний синдром. Лавиноподібність тромбоутворення зазвичай ініціюють етапи коагуляції на тлі виснаженого фібринолізу. Епідеміологічні дослідження, в яких вивчали ризик розвитку раннього та прогресивного атеросклерозу, найбільш вагомими предикторами серед чинників гемостазу визначили підвищення рівня фібриногену та ліпопротеїнів, а також низький рівень антитромбіну, мутація гена V фактора та тромбоцитоз [5, 15]. Ці дослідження переважно проводили за участю здорових чоловіків, пацієнтів зі стабільною стенокардією та тих, які мали в анамнезі гострий інфаркт міокарда.

Останнім часом у літературі все більше уваги приділяють поширеності серцево-судинних захворювань та пов'язаній з ними більшій летальності серед жінок [1, 6, 9]. Несприятливий перебіг атеросклеротичного ураження судин частково може бути обумовлений особливостями змін коагуляційного гомеостазу в жінок унаслідок вікових змін, а саме – впливом значно зменшеної секреції естрогенів. Так, за даними окремих авторів, у фізіологічний клімактеричний

період відбувається вікова перебудова системи гемостазу, яка характеризується підвищенням зсідання крові та зміною функціональної активності тромбоцитів. Водночас порівняльний аналіз чинників коагуляційного гемостазу з оцінкою його основних ланок, зокрема активності прокоагулянтів, фібринолізу ланки та інгібіторів зсідання крові, у пацієнтів обох статей практично не виконувався або мав обмежений характер. Отже, вивчення гемостазу плазми крові у хворих жіночої статі без ІХС з ризиком розвитку фатальних серцево-судинних подій дозволило б оцінити їх тромбогенний стан та визначити пацієнтів з підвищеним ризиком виникнення атеротромботичних ускладнень.

Мета роботи – оцінити показники системи коагуляційного гомеостазу в пацієнтів з різним ступенем ризику виникнення фатальних серцево-судинних подій упродовж 10 років та виявити їх особливості у жінок.

## Матеріал і методи

У проспективне дослідження увійшли 92 хворих на артеріальну гіпертензію, серед яких 38 (41,3 %) чоловіків і 54 (58,7 %) жінки віком у середньому (58,2±3,4) року. Враховуючи стать, вік, рівень систолічного артеріального тиску, куріння і рівень загального холестерину (ЗХС), пацієнти за шкалою SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) [12] були розподілені на чотири групи ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання протягом наступних 10

років. I групу становили 22 особи з низьким ризиком (< 1 %), II групу – 20 хворих з помірним ризиком (1–5 %), III групу – 20 хворих з високим ризиком (5–10 %), IV групу – 30 хворих з дуже високим серцево-судинним ризиком ( $\geq 10$  %). Пацієнти з низьким і помірним ризиком перебували на лікуванні в денному стаціонарі, а високого і дуже високого ризику – у відділенні кардіології Дорожньої клінічної лікарні № 2 станції Київ ДТГО «Південно-Західна залізниця» м. Києва, бази кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця. Пацієнтів не залучали в дослідження за наявності таких критеріїв: рівень тромбоцитів <  $150 \cdot 10^9$ /л та >  $450 \cdot 10^9$ /л, ознаки тяжкої серцевої недостатності IIБ–III стадії за класифікацією М.Д. Стражеска – В.Х. Василенка, фракція викиду лівого шлуночка менше 45 %, природжені та набуті вади серця, міокардит, кардіоміопатії, перикардит, легенева артеріальна гіпертензія (АГ), перенесений геморагічний та ішемічний інсульт, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, тяжкі хронічні захворювання нирок із розрахованою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) і печінки з порушенням їх функцій та інших тяжких супутніх захворювань, що, ймовірно, зменшують тривалість життя протягом наступних 12 міс. Крім того, критеріями залучення були задокументована ІХС при інвазивному або неінвазивному дослідженні (такому як коронарна ангіографія, радіонуклідна візуалізація, стрес-ехокардіографія, атеросклеротична бляшка в сонній артерії при ультразвуковому дослідженні), а також попередня тривала антитромбоцитарна терапія, зокрема ацетилсаліциловою кислотою, клопідогрелем, дипіридамолом та прийом нестероїдних протизапальних препаратів упродовж останніх 6 міс.

Усім хворим на момент залучення в дослідження визначали кількість тромбоцитів за допомогою гематологічного аналізатора Mindray BC 2800 (Mindray, Китай) з технологією підрахунку формених елементів, заснованій на кондуктометричному методі. Відповідно до мети дослідження, у всіх пацієнтів оцінювали показники системи гемостазу з використанням сучасних стандартизованих лабораторних тестів. Усім хворим одноразово визначали сім показників системи гемостазу: активований частковий тромбoplastиновий час (АЧТЧ), тромбіновий час (ТЧ), концентрацію фібриногену за методом Клауса, кількість розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), активність системи про-

теїну С, час XIIIа-залежного фібринолізу, активність антитромбіну III. На коагулометрі Amellung KC 4A (Еко-Med-Poll, Австрія) визначали показники гемостазу плазми крові з використанням реактивів «Технологія стандарт» та «Ренам» (Росія). Усі дослідження виконували в бідній на тромбоцити плазмі, отриманій шляхом центрифугування плазми крові при швидкості 3000 об./хв (1500 g) протягом 20 хв. Багату на тромбоцити плазму отримували при центрифугуванні із цитратом натрію цільної крові при швидкості 1000 об./хв протягом 10 хв, згідно зі стандартизованою методикою дослідження гемостазу плазми крові [2].

АЧТЧ визначали як час зсідання декальцинованої плазми після додавання до неї каолін-кефалін-кальцієвої суміші. Остання активує фактори XII, V та VIII гемокоагуляції. Таким чином, за допомогою АЧТЧ оцінювали здатність формування фібрину шляхом послідовної взаємодії всіх факторів зсідання крові – XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I.

ТЧ відображав взаємодію тромбіну із фібриногеном – кінцевий етап зсідання крові – і вимірювався у секундах при додаванні тромбіну до утворення згустку.

Кількість РФМК визначали, оцінюючи час появи в досліджуваній плазмі пластівців фібрину після додавання до неї о-фенантроліну. Швидкість їх утворення залежала від концентрації РФМК. Фенантроліновий тест вважають одним із найбільш чутливих для оцінки активності проміжних етапів тромбоутворення.

Метод визначення фібриногену за Клаусом полягав у взаємодії фібриногену з тромбіном у високій концентрації (для заперечення дії антитромбінів) у плазмі, при цьому за таких умов час реакції утворення згустків залежав лише від кількості фібриногену.

Для дослідження активності антитромбіну III в досліджуваній плазмі тепловою обробкою видаляли фібриноген, вносили стандартну кількість тромбіну, суміш інкубували і потім визначали в ній залишкову (після взаємодії з антитромбіном III) активність тромбіну. Активність тромбіну визначали за часом зсідання стандартного розчину фібриногену. Чим вища активність антитромбіну III у досліджуваній плазмі, тим нижча залишкова активність тромбіну, і тим повільніше відбувалося утворення згустку.

Активация ендогенного протеїну С відбувалася під дією фракції отрути щитомордника (Agkistrodon contortrix), що подовжує час зсідання плазми в тесті АЧТЧ. У плазмі крові хво-

рих з дефіцитом протеїну С або за наявності мутації фактора V подовження АЧТЧ при додаванні активатора було менш вираженим, ніж у нормі.

Тест визначення фібринолітичної активності плазми крові (XIIa-залежний фібриноліз) полягав у вимірюванні часу повного лізису еуглобулінової фракції, отриманої з плазми крові при осадженні в кислому середовищі, яка містить фактори зсідання крові та фібринолізу. Із плазми крові виділяли еуглобулінову фракцію, яка містила плазміноген, фібриноген, фактор зсідання та не містила інгібітори фібринолізу. При додаванні до цієї фракції хлористого кальцію утворювався згусток фібрину, який у подальшому лізувався плазміном. Реакція активувалася фактором XIIa. Час від моменту утворення згустку до його розчинення виражав фібринолітичну активність плазми крові.

Таким чином, обраний перелік досліджуваних параметрів дозволяв вивчити та оцінити всі ланки гемостазу плазми крові: прокоагулянтну (АЧТЧ, ТЧ, фібриноген, РФМК), фібринолітичну (XIIa-залежний фібриноліз) та антикоагулянтну (активність антитромбіну III та протеїну С).

Для вивчення нормативних показників використано дані комплексного гемостазіологічного обстеження 20 практично здорових осіб (контрольна група), що не мали в анамнезі перенесеного інфаркту міокарда, в яких не було клінічних ознак стенокардії, серцевої недостатності, цукрового діабету, АГ, які були зіставними з групами хворих за віком та співвідношенням статей.

При статистичній обробці результатів для оцінки достовірності різниці між середніми величинами використовували непараметричні критерії (пакет IBM SPSS Statistics v22): для пов'язаних сукупностей – критерій Вілкоксона, для незалежних – Манна – Уїтні. Достовірність різниці частот ознак визначали за допомогою альтернативного варіювання. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак використовували коефіцієнт вибіркової кореляції Пірсона ( $r$ ). Вибіркові параметри, наведені в роботі, представлено у вигляді середнього ( $M$ ) та стандартної помилки середнього ( $m$ ).

## Результати та їх обговорення

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за співвідношенням статей та супутніми захворюваннями, проте згідно з критеріями

розподілу за шкалою SCORE, відрізнялися за віком, частотою куріння, рівнем систолічного артеріального тиску та ЗХС (табл. 1). Середній вік пацієнтів I групи становив ( $52,5 \pm 2,1$ ) року, II групи – ( $57,1 \pm 1,1$ ) року, III групи – ( $62,2 \pm 3,2$ ) року, IV групи – ( $68,3 \pm 3,1$ ) року (всі  $P < 0,05$ ). У чоловіків II групи частіше виявляли ожиріння, обтяжену спадковість та АГ, а серед осіб обох статей – порушення ліпідного обміну порівняно з I групою ( $P < 0,05$ ). Групу пацієнтів з високим ризиком відрізняло від групи з низьким ризиком більша частота куріння (30,0 проти 8,3 %,  $P < 0,001$ ) і ожиріння (60,0 проти 16,7 %,  $P < 0,001$ ) серед жінок та наявність АГ і порушень ліпідного обміну в осіб обох статей ( $P < 0,001$ ). У групі з високим ризиком пацієнти обох статей частіше мали порушення ліпідного обміну порівняно з групою осіб з помірним ризиком ( $P < 0,05$ ). Групу високого ризику склали пацієнти, які достовірно частіше курили порівняно зі всіма групами і мали обтяжену спадковість ( $P < 0,05$ ), АГ і порушення ліпідного обміну ( $P < 0,001$ ) порівняно з пацієнтами з низьким ризиком. Групи осіб з дуже високим ризиком та пацієнтів з помірним ризиком, окрім віку, відрізнялися за частотою куріння (відповідно  $P < 0,001$ ,  $P < 0,05$ ) і рівнем ЗХС ( $P < 0,001$  для чоловіків і  $P < 0,01$  для жінок). У середині кожної групи пацієнти обох статей не відрізнялися за чинниками серцево-судинного ризику та попереднім лікуванням.

Пацієнти з низьким ризиком не отримували постійного лікування, в той час як усі пацієнти з помірним, високим та дуже високим ризиком постійно приймали  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) та тіазидні діуретики з приводу АГ та статини з приводу дисліпідемії. Помітної різниці щодо використання вказаних засобів у II, III і IV групах не виявлено.

При лабораторному обстеженні на момент залучення в дослідження пацієнти всіх груп не відрізнялися за середньою кількістю тромбоцитів у венозній крові ( $(289,0 \pm 5,2) \cdot 10^9/\text{л}$  в I групі,  $(296,0 \pm 6,3) \cdot 10^9/\text{л}$  в II групі,  $(280,0 \pm 4,3) \cdot 10^9/\text{л}$  в III групі,  $(285,0 \pm 6,1) \cdot 10^9/\text{л}$  в IV групі), що відповідало показнику в осіб контрольної групи ( $(292,0 \pm 3,2) \cdot 10^9/\text{л}$ ;  $P > 0,05$ ).

Значення показників гемостазу плазми крові у пацієнтів досліджуваних груп наведено в табл. 2. При оцінці коагуляційної ланки гемостазу визначено скорочення АЧТЧ у жінок з помірним ризиком майже на 9 % ( $P < 0,05$ ) порівняно зі здоровими, в той час як чоловіки мали досто-

Таблиця 1

Клінічна характеристика на момент залучення в дослідження хворих з різним ступенем ризику розвитку фатального серцево-судинного захворювання впродовж наступних 10 років

Показник	I група (n=22)		II група (n=20)		III група (n=20)		IV група (n=30)	
	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=8)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=15)	Жінки (n=15)
Вік, роки, M±m	50,3±3,2	53,3±2,5	56,3±2,5*	58,2±1,3*	63,2±5,2***°	64,5±2,2***°	67,1±2,4***°△	68,2±2,3***°△
Куріння	–	1 (8,3 %)	–	2 (16,7 %)	2 (20,0 %)	3 (30,0)***°	9 (60 %)***°△	10 (66,7 %)***°△
Ожиріння	2 (20,0 %)	2 (16,7 %)	4 (50,0 %)*	6 (50,0 %)	4 (40,0 %)	6 (60,0)***	9 (60,0 %)	10 (66,7 %)
Обтяжена спадковість щодо ІХС	3 (30,0 %)	4 (33,3 %)	4 (50,0 %)*	6 (50,0 %)	5 (50,0 %)	4 (40,0 %)	11 (73,3 %)	12 (80,0 %)
АГ	–	2 (16,7 %)	8 (100,0 %)**	12 (100,0 %)**	10 (100,0 %)**	10 (100,0 %)**	15 (100,0 %)**	15 (100,0 %)
Порушення ліпідного обміну	0 (0 %)	1 (8,3)	1 (12,5)*	5 (41,7 %)**	8 (80,0 %)**°	8 (80,0 %)**°	15 (100,0 %)**°△	15 (100,0 %)**°△
<b>Попереднє лікування</b>								
β-адрено-блокатори	–	–	4 (50,0 %)**	5 (41,7 %)**	3 (30,0 %)**	3 (30,0 %)**	6 (40,0 %)**	7 (46,7 %)**
ІАПФ	–	–	6 (75,0 %)**	5 (41,7 %)**	6 (60,0 %)**	5 (50,0 %)**	8 (53,3 %)**	9 (60,0 %)**
Антагоністи кальцію	–	–	–	–	3 (30,0 %)**	4 (40,0 %)**	12 (80,0 %)**	10 (66,7 %)**
Статини	–	–	–	–	3 (30,0 %)**	2 (20,0 %)	5 (33,3 %)**	4 (26,7 %)
Тіазидні діуретики	–	–	–	–	–	–	4 (26,7 %)**	3 (20,0 %)

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими у I групі: \* P<0,05, \*\* P<0,01, \*\*\* P<0,001; у II групі: ° P<0,05, °° P<0,01, °°° P<0,001; у III групі: △ P<0,05, △△ P<0,01.

вірну різницю лише в групах з високим та дуже високим ризиком. Жінки ж цих груп відрізнялися не лише від здорових на 17,8 та 24,9 % відповідно, а й від попередніх груп (P<0,01 та P<0,001). Показник АЧТЧ був достовірно вищим порівняно з чоловіками у жінок III та IV груп, при цьому в IV групі виходив за нижню межу референтних значень. У 35,0 % жінок з дуже високим ризиком спостерігали скорочення АЧТЧ менше 28 с.

ТЧ достовірно відрізнявся у групах осіб з високим та дуже високим ризиком. Так, у жінок відповідно на 8,0 та 11,2 % швидше утворювався згусток, ніж у чоловіків цих груп (P<0,05 та P<0,01). У жінок III та IV груп достовірно скоротився ТЧ порівняно як з контрольною групою, так і з попередніми групами. При цьому в чоловіків достовірних змін у жодній групі не виявлено.

Вміст фібриногену був більшим у жінок з високим та дуже високим ризиком (на 9,1 та 10,8 %) порівняно з чоловіками цих же груп (P<0,05), при цьому за зазначеним показником від контрольної групи відрізнялися лише чоловіки в групі з дуже високим ризиком.

Як показники активності протизгортувальної системи крові визначалися активність анти-тромбіну III та антикоагулянтна система протеїну С. Активність антитромбіну III хоча і перебувала у всіх хворих у межах референтних значень, проте була достовірно нижчою від контролю вже у I групі на 8,5 % (P<0,05) у жінок із поступовим прогресивним зменшенням у кожній наступній групі на 11,4 % (P<0,01), 16,3 і 18,1 % (P<0,001) порівняно з контрольною групою та виявилася на 8,4 та 10,7 % меншою в групі жінок з високим та дуже високим ризиком порівняно з чоловіками (P<0,05).

Достовірне зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С виявлено в групах жінок від помірного до високого ризику, а в чоловіків – лише в групі з високим ризиком. Протромбогенні зсуви системи гемостазу були достовірно більшими у жінок III та IV груп порівняно з чоловіками, що виявлялося зниженням активності протеїну С на 9 % в обох випадках.

Концентрація РФМК у групі осіб з помірним ризиком була достовірно вищою лише в жінок, і зростала з підвищенням ризику розвитку серце-

Таблиця 2

Значення показників гемостазу плазми крові в пацієнтів досліджуваних груп ( $M \pm m$ )

Показник (референтні значення)	Контрольна група (n=20)		I група (n=22)		II група (n=20)		III група (n=20)		IV група (n=30)	
	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=8)	Жінки (n=12)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=10)	Чоловіки (n=10)	Жінки (n=20)
АЧТЧ, с (35–45 с)	35,3±0,4	35,4±0,6	34,4±0,4	33,1±0,3	33,2±0,1	32,4±0,7*	31,9±0,8* <sup>Δ</sup>	29,1± ±0,6***# <sup>○○</sup>	30,0± ±0,7***# <sup>○○ΔΔ</sup>	26,6± ±0,3***# <sup>○○○○</sup>
ТЧ, с (30–40 с)	33,4±0,2	34,1±0,4	33,1±0,3	32,4±0,5	32,2±0,4	30,2±0,7*	31,5±0,4 <sup>Δ</sup>	28,9± ±0,7****#	31,1± ±0,8 <sup>ΔΔ</sup>	27,6± ±0,4****# <sup>○</sup>
Фібриноген, г/л (2–4 г/л)	2,32±0,05	2,33±0,05	2,40±0,02	2,44±0,01	2,49±0,03	2,51±0,04	2,51±0,08 <sup>Δ</sup>	2,74± ±0,07****# <sup>○</sup>	2,58± ±0,05* <sup>Δ</sup>	2,86± ±0,03****# <sup>○○○○</sup>
Антитромбін III, % (80–120 %)	104,0±1,6	105,0±1,4	103,1±1,1	95,2±1,5*	101,0±1,2	92,1±1,9**	95,1±2,4 <sup>Δ</sup>	87,1± ±1,1****#	94,3±2,0* <sup>Δ</sup>	85,2± ±1,3****#
Протеїн С, НВ (0,7±1,3)	1,2±0,1	1,2±0,6	1,18±0,40	1,17±0,30	1,14±0,5	1,1±0,3*	1,12±0,4 <sup>Δ</sup>	1,02± ±0,50****#	1,1± ±0,4* <sup>Δ</sup>	1,0± ±0,7****# <sup>◆◆</sup>
РФМК, $\cdot 10^{-2}$ г/л (3–4 $\cdot 10^{-2}$ г/л)	3,3±0,3	3,4±0,5	3,41±0,20	3,55±0,10	3,51±0,30	3,71±0,80*	3,6±0,7* <sup>Δ</sup>	3,95± ±0,80****#	3,95± ±0,30****# <sup>○○○○</sup>	4,3± ±0,8****# <sup>○○○○◆</sup>
Час XIIa-залеж- ного фібринолізу, хв (4–12 хв)	8,2±1,2	8,4±1,3	8,7±1,1	9,2±1,6*	8,9±1,6	9,5±1,2**	9,1±1,8* <sup>ΔΔ</sup>	11,1± ±1,4****# <sup>○○○○</sup>	9,9± ±1,2****# <sup>○*Δ</sup>	12,2± ±1,8****# <sup>○○○○◆</sup>

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з такими в контрольній групі: \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ , \*\*\*  $P < 0,001$ ; у I групі: #  $P < 0,05$ , ##  $P < 0,01$ , ###  $P < 0,001$ ; у II групі: °  $P < 0,05$ , °°  $P < 0,01$ , °°°  $P < 0,001$ ; у III групі: ◆  $P < 0,05$ , ◆◆  $P < 0,01$ ; порівняно з жінками: Δ  $P < 0,05$ , ΔΔ  $P < 0,01$ , ΔΔΔ  $P < 0,001$ . НВ – нормалізоване відношення.

во-судинних подій у пацієнтів обох статей. Водночас цей показник виходив за межі референтних значень у жінок з дуже високим ризиком. Гендерні відмінності, як і в попередніх випадках, виявлено в групах з високим та дуже високим ризиком з достовірним збільшенням концентрації РФМК у жінок на 9,2 та 8,8 %.

Характер змін фібринолітичної системи, оцінений за часом XIIa-залежного лізису, був подібним до попередніх показників, а саме достовірне пригнічення активності Хагеман-залежного фібринолізу виявлено в жінок порівняно з чоловіками у групах осіб з високим та дуже високим ризиком. У жінок IV групи цей показник виходив за межі референтних значень.

При аналізі взаємозв'язку між досліджуваними показниками гемостазу виявлено значущу негативну кореляцію кількості РФМК з АЧТЧ у жінок в групах з високим ( $r = -0,31$ ;  $P = 0,01$ ) та дуже високим ( $r = -0,71$ ;  $P = 0,03$ ) ризиком. Крім того, в жінок з високим ризиком реєстрували тісний кореляційний зв'язок між вмістом антитромбіну III і протеїну С та АЧТЧ (відповідно  $r = 0,74$ ;  $P = 0,05$  та  $r = 0,82$ ;  $P = 0,02$ ). Позитивна асоціація рівнів фібриногену та АЧТЧ була визначена в групах жінок з високим ( $r = 0,83$ ;  $P = 0,02$ ) та дуже високим ризиком ( $r = 0,91$ ;  $P = 0,04$ ). Взаємозв'язку параметрів гемостазу з віком не виявлено.

У сучасній медицині актуальна проблема – зростання частоти серцево-судинної патології у жінок, особливо в постменопаузальний період

[14]. Причиною таких зрушень, на думку окремих авторів, є різке зниження рівнів естрогенів в організмі жінки, що призводить до виникнення проатерогенних змін ліпідного профілю, прогресування АГ та порушення коагуляційного гомеостазу. Згідно з останніми даними, атеросклеротичне ураження судин супроводжується змінами гемостазу та фібринолізу ще до появи клінічних ознак серцево-судинних захворювань [17]. У цих випадках особливу увагу слід приділяти лабораторним методам виявлення гіперкоагуляції, яка є предиктором тромбоутворення.

При порівнянні показників системи гемостазу хворих з різним ризиком серцево-судинних подій і контрольною групою у пацієнтів з високим та дуже високим ризиком, зокрема в жінок, виявили такі протромбогенні порушення: скорочення АЧТЧ та ТЧ, збільшення рівня фібриногену, зниження антикоагулянтної активності протеїну С та антитромбіну III, збільшення кількості РФМК та подовження XIIa-залежного фібринолізу.

Визначення АЧТЧ використовують як скринінговий тест для оцінки внутрішнього каскаду зсідання крові, який відображає активність високомолекулярного кініногену, прекалікреїну, факторів коагуляції XII, XI, IX, VIII, X і V, протромбіну та, деякою мірою, вміст фібриногену [8]. Виявлене нами скорочення АЧТЧ у жінок з високим та помірним ризиком найбільш ймовірно свідчить про активацію зовнішнього механізму зсідання крові й ві-

дображає наявність у них тромбофілії, яка найчастіше пов'язана із резистентністю фактора V до активованого протеїну С, підвищеним рівнем фактора V або активованих факторів зсідання крові [18].

Відомо, що фібриноген, хоча й бере активну участь у коагуляційному каскаді, не стільки відображає прокоагулянтний стан, скільки у більшості випадків є маркером запалення [16]. Незважаючи на відсутність у нашому дослідженні гіперфібриногенемії в пацієнтів усіх груп, жінки з високим та дуже високим ризиком мали достовірно вищий рівень фібриногену, ніж пацієнти контрольної групи та хворі з низьким ризиком серцево-судинних подій. Крім того, тісний кореляційний зв'язок жінок у груп з високим та дуже високим ризиком між фібриногеном та АЧТЧ свідчить про потенційну небезпеку тромбоутворення, яка при наявних інших чинниках ризику може спровокувати виникнення тромбів. Важливо також пам'ятати, що фібриноген є незалежним чинником ризику розвитку інфаркту міокарда та ішемічного інсульту [7, 17].

Примітно, що в жінок у нашому дослідженні виявили не тільки протромбогенні зміни показників гемостазу плазми крові, а й зміни в роботі протизгортувальної системи крові, а саме зниження активності антикоагулянтної системи протеїну С у жінок з помірним, високим та дуже високим ризиком та антитромбіну III – вже починаючи з групи осіб з низьким ризиком. Ці показники не лише відрізнялися від попередніх за ризиком груп, а й мали достовірні гендерні відмінності, при тому що у всіх випадках не виходили за межі референтних значень. Зауважимо, що у вказаних досліджуваних групах у всіх жінок був тривалий постменопаузальний період, а отримані нами результати збігаються з даними літератури [10, 11] та підтверджують, що постменопаузальний період асоціюється зі зниженням антикоагулянтної активності протеїну С, що може бути обумовлено збільшенням резистентності до активованого протеїну С (не пов'язаного із мутацією гена фактора V (мутація Лейдена) та/або зниженням активності його ко-фактора – протеїну S.

Достовірний тісний кореляційний зв'язок між антитромбіном III і протеїном С з АЧТЧ у групі з лише високим ризиком у жінок вказує на наявність у крові великої кількості активованих чинників зсідання, що може бути причиною зниження активності системи протеїну С.

На переважання активації зсідання крові в жінок порівняно з чоловіками вказують збільшена кількість РФМК та зростання тривалості XIIa-залежного фібринолізу в групах з високим та дуже високим ризиком. Достовірно вищий рівень РФМК, хоча і в межах референтних значень, свідчить про активацію процесів тромбоутворення, наявність великої кількості тромбіну та інших неспецифічних протеолітичних ферментів у плазмі крові й потенційну небезпеку розвитку тромбозів. Важливо, що РФМК є маркерами тромбінемії та внутрішньосудинного зсідання крові, на що непрямим чином вказує їх негативна кореляція з АЧТЧ.

## Висновки

1. Постменопаузальний період у жінок, незалежно від віку, супроводжується зростанням тромбогенного потенціалу, що виявляється підвищенням активності коагуляційної ланки гемостазу на тлі виснаження природних антикоагулянтів та пригнічення фібринолізу, ступінь вираження яких безпосередньо пов'язаний зі ступенем серцево-судинного ризику.

2. Виявлені порушення в системі зсідання крові в жінок з високим серцево-судинним ризиком свідчать про наявність у них тромбофілічних змін, що створює додаткову небезпеку тромботичних ускладнень у цієї категорії пацієнток.

3. Збільшення серцево-судинного ризику за шкалою SCORE асоціюється з поглибленням гендерних відмінностей показників гемостазу, які найяскравіше виявляються в групах з високим та дуже високим ризиком і свідчать про більшу вразливість жінок до виникнення тромбофілії, що підтверджується наявністю тісних кореляційних зв'язків між показниками активованого часткового тромбопластинового часу та компонентами антикоагулянтної системи і маркерами активації тромбоутворення саме в цих досліджуваних групах.

## Література

1. Зволинская Е.Ю., Александров А.А. Риск развития сердечно-сосудистых заболеваний у лиц молодого возраста // Кардиология. – 2010. – № 8. – С. 37–47.
2. Панченко Е.П. Атеротромбоз: механизмы развития и реально проводимая терапия // Атеротромбоз. – 2008. – № 1. – С. 22–27.
3. Явелов. И.С. Антитромботическая терапия после обострения ишемической болезни сердца: общие подходы и возможности индивидуализировать лечение // Лечебное дело. – 2011. – № 1. – С. 10–16.
4. Capodanno D., Angiolillo D.J. Impact of race and gender on anti-thrombotic therapy // Thromb. Haemost. – 2010. – Vol. 104. – P. 471–484.
5. Gong L.L., Peng J.H., Han F.F. et al. Association of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor polymorphism with myocardial infarction: a meta-analysis // Thromb. Res. – 2012. – Vol. 130. – P. 43–51.

6. Hansson G.K., Hamsten A. Atherosclerosis, thrombosis, and vascular biology // Cecil Medicine / Eds. L. Goldman, A.I. Schafer. – 24th ed. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2011. – 70 p.
7. Hansson G.K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease // New Engl. J. Med. – Vol. 352. – P. 1685–1695.
8. Lowe G.D.O., Rumley A., McMahon A.D. et al. Interleukin-6, fibrin D-dimer, and coagulation factors VII and XIIa in prediction of coronary heart disease. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 24. – P. 1529–1534.
9. Maas A.H., van der Schouw Y.T., Regitz-Zagrosek V. et al. Red alert for women's hearts: The urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women. Proceedings of the workshop held in Brussels on 'Gender Differences on Cardiovascular Disease' // Eur. Heart J. – 2011. – [Epub ahead of print].
10. Mackay M.H., Ratner P.A., Johnson J.L. et al. Gender differences in symptoms of myocardial ischaemia // Eur. Heart J. – 2011. – Vol. 32. – P. 3107–3114.
11. Mosca L., Benjamin E.J., Berra K. Effectiveness-Based Guidelines for the Prevention of Cardiovascular Disease in Women 2011 Update: a guideline from the American Heart Association // Circulation. – 2011. – Vol. 123 (11). – P. 1243–1262.
12. Perk J., Guy De Backer, Gohlke H. et al. The 2012 European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 1635–1701.
13. Raskob G.E., Angchaisuksiri P., Blanco A.N. et al. Thrombosis: a major contributor to global disease burden // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2014. – Vol. 34 (11). – P. 2363–2371.
14. Sadowski M., Janion-Sadowska A., Gąsior M. et al. Gender-related benefit of transport to primary an-gioplasty: Is it equal? // Cardiol. J. – 2011. – Vol. 18. – P. 254–262.
15. Spiel A.O., Gilbert J.C., Jilma B. Von Willebrand factor in cardiovascular disease: focus on acute coronary syndromes // Circulation. – 2008. – Vol. 117. – P. 1449–1456.
16. Stefanini G.G., Kalesan B., Pilgrim T. et al. Impact of sex on clinical and angiographic outcomes among patients undergoing revascularization with drug-eluting stents. // JACC: Cardiovascular interventions. – 2012. – Vol. 5, N 3. – P. 301–310.
17. Willeit P., Thompson A., Aspelund et al. Hemostatic factors and risk of coronary heart disease in general populations: new prospective study and updated meta-analyses // PLoS ONE. – 2013. – № 8 (2). – P. 1–13.
18. Yarnell J., McCrum E., Rumley A. et al. Association of European population levels of thrombotic and inflammatory factors with risk of coronary heart disease: the MONICA Optional Haemostasis Study // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 332–342.

Надійшла 02.02.2015 р.

### Изменения активности свертывающей и противосвертывающей систем крови у женщин с различной степенью риска сердечно-сосудистых событий

Н.В. Нетяженко, Т.И., Мальчевская О.Н. Пленова, А.И. Пастушина, А.В. Ляхоцкая

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

**Цель работы** – оценить показатели системы коагуляционного гомеостаза у пациентов с разной степенью риска развития фатальных сердечно-сосудистых событий в течение 10 лет и выявить их особенности у женщин.

**Материал и методы.** В проспективное исследование вошли 92 больных, среди которых 38 (41,3 %) мужчин и 54 (58,7 %) женщины в возрасте в среднем (58,2±3,4) года. По шкале SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) пациенты были разделены на 4 группы риска развития фатального сердечно-сосудистого заболевания в течение следующих 10 лет. I группа включала лиц с низким риском (< 1 %), II группа – с умеренным риском (1–5 %), III группа – больных с высоким риском (5–10 %), IV группа – с очень высоким риском (≥ 10 %). Всем больным однократно определяли показатели системы гемостаза: активированное частичное тромбластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), концентрацию фибриногена по методу Клауса, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), активность системы протеина С, время XIIa-зависимого фибринолиза, активность антитромбина III.

**Результаты.** У пациентов с высоким и очень высоким риском, в частности у женщин, выявлены следующие протромбогенные нарушения: укорочение АЧТВ и ТВ, повышение уровня фибриногена, снижение антикоагулянтной активности протеина С и антитромбина III, увеличение РФМК и удлинение XIIa-зависимого фибринолиза. Установлены достоверные различия противосвертывающей систем крови, а именно – снижение активности антикоагулянтной системы протеина С у женщин с умеренным, высоким и очень высоким риском и антитромбина III, уже начиная с группы с низким риском. Указанные показатели отличались не только от предыдущих по риску групп, а имели и достоверные различия.

**Выводы.** Постменопаузальный период у женщин, независимо от возраста, сопровождается ростом протромбогенного потенциала, проявляется повышением активности коагуляционного звена гемостаза на фоне истощения природных антикоагулянтов и угнетением фибринолиза, выраженность которых непосредственно связана со степенью сердечно-сосудистого риска.

**Ключевые слова:** коагуляционный гомеостаз, сердечно-сосудистые события, шкала SCORE, женщины.

### Changes in blood coagulation and anticoagulation factors activity in women with different risks of cardiovascular events

N.V. Netyazhenko, T.Y. Malchevska, O.M. Plyenova, A.I. Pastushyna, A.V. Lyakhotska

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

**The aim** – to evaluate coagulation system homeostasis in patients at risk of fatal cardiovascular events for 10 years, and identify their characteristics among females.

**Material and methods.** The prospective study included 92 patients, including 38 (41.3 %) men and 54 (58.7 %) women, average age 58.2±3.4 years. Using SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) scale, patients were divided into 4 groups of fatal cardiovascular disease risk over the next 10 years: group I of low risk < 1 %, group II – with a moderate risk ≥ 1 to 5 %, group III – patients with a high risk of > 5 to < 10 %, IV group – very high risk ≥ 10 %. In all patients parameters of hemostasis were determined: activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), fibrinogen concentration by Claus method, amount of soluble fibrin monomer complexes (RFMK), protein C system activity, XIIa time dependent fibrinolysis, the activity of antithrombin III.

**Results.** Among patients with high and very high risk, particularly in women, we have found the following prothrombotic violations: shortening of APTT and thrombin time, increase of fibrinogen levels, decreased anticoagulant activity of protein C and antithrombin III, RFMK increase and extended XIIa dependent fibrinolysis. Significant differences of anticoagulant blood system were established, namely, reduced activity of protein C anticoagulant system among women at moderate, high and very high risk and antithrombin III, beginning with low risk. These figures differed not only compared to neighbour risk groups, and had significant gender differences.

**Conclusions.** Postmenopausal women, regardless of age, had increased thrombotic potential. This is manifested by increased activity of coagulation homeostasis combined with depletion of natural anticoagulants and inhibition of fibrinolysis. The severity of these changes is directly related to the degree of cardiovascular risk.

**Key words:** coagulation homeostasis, cardiovascular events, scale SCORE, women.



УДК 616.12-009.72-084

## Вегетативный дисбаланс у больных со стенокардией напряжения: возможности физиологических триггеров процесса прекондиционирования

Н.Т. Ватутин<sup>1</sup>, Н.В. Калинкина<sup>1</sup>, В.С. Колесников<sup>2</sup><sup>1</sup> Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького<sup>2</sup> ГУ «Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака НАМН Украины», Донецк**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** прекондиционирование, вариабельность ритма сердца

Известно, что в прогрессировании ишемической болезни сердца (ИБС) и развитии ее осложнений наряду с поражением венечного русла определенную роль играет и дисфункция нейрорегуляторной системы [11]. Изменения последней могут быть обусловлены, с одной стороны, гипоперфузией водителей ритма, регулирующих частотные и временные характеристики работы сердца, с другой – изменениями в структуре мембран кардиомиоцитов и их электролитном балансе, что может сказываться на электромеханических свойствах миокарда. Особого внимания заслуживает и дисфункция автономной нервной системы – активация симпатического и депрессия парасимпатического ее отделов, что обуславливает увеличение электрической нестабильности миокарда и способствует возникновению фатальных нарушений сердечного ритма [10].

Наблюдение вариабельности ритма сердца (ВРС) у здоровых лиц и больных ИБС показало [2], что парасимпатическая часть автономного тонуса нервной системы организма находит свое отражение в показателях высокочастотной периодики сердечного ритма, а низкочастотные колебания в большей степени характеризуют симпатический тонус. Доминирование низкочастотных характеристик и является важнейшим предиктором развития таких опасных для жизни аритмий, как желудочковая тахикардия и

фибрилляция. В то же время, прогностически значимым является и общее снижение ВРС, отражающее срыв адаптационных механизмов миокарда, направленных на оптимизацию сердечной деятельности при воздействии внешних и внутренних факторов (физическая нагрузка, изменение температуры среды, ишемия и т. д.).

Смещение баланса в сторону высокочастотных осцилляций наряду с нормализацией соотношения низко- и высокочастотных колебаний и повышением общей ВРС могло бы служить благоприятным признаком формирования устойчивости сердечной мышцы к ишемическому воздействию. Не исключено, что одним из перспективных направлений в лечении ИБС может стать эндогенная кардиопротекция и, в частности, ишемическое прекондиционирование [8], определяемое как адаптация миокарда к ишемии под влиянием искусственно индуцируемых кратковременных эпизодов гипоксии, приводящих к формированию резистентности к последующему ишемическому повреждению. Результаты исследований [9, 12] показали, что существует ряд фармакологических средств, способных как инициировать, так и пролонгировать эффект ишемического прекондиционирования. Одним из таких препаратов является адвокард, в состав которого входит стабильный аналог аденозина – магладен, относящийся к физиологическим триггерам процесса прекондиционирования [1].

Колесников Вадим Сергійович, лікар-анестезіолог  
E-mail: kolesnikovVS@mail.ru

Таблиця

Показатели ВРС по данным суточного мониторирования электрокардиограммы

Показатель	Контрольная группа (n=10)	1-я группа (n=9)			2-я группа (n=9)		
		Исходно	Через 1 нед	Через 3 мес	Исходно	Через 1 нед	Через 3 мес
SDNN, мс	140±36	105±22°	110±24	112±19	109±15°	115±12 <sup>Δ</sup>	132±30*
SDANN, мс	127±35	168±27°	156±18	86±16*	158±14°	146±17 <sup>Δ</sup>	93±18*
RMSSD, мс	27±12	17±8°	15±6	20±13	18±12°	21±7 <sup>Δ</sup>	25±8*
NN50	37,0±2,9	25,0±2,0°	24,0±3,2	26,0±3,0	29,0±2,0°	33,0±3,1	32,0±2,0
Триангулярный индекс, мс	47±11	36±10°	35±8	37±12	40±15°	42±14	42±13
TP, мс <sup>2</sup>	3466±330	2170±212°	2144±198	2138±344	2720±424°	3124±236 <sup>Δ</sup>	3833±278*
HF, мс <sup>2</sup>	975±250	692±186°	712±165	706±209	730±133°	784±82	920±96*
LF, мс <sup>2</sup>	1273±585	1475±380°	1336±320	1154±212*	1535±235°	1492±176	1076±516*
LF/HF	1,30±0,25	2,10±0,18°	1,80±0,15	1,60±0,42*	2,10±0,23°	1,90±0,14	1,20±0,39*

**Примечание.** Различия показателей достоверны по сравнению: ° – с группой контроля, \* – с исходными данными ( $P<0,05$ ).  
<sup>Δ</sup> – различия по сравнению с исходными данными на уровне  $P<0,1$ .

Цель работы – оценить влияние комбинированного препарата, содержащего аденозин и молсидомин, на вариабельность ритма сердца у больных со стенокардией напряжения.

## Материал и методы

Под наблюдением находились 18 больных (11 мужчин и 7 женщин в возрасте в среднем  $56\pm3$ ) года) со стенокардией напряжения II–III функционального класса, прогрессирующей на момент включения в исследование. Критериями исключения явились резистентная артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по NYHA, постоянная форма фибрилляции предсердий, тяжелая сопутствующая патология в стадии декомпенсации и прием аденозинсодержащих препаратов в течение последних 30 дней.

Пациенты были разделены на две сопоставимые группы: в 1-й ( $n=9$ ) назначали стандартную терапию прогрессирующей стенокардии, во 2-й ( $n=9$ ) – в дополнение к ней – комбинированный препарат, содержащий аденозин (адвокард, «ФарКоС», Украина) в дозе 1 таблетка под язык 3 раза в сутки на протяжении 1 мес. Контрольную группу составили практически здоровые лица того же возраста ( $n=10$ ). В дальнейшем все больные амбулаторно продолжили стандартное лечение стабильной стенокардии напряжения. Всем пациентам исходно (в день госпитализации), через 1 нед после стабилизации стенокардии и спустя 3 мес (через 2 мес после окончания приема исследуемого препарата) проводили суточное мониторирование ЭКГ аппаратом

«Кардиотехника 4000» («Инкарт», Россия) с оценкой следующих временных и спектральных показателей ВРС: стандартное отклонение интервалов NN (SDNN), стандартное отклонение средних значений интервалов NN, вычисленных по 5-минутным промежуткам в течение всей записи (SDANN), величина квадратного корня из средней суммы квадратов разностей между соседними интервалами NN (RMSSD), число последовательных пар интервалов, различающихся более чем на 50 мс (NN50), триангулярный индекс, общая мощность спектра (TP), низкочастотный спектральный компонент (LF), высокочастотный спектральный компонент (HF) и соотношение LF/HF.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica. Показатели представлены в виде  $M\pm\sigma$  (среднее  $\pm$  стандартное отклонение). Для сравнения средних величин с нормальным распределением использовали парный критерий Стьюдента. Критический уровень значимости  $P$  принимался равным 0,05.

## Результаты и их обсуждение

Исходно SDNN, RMSSD, NN50, триангулярный индекс, TP и HF существенно не различались у пациентов 1-й и 2-й групп, однако были достоверно ( $P<0,05$ ) ниже, чем в контрольной (таблица). SDANN, LF и LF/HF в обеих группах были выше ( $P<0,05$ ), чем в контрольной. Во время второго обследования после стабилизации стенокардии во 2-й группе отмечена тенденция к повышению SDNN, RMSSD и TP и сни-

жению SDANN ( $P < 0,1$ ), но при этом значения, сопоставимые с группой контроля, не были достигнуты. В 1-й группе такой тенденции не наблюдали.

Через 3 мес в обеих клинических группах регистрировали достоверное уменьшение SDANN и снижение LF и LF/HF до значений, сравнимых с контролем, при этом существенных различий между группами не наблюдали ( $P > 0,05$ ). NN50 и триангулярный индекс в 1-й и 2-й группах не изменились. Во 2-й группе отмечено достоверное повышение SDNN, RMSSD, HF и TP, в то время как в 1-й эти показатели не изменились.

Спектральный анализ ВРС является простым и доступным методом оценки состояния гуморальной, нервной и автономной регуляции ритма сердца в различных ситуациях и при различных заболеваниях. Интерпретация результатов анализа ВРС основана на взаимосвязи показателей ВРС и активности тех или иных регуляторных систем. Принято считать, что показатели SDANN отражают состояние гуморальной регуляции и активность центральных нервных механизмов, SDNN и LF – симпатопарасимпатическую модуляцию и барорефлекторные влияния, RMSSD, рNN50, триангулярный индекс и HF – парасимпатическую, а соотношение LF/HF – симпатическую активность [4, 6].

Результаты нашего исследования показали, что у больных с прогрессирующей стенокардией напряжения наряду со снижением общего вегетативного тонуса (TP) отмечено снижение парасимпатических (RMSSD, рNN50, триангулярный индекс и HF) и повышение симпатических и гуморальных (SDANN, LF, LF/HF) влияний на сердце.

В исследовании А.Р. Киселевой и О.М. Посненковой [3] показано, что выраженность нарушений ВРС у больных ИБС зависит, прежде всего, от наличия гемодинамически значимых атеросклеротических стенозов в венечном русле. Даже один такой стеноз приводит к снижению адаптационных возможностей автономной регуляции работы сердца при минимальных нагрузках и усугубляется при дальнейшем прогрессировании заболевания.

В другом исследовании [5] отмечено, что при стенокардии эпизоды ишемии ассоциировались на ритмокардиограмме с участками выраженной стабилизации ВРС. Отсутствие волн вариабельности во время приступа ише-

мии, по мнению исследователей, патофизиологически было связано со снижением кровоснабжения синусового узла. Вследствие этого пейсмекерные клетки, как и кардиомиоциты, переходили в состояние оглушенности и невозбудимости в период такой ишемии. Этот ритмокардиографический симптом прямо коррелировал с депрессией сегмента ST на ЭКГ и клиническими проявлениями стенокардии.

Таким образом, изменения ВРС при стенокардии могут быть обусловлены, с одной стороны, гипоперфузией водителей ритма, регулирующих частотные и временные характеристики работы сердца, с другой – изменениями в структуре мембран кардиомиоцитов и их электролитном балансе, обусловленными коронарной недостаточностью [1, 7, 11].

В нашем исследовании стандартная терапия прогрессирующей стенокардии напряжения на фоне снижения симпатических влияний на сердце не изменяла парасимпатические, что приводило к снижению общего вегетативного тонуса. В то же время, добавление адвокарда в схему лечения стенокардии привело к существенному увеличению общей ВРС и достаточно быстрой нормализации симпатопарасимпатического баланса. Так, уже в первую неделю приема препарата у больных этой группы отмечалась тенденция к нормализации показателей ВРС. При этом увеличивался парасимпатический и общий вегетативный тонус на фоне снижения симпатических влияний. Подобный быстрый эффект, по-видимому, обусловлен улучшением коронарного кровообращения, поскольку наличие молсидомина в составе исследуемого препарата способствует антиангинальному эффекту.

Через 3 мес на фоне стандартной терапии у больных 1-й группы отмечали только снижение гуморальных и симпатических влияний на сердце, без изменения парасимпатических и, соответственно, общий вегетативный тонус был значительно ниже, чем в группе контроля. На фоне приема комбинированного препарата, содержащего аденозин и молсидомина, у пациентов 2-й группы отмеченное спустя неделю существенное увеличение парасимпатического и общего вегетативного тонуса сохранялось и спустя 2 мес после его отмены. Отдаленные положительные изменения ВРС у этих больных были, вероятно, обусловлены эффектом фармакологического прекодицио-

нирования, инициируемого аденозином (магладеном).

Установлено [1], что аденозин вырабатывается в повышенном количестве в условиях острой ишемии и реперфузии. Известно четыре подтипа рецепторов аденозина: A1, A2A, A2B и A3. В экспериментальных исследованиях показано, что все четыре подтипа способствуют кардиопротекции, так как повышенная экспрессия каждого из них ассоциировалась с улучшением восстановления функций миокарда после острой ишемии. При активации рецепторов аденозина происходит запуск каскада ферментативных реакций, участие в котором принимают протеинкиназы и тирозинкиназы с последующей активацией белков-эффекторов. Заключительным этапом механизма действия аденозина является активация белков эффекторов митохондриальных и сарколеммальных КАТФ-каналов. Следствием такой активации является открытие КАТФ-каналов сарколеммы и митохондрий клеток миокарда с блокированием полупроницаемых пор митохондриальной мембраны. Аденозин также предотвращает чрезмерное образование активных форм кислорода и препятствует перекисному окислению липидов, что приводит к оптимизации метаболизма жирных кислот и стабилизации мембран кардиомиоцитов [1].

Клинически данный эффект аденозина проявляется повышенной устойчивостью проводящей системы сердца и его сократительного аппарата к оксидантному стрессу, гомогенизацией электрической структуры миокарда и подавлением аритмогенеза, сопровождающего периоды острой ишемии.

В пользу полученных нами результатов свидетельствуют данные исследования [13], в котором путем создания коротких эпизодов аноксии (пережатие аорты) во время аортокоронарного шунтирования инициировали феномен ишемического preconditionирования. В ходе этого исследования установлено, что в группе пациентов, которым проводили пережатие аорты, показатели ВРС были существенно выше, чем в группе контроля.

Таким образом, комбинированный препарат, содержащий аденозин и молсидомин, способствует улучшению состояния автономной

регуляции сердца как во время его приема, так и спустя два месяца после его отмены. Положительное влияние препарата на состояние вегетативного тонуса, очевидно, обусловлено развитием фармакологического preconditionирования, которое способствует увеличению устойчивости кардиомиоцитов к ишемии.

## Литература

1. Ватутин Н.Т., Колесников В.С. Влияние препарата Адвокард на течение острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST // Ліки України.– 2013.– № 9-10.– С. 67–69.
2. Жемайтите Д. Клинико-физиологическое значение анализа вариабельности сердечного ритма у больных хронической формой ишемической болезни сердца // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. Серия «Медицина».– 2002.– № 3.– С. 59–80.
3. Киселева А.Р., Посненкова О.М. Динамические оценки спектра вариабельности сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца с гемодинамически значимыми коронарными стенозами // Бюллетень медицинских Интернет-конференций. Внутренние болезни.– 2011.– № 1 (1).– С. 27–31.
4. Коркушко О.В., Писарук А.В., Шатило В.Б. и др. Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике. Возрастные аспекты // Анализ вариабельности ритма сердца в клинической практике: Материалы I международной научной конференции.– К., 2002.– С. 191.
5. Куватов А.В., Миронов В.А., Бавыкин М.В. и др. Вариабельность сердечного ритма у больных ишемической болезнью сердца при аортокоронарном шунтировании // Вестник Удмуртского университета. Биология.– 2012.– № 2.– С. 68–78.
6. Соловьян А.Н. Структурно-функциональное состояние миокарда, вариабельность ритма сердца и электрофизиологические свойства сердца у больных с пароксизмальной фибрилляцией предсердий различной этиологии // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 4.– С. 84–93.
7. Ghuran A.V., Camm A.J. Ischaemic heart disease presenting as arrhythmias // Br. Med. Bull.– 2001.– Vol. 59 (1).– P. 193–210.
8. Iliodromitis E., Cokkinos P., Zoga A. et al. Oral nicorandil recaptures the waned protection from preconditioning in vivo // Br. J. Pharmacol.– 2003.– Vol. 138.– P. 1101–1106.
9. Mahaffey K.W., Puma J.A., Barbagelata A. et al. For the AMISTAD Investigators: Adenosine as an adjunct to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction // J. Am. Coll.– 1999.– Vol. 34.– P. 1711–1720.
10. Marek M. Heart rate Variability. Standarts of measurement, physiological interpretation and clinical use // Circulation.– 1996.– Vol. 93.– P. 1043–1065.
11. Skala J.A. et al. Coronary heart disease and depression: a review of recent mechanistic research // Can. J. Psychiatry.– 2006.– Vol. 51.– P. 738–745.
12. Smul T.M., Redel A., Stumpner J. et al. Time course of desflurane-induced preconditioning in rabbits // J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.– 2010.– Vol. 24.– P. 91–98.
13. Wu Z.K. et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect // Eur. J. Cardio-thoracic surgery.– 2005.– Vol. 28.– P. 109–113.

## Вегетативний дисбаланс у хворих на стенокардію напруження: можливості фізіологічних тригерів процесу прекодиціювання

Н.Т. Ватутін<sup>1</sup>, Н.В. Калінкіна<sup>1</sup>, В.С. Колесніков<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Донецький національний медичний університет ім. М. Горького*

<sup>2</sup> *ДУ «Інститут невідкладної і відновної хірургії ім. В.К. Гусака НАМН України», Донецьк*

**Мета роботи** – оцінити вплив комбінованого препарату, що містить аденозин та молсидомін, на варіабельність ритму серця у хворих на стенокардію напруження.

**Матеріал і методи.** Обстежено 18 хворих (11 чоловіків і 7 жінок, середній вік (56±3) роки) зі стенокардією напруження II–III функціонального класу, яка прогресувала на момент залучення в дослідження. Пацієнтів розділили на дві групи: в 1-й (n=9) призначали стандартну терапію з приводу прогресивної стенокардії, у 2-й (n=9) – до стандартної терапії додавали препарат, що містить аденозин та молсидомін (адвокард), у дозі 1 таблетка під язик тричі на добу протягом 1 міс. Контрольну групу становили практично здорові особи того ж віку (n=10). Всім пацієнтам на початку (в день госпіталізації), через 1 тиждень після стабілізації стенокардії та через 3 міс (через 2 міс після закінчення прийому досліджуваного препарату) проводили добове моніторування ЕКГ з оцінкою часових і спектральних показників варіабельності ритму серця.

**Результати.** На початку SDNN, RMSSD, NN50, триангулярний індекс, TP і HF істотно не розрізнялися у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп, проте були достовірно ( $P<0,05$ ) нижчими, ніж у контрольній. SDANN, LF і LF/HF в обох групах були вищими ( $P<0,05$ ), ніж у контрольній. Під час другого обстеження після стабілізації стенокардії у 2-ї групі відзначено тенденцію до підвищення SDNN, RMSSD і TP і зниження SDANN ( $P<0,1$ ), але при цьому значень, зіставних з групою контролю, не було досягнуто. В 1-ї групі такої тенденції не спостерігали. Через 3 міс в обох клінічних групах реєстрували достовірне зменшення SDANN і зниження LF і LF/HF до значень, порівнянних з контролем, при цьому істотних відмінностей між групами не відзначали ( $P>0,05$ ). NN50 і триангулярний індекс в 1-ї і 2-ї групах не змінилися. У 2-ї групі спостерігали достовірне підвищення SDNN, RMSSD, HF і TP, у той час, як у 1-ї ці показники не змінилися.

**Висновки.** Комбінований препарат, що містить аденозин та молсидомін, сприяє поліпшенню стану автономної регуляції серця як під час його прийому, так і через два місяці після його відміни. Позитивний вплив препарату на стан вегетативного тонусу вочевидь обумовлений розвитком фармакологічного прекодиціювання, яке сприяє збільшенню стійкості кардіоміоцитів до ішемії.

**Ключові слова:** прекодиціювання, варіабельність ритму серця.

## Autonomic imbalance in patients with stable angina: possible physiological triggers of preconditioning process

N.T. Vatutin<sup>1</sup>, N.V. Kalinkina<sup>1</sup>, V.S. Kolesnikov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine*

<sup>2</sup> *Institute of Urgent and Recovery Surgery named after V.K. Gusak NAMS of Ukraine, Donetsk, Ukraine*

**The aim** – assessment of influence of adenosine-containing drug on heart rate variability in patients with angina pectoris.

**Material and methods.** We observed 18 patients (11 men and 7 women, mean age 56±3 years) with II–III functional class stable angina pectoris, being progressive at the time of inclusion into the study. Patients were divided into 2 groups: in the 1st (n=9) we administered standard pharmacological therapy of progressive angina pectoris, in the 2nd (n=9) – in addition to it – adenosine-containing drug for 1 month. The control group consisted of practically healthy people of the same age (n=10). All patients at baseline (day of hospitalization), 1 week after the stabilization of angina pectoris and after 3 months (2 months after stop of adenosine-containing drug) ECG monitoring was performed with the following assessment of the temporal and spectral indices of HRV.

**Results.** At baseline, SDNN, RMSSD, NN50, triangular index, TP and HF did not differ significantly between the 1st and 2nd groups, but were significantly ( $P<0.05$ ) lower than in the control group. SDANN, LF and LF/HF in both groups were higher ( $P<0.05$ ) than in the control. During the second survey after the stabilization of angina in the 2nd group, there was a trend to an increase of SDNN, RMSSD and TR and reduce of SDANN ( $P<0.1$ ), but the values comparable with the control group, were not achieved. In group 1, this trend was not observed. After 3 months in both clinical groups we observed a significant decrease of SDANN and reduction of LF and LF/HF to values comparable to the control, with no significant differences between groups ( $P>0.05$ ). NN50 and triangular index in the 1st and 2nd groups did not change. In group 2, we noted a significant increase in SDNN, RMSSD, HF and TP, while in the 1st group, these did not change.

**Conclusions.** Adenosine-containing drug improves autonomic regulation of heart during treatment and two months after its abolishment. The positive effect of the drug on autonomic tone is due to the pharmacological preconditioning, which helps to increase the insensitivity of cardiomyocytes to ischemia.

**Key words:** preconditioning, heart rate variability.

УДК 616.12-008.313+616.122-005.6-037+615.224

# Предикторы возникновения тромба и сладжа у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий, связь с предварительной терапией антикоагулянтами

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

*ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** фибрилляция предсердий, сладж, тромб, антикоагулянты

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее частое нарушение ритма сердца в клинической практике. Обнаружение признаков тромбообразования, таких как выраженный феномен спонтанного контрастирования (ФСК) и/или тромб в ушке левого предсердия (УЛП), имеет большое клиническое значение, поскольку увеличивает риск возникновения тромбоэмболических осложнений и смерти у больных с ФП [1].

Цель исследования – оценить клинические и/или эхокардиографические предикторы выявления тромба и феномена спонтанного контрастирования 4+ (сладжа) в ушке левого предсердия, а также оценить влияние предшествующей и последующей антикоагулянтной или антитромбоцитарной терапии на их обнаружение и прогрессирование у больных с неклапанной фибрилляцией предсердий.

## Материал и методы

В проспективном обсервационном исследовании приняли участие 182 пациента с ФП неклапанного происхождения. Средний возраст больных составил (59,0±9,9) года, средняя длительность анамнеза ФП – (3,9±4,7) года, средняя длительность эпизода аритмии у пациентов с персистирующей ФП (162 (89 %)) составила (3,2±3,8) мес, а среди больных с постоянной ФП (20 (11 %)) – (79,2±36,0) мес. Больных с впервые

выявленной ФП было 70 (38,5 %), а пациентов с эпизодом неизвестной давности – 34 (18,7 %). Средняя сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc составила 2,2±1,4. Женщин было 48 (26,4 %), пациентов в возрасте ≥ 65 лет – 62 (34,1 %), а в возрасте ≥ 75 лет – 11 (6 %). Больных с артериальной гипертензией было 140 (76,9 %), а с офисным систолическим артериальным давлением (АД) ≥ 160 мм рт. ст. – 17 (9,3 %). Сахарный диабет отмечен у 39 (21,4 %) больных. Средняя фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) составила (52,5±11,0) %, а ФВ ЛЖ < 40 % обнаружена у 28 (15,4 %). Пациентов с постинфарктным кардиосклерозом было 13 (7,1 %), и в то же время с нарушением сегментарной сократимости (зонами гипо- и/или акинеза) ЛЖ неизвестной давности – (61 (34,1 %)). Средняя скорость изгнания из ушка левого предсердия (ССУЛП) составила (34,4±15,4) см/с, больных со сниженной ССУЛП было 79 (43,7 %). Средний класс аритмии по шкале EHRA составил 2,6±0,8, среднее значение международного нормализованного отношения (МНО) – 1,6±0,6. Всем больным выполнили клиническое исследование, офисное измерение АД, биохимическое исследование крови, ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ, трансторакальную и чреспищеводную (ЧПЭХО) эхокардиографию (на ультразвуковых аппаратах Toshiba applio XG и Phillips HD 11 XE с использованием мультиплановых чреспищеводных дат-

Бородай Артем Александрович, к. мед. н., наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел./факс +380 (44) 275-42-09. E-mail: aborodai@yahoo.com

чиков 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 среднюю скорость изгнания УЛП, 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 в последовательных кардиоциклах 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]. Показатели трансторакальной эхокардиографии получены из апикальной и парастернальной позиций с помощью режима 2D согласно рекомендациям Американского общества эхокардиографии [8]: индекс объема и диаметр левого предсердия, индекс конечно-диастолического (ИКДО) и конечно-систолического (ИКСО) объема ЛЖ, индекс объема ЛЖ би-план и ФВ ЛЖ, индекс массы миокарда (ИММ) ЛЖ по методу площадь – длина, толщина межжелудочковой перегородки и нижней стенки ЛЖ в диастолу. Индексы объемов были рассчитаны путем деления объемов полостей на площадь поверхности тела (ППТ). Для оценки наполнения ЛЖ использовали импульсную доплерографию в апикальной 4-камерной позиции для получения ранней скорости наполнения ЛЖ (волна E) и тканевую доплерографию для оценки скорости ранней диастолической волны (Em) на латеральном и медиальном сегментах кольца митрального клапана. С помощью тканевой доплерографии оценивали систолическую волну (Sm) на тех же сегментах митрального клапана для дополнительного исследования систолической функции ЛЖ [12].

Данные представлены в качестве среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD). Различия между группами больных с признаками тромбообразования и без них анализировали с помощью  $\chi^2$  для дискретных переменных.

Для определения связи между набором независимых переменных и признаками тромбообразования выполнено нелинейное оценивание с помощью пошаговой логит-регрессии. Отношение шансов (ОШ) и 95 % доверительный интервал (ДИ) рассчитывали для оценки дисперсии отношения риска [7]. Статистический анализ выполнен с использованием пакета программ Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Значения  $P < 0,05$  рассматривали как статистически значимые.

## Результаты и их обсуждение

По данным ЧПЭХО тромб в УЛП обнаружен у 20 (11 %) пациентов, а ФСК 4+ – у 24 (13,2 %). Больные с признаками тромбообразования характеризовались достоверно более низкой ССУЛП (табл. 1). Пациенты с обнаруженным тромбом в УЛП отличались от остальных достоверно более высокой суммой баллов по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . Согласно эхокардиографическим данным у больных с тромбом обнаруживали более выраженную дилатацию ЛЖ, ЛП, наблюдали снижение систолической и нарушение диастолической (на уровне тенденции) функций ЛЖ.

Пациенты с тромбом в УЛП не отличались от контрольной группы по возрасту, самостоятельно оцененным пациентом классу по EHRA и ФК по NYHA, уровнями КК. Пациенты с выявленным сладжем в УЛП также отличались достоверно более высокой суммой баллов по шкале  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc}$ . Кроме того, данные больные были достоверно более старшего возраста и, на уровне тенденции, имели более длительную историю ФП. Эти пациенты имели в среднем достоверно более низкий уровень КК, а также более низкую систолическую функцию ЛЖ, признаки диастолической функции ЛЖ: сниженную раннюю диастолическую скорость на латеральном сегменте кольца митрального клапана, повышенное давление наполнения ЛЖ и систолическое давление в легочной артерии. В то же время, объемные показатели левого предсердия и желудочка, ТМЖП и масса миокарда ЛЖ не отличались от таковых в группе без тромбообразования.

При унивариантном анализе наибольший риск обнаружения тромба был среди больных с ФВ ЛЖ  $< 40$  %,  $E_m < 8$  см/с, участками гипо- и/или акинеза ЛЖ, увеличенным объемом ЛП и

Таблица 1

Основные клинические, лабораторные и инструментальные показатели у больных без признаков тромбообразования, с тромбом и сладжем в УЛП ( $M \pm SD$ )

Показатель	Без тромба в УЛП (n=162)	Тромб в УЛП (n=20)	P	Сладж в УЛП (n=24)	P
Баллы по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	2,0±1,3 (n=162)	3,1±1,4 (n=20)	0,002	3,5±1,5 (n=24)	<0,0001
Возраст, годы	59,6±9,9 (n=162)	61,4±9,4 (n=20)	0,5	63,7±9,1 (n=24)	0,03
Анамнез аритмии, годы	3,6±4,6 (n=154)	5,8±6,3 (n=18)	0,07	5,7±4,2 (n=21)	0,05
Длительность АКТ, годы	3,7±10,0 (n=162)	2,9±6,5 (n=20)	0,7	6,0±14,7 (n=24)	0,2
МНО	1,6±0,6 (n=140)	1,6±0,5 (n=14)	0,8	1,5±0,6 (n=20)	0,7
Частота сокращений сердца, в 1 мин	105,9±19,2 (n=120)	104,5±19,7 (n=20)	0,8	104,2±20,5 (n=21)	1,00
Класс по EHRA	2,6±0,8 (n=162)	2,6±0,9 (n=20)	0,6	2,6±0,9 (n=24)	0,7
ФК по NYHA	1,9±0,7 (n=137)	2,2±0,7 (n=17)	0,1	2,2±0,7 (n=24)	0,08
ППТ, м <sup>2</sup>	30,7±5,1 (n=162)	29,6±4,6 (n=20)	0,5	30,2±5,8 (n=24)	0,7
КК, мл/мин	93,4±29,6 (n=159)	81,8±22,9 (n=20)	0,1	77,3±29,5 (n=24)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,8±1,3 (n=152)	5,3±1,0 (n=20)	0,1	5,9±1,7 (n=24)	0,9
Холестерин, ммоль/л	5,1±1,0 (n=154)	4,9±0,9 (n=20)	0,4	4,9±1,4 (n=24)	0,4
САД, мм рт. ст.	131,9±17,8 (n=162)	131,0±18,3 (n=20)	0,6	135,9± 22,6 (n=24)	0,2
ДАД, мм рт. ст.	83,3±13,2 (n=162)	81,7±13,8 (n=18)	0,7	85,6±18,5 (n=24)	0,3
ИКДО, мл/м <sup>2</sup>	54,6±17,3 (n=162)	62,4±27,5 (n=20)	0,03	52,4±15 (n=24)	0,9
ИКСО, мл/м <sup>2</sup>	26,3±15,1 (n=162)	38,5±25,6 (n=20)	0,0001	29,1±13,5 (n=24)	0,3
ФВ ЛЖ, %	52,7±10,8 (n=162)	46,5±12,9 (n=20)	0,009	48,7±11,6 (n=24)	0,04
Em, см/с	12,2±3,5 (n=162)	10,7±3,6 (n=20)	0,05	10,7±2,8 (n=22)	0,03
Sm, см/с	7,3±2,0 (n=162)	6,2±2,5 (n=20)	0,02	6,2±1,6 (n=21)	0,003
E/Em	9,3±4,1 (n=162)	10,0±4,1 (n=20)	0,5	11,2±5,0 (n=22)	0,01
СДЛА, мм рт. ст.	37,7±11,9 (n=134)	40,5±8,1 (n=15)	0,4	45,7±10,2 (n=22)	0,003
Индекс ЛП, мл/м <sup>2</sup>	39,7±8,2 (n=162)	44,2±6,4 (n=20)	0,01	41,8±5,6 (n=22)	0,2
Диаметр ЛП, см	4,8±0,5 (n=162)	4,9±0,3 (n=20)	0,3	4,9±0,5 (n=22)	0,1
ТМЖП, см	1,4±0,2 (n=162)	1,4±0,2 (n=20)	1,0	1,5±0,3 (n=24)	0,2
ИММ ЛЖ, г/м <sup>2</sup>	105,7±26,4 (n=162)	114,1±28,9 (n=20)	0,1	112,0±33,5 (n=24)	0,1
ССУЛП, см/с	35,4±15,2 (n=162)	19,7±6,8 (n=12)	<0,0001	17,3±4,1 (n=24)	<0,0001

**Примечание.** АКТ – антикоагулянтная терапия; КК – клиренс креатинина; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СДЛА – систолическое давление в легочной артерии; ЛП – левое предсердие; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки в диастолу.

СДЛА  $\geq 40$  мм рт. ст. (табл. 2). Больные с ФСК 4+ чаще обнаруживались среди пациентов с  $Em < 8$  см/с, признаками повышения давления наполнения ЛЖ ( $E/Em \geq 10$ ), СДЛА  $\geq 40$  мм рт. ст., а также сниженным КК  $< 90$  мл/мин. Среди перечисленных в таблице предикторов как выявления тромба, так и сладжа в УЛП наибольшую достоверность имели сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc  $\geq 3$  и низкая ССУЛП  $< 30$  см/с.

На основании полученных результатов с помощью логистической регрессии проведено пошаговое мультивариантное нелинейное оценивание для построения математической модели, которая бы включала клинические и эхокардиографические параметры для оценки независимых предикторов признаков тромбообразования в УЛП. ССУЛП не анализировали в рамках

данной модели, поскольку нас интересовали предикторы до проведения ЧПЭХО. В рамках выбранной модели независимыми предикторами как обнаружения тромба, так и сладжа в УЛП были количество баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и  $Sm < 7$  см/с, а для прогнозирования тромба еще одним независимым предиктором была  $Em < 8$  см/с (табл. 3).

**Влияние антикоагулянтной или анти-тромбоцитарной терапии на выявление признаков тромбообразования у больных с неклапанной ФП.** Предшествующую терапию антагонистами витамина К (АВК) или новыми оральными антикоагулянтами (НОАК) (ривароксабан или дабигатран) получало в сумме 51,4 % пациентов, в то же время 48,6 % больных либо не получали никаких препаратов либо принима-



Таблица 2

Отношение шансов, 95 % доверительный интервал, а также частота обнаружения тромба и ФСК 4+ у больных с неклапанной ФП

Показатель	Тромб в УЛП			ФСК 4+		
	ОШ (95 % ДИ)	абс. (%)	P	ОШ (95 % ДИ)	абс. (%)	P
Повторный эпизод ФП	2 (0,95–3,0)	15 (14 %)	0,2	5,2 (4–6,5)	21 (18,9 %)	0,005
Давность эпизода ФП неизвестна	1,5 (0,5–2,6)	5 (14,7 %)	0,4	1,5 (0,6–2,5)	6 (17,7 %)	0,4
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc ≥ 3	3,2 (2,2–4,1)	12 (18,8 %)	0,01	4,5 (3,7–5,4)	16 (25 %)	0,0005
Класс по EHRA ≥ 2 баллов	1,4 (0,4–2,4)	13 (12,8 %)	0,5	1,8 (0,9–2,7)	14 (14,4 %)	0,3
Женский пол	1,2 (0,2–2,2)	6 (12,5 %)	0,7	2,2 (1,4–3,1)	10 (20,8 %)	0,07
Возраст ≥ 65 лет	1 (0,1–2,0)	7 (11,3 %)	0,9	2,1 (1,3–3,0)	12 (19,4 %)	0,08
САД > 160 мм рт. ст.	1,1 (–0,4–2,6)	2 (11,8 %)	0,9	2,2 (1,1–3,3)	4 (23,5 %)	0,2
Сахарный диабет	0,4 (–1,1–1,9)	2 (5,1 %)	0,2	1,6 (0,7–2,5)	7 (17,9 %)	0,3
ППТ ≥ 35 см <sup>2</sup>	0,6 (–0,9–2,1)	2 (7,1 %)	0,5	1,5 (0,5–2,5)	5 (17,9 %)	0,4
ССУЛП < 30 см/с	9,1 (7,8–10,3)	17 (21,5 %)	<0,0001	19,1 (17,6–20,6)	22 (27,9 %)	<0,0001
КК < 90 мл/мин	1,4 (0,4–2,3)	12 (13,3 %)	0,5	4 (3–5)	19 (21,4 %)	0,005
ФВ ЛЖ < 40 %	4,7 (3,8–5,6)	8 (28,7 %)	0,001	2,7 (1,8–3,6)	7 (25,0 %)	0,05
Sm < 7 см/с	6,8 (6,2–7,4)	17 (18,9 %)	0,0007	5,8 (4,6–6,9)	19 (21,1 %)	0,0007
Em < 8 см/с	5,9 (4,9–6,9)	6 (35,3 %)	0,001	3,2 (2,2–4,2)	5 (29,4 %)	0,04
E/Em ≥ 10	1,4 (0,6–2,4)	9 (13,4 %)	0,4	2,8 (1,9–3,6)	14 (20,9 %)	0,02
СДЛА ≥ 40 мм рт. ст.	3,2 (2,1–4,3)	10 (16,7 %)	0,04	3,9 (2,9–4,9)	14 (23,7 %)	0,005
Индекс ЛП ≥ 40 мл/м <sup>2</sup>	3,6 (2,5–4,6)	15 (16,9 %)	0,01	1,6 (0,7–2,4)	14 (15,9 %)	0,3
Акинез/гипокинез стенок	4,3 (3,3–5,2)	13 (21,3 %)	0,002	2,1 (1,3–3,0)	12 (19,7 %)	0,08

Таблица 3

Модели логистической мультивариантной регрессии для оценки независимых предикторов тромбообразования у больных с неклапанной ФП

Показатель	Тромб в УЛП		Сладж в УЛП	
	ОШ (95 % ДИ)	P	ОШ (95 % ДИ)	P
Баллы по CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -VASc	1,6 (1,1–2,5)	0,02	2,4 (1,5–3,8)	0,0002
КК < 90 мл/мин	0,6 (0,2–2,0)	0,4	2,1 (0,6–6,8)	0,2
Индекс ЛП ≥ 40 мл/м <sup>2</sup>	2,7 (0,8–8,7)	0,1	1,0 (0,4–7,2)	0,9
Em < 8 см/с	4,2 (1,0–7,7)	0,04	1,8 (0,4–7,2)	0,4
Sm < 7 см/с	6 (1,4–23)	0,01	4,4 (1,2–15,6)	0,02
E/Em ≥ 10	0,3 (0,09–1,1)	0,07	0,6 (0,2–2,5)	0,5

ли ацетилсалициловую кислоту (АСК) (рис. 1). Средняя длительность приема варфарина составила (7,6±13,5) мес, а НОАК – (3,1±6,3) мес. Несмотря на длительность терапии варфарином, среднее значение МНО среди пациентов перед ЧПЭХО в целом было неудовлетворительным и составило 1,86±0,60. А доля пациентов, которые находились в терапевтическом диапазоне МНО 2–3, составила лишь 20,4 % на момент проведения ЧПЭХО.

На рис. 2 продемонстрирована частота обнаружения тромба и/или сладжа в УЛП среди больных, которые принимали различные препараты. Частота обнаружения данных признаков тромбообразования не отличалась среди различных групп пациентов. Так, среди 89 пациентов, которые принимали АСК или не при-

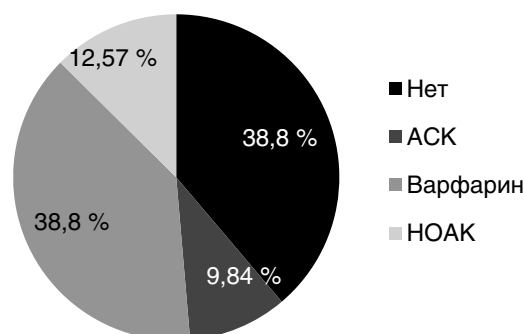


Рис. 1. Терапия антикоагулянтами или антитромбоцитарными препаратами у обследованных больных.

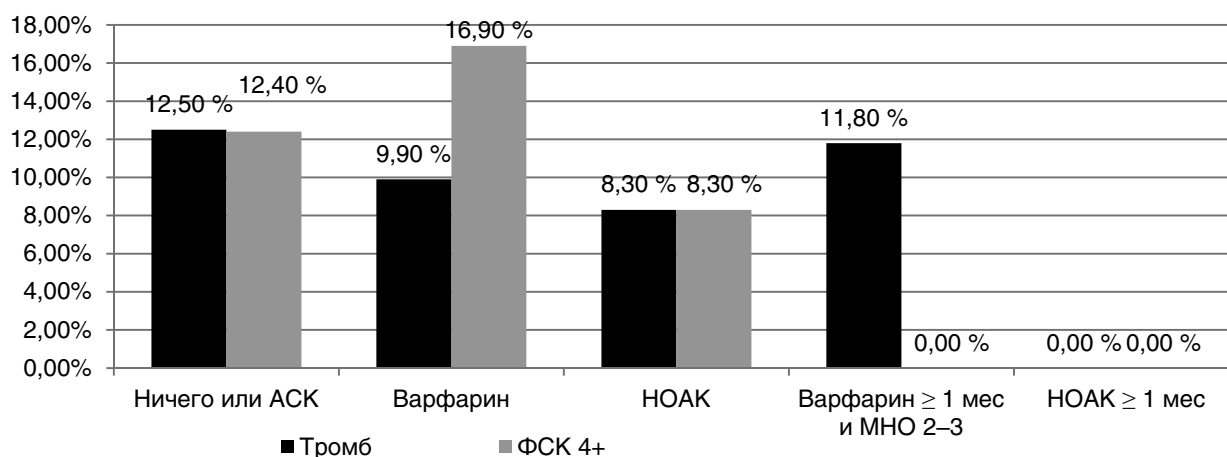


Рис. 2. Обнаружение тромбов и ФСК 4+ в группах с АКТ и без АКТ.

нимали никаких препаратов, тромбы обнаружены в 12 (13,5 %) случаях, а ФСК 4+ – в 11 (12,4 %); среди пациентов, принимавших варфарин (n=71), тромб в УЛП обнаружен у 7 (9,85 %), а сладж в УЛП – у 12 (16,9 %); среди 24 пациентов, принимавших НОАК, как тромб, так и ФСК 4+ обнаружены в 2 (8,3 %) случаях. Применение АВК в течение 1 месяца и более с удержанием МНО 2–3 достоверно снизило выявление ФСК 4+ в УЛП (P=0,03), но не снизило частоту выявления тромба (P=0,3). Следует отметить, что у пациентов с тромбом или сладжем в УЛП длительность приема НОАК составила всего 3 дня. У больных, которые предварительно принимали НОАК ≥ 1 мес, признаков тромбообразования не обнаружено, однако различия недостоверны из-за малочисленной группы пациентов.

Такое высокое обнаружение признаков тромбообразования у больных, которые принимали варфарин, в частности, связано прежде всего с двумя факторами: во-первых, это позднее обращение за медицинской помощью в целом и позднее назначение антикоагулянтной терапии, а во-вторых, неадекватный лабораторный контроль МНО.

Анализ Каплана – Мейера показал, что при сравнении больных, принимавших перед ЧПЭХО при наблюдении 343,3 сут для сладжа и 364,6 сут для тромба АСК/ничего или же варфарин, различия между выявлением признаков тромбообразования, к сожалению, оказались недостоверны (рис. 3).

**Прогрессирование тромбов и сладжа при повторном исследовании.** В рамках дан-

ного исследования проанализирована прогрессия сладжа и тромба в УЛП на фоне лечения АКТ (табл. 4). При наблюдении за сладжем ЧПЭХО проводилось в среднем через 50 дней, при этом 9 принимали варфарин, среднее МНО – 2,4, а 6 принимали НОАК. При повторном исследовании сладж выявляли у 7 пациентов: 4 больных, принимавших АВК, и 3 – НОАК. Таким образом, в целом выявление сладжа уменьшилось на 60,0 %. Исходно ССУЛП у пациентов со сладжем была (17,0±4,5) см/с. При повторном ЧПЭХО средняя скорость изгнания из УЛП в группе с исчезновением сладжа достоверно (P=0,007) увеличилась и равнялась (25,0±6,4) см/с и у пациентов с оставшимся сладжем практически не изменилась и составила (16,5±1,2) см/с. Это указывает на важный вклад сопутствующей терапии в восстановление функции ЛП, анализ которой не был целью данного исследования. В то же время, у больных без сладжа ФСК не исчез, а во всех случаях составил 3+, то есть был умеренный.

При наблюдении за 19 больными с тромбами, 9 из которых принимали варфарин, а 10 – НОАК, при повторном наблюдении, в среднем через 56,3 сут, тромбы обнаруживались в 5 случаях: у 3 пациентов, принимавших варфарин, и 2 – НОАК. Таким образом, в целом выявление тромбов снизилось на 73,7 %. При повторном ЧПЭХО различия показателя ССУЛП у пациентов с остаточными тромбами и без них были недостоверны (P=0,4).

Возможность прогнозирования признаков тромбообразования с помощью клинических показателей обсуждается в современной лите-

Таблица 4

Прогрессирование признаков тромбообразования в последовательных чреспищеводных исследованиях на фоне антикоагулянтной терапии

Препарат	Тромб (исход)	Тромб (повтор)	Δ %	Сладж (исход)	Сладж (повтор)	Δ %
Варфарин	9	3	-66,7 %	9	4	-55,6 %
НОАК	10	2	-80 %	6	3	-50 %

ратуре. В исследовании S. Puwanant и соавторов у 1058 пациентов показано, что выявление тромбов в УЛП увеличивалось по мере увеличения суммы баллов по шкале CHADS<sub>2</sub>: баллы 0 – 0 %, 1 – 2 %, 2 – 5 %, 3 – 9 %, и 4–6 – 11 % (P<0,01). При этом в рамках мультивариантной модели достоверными независимыми предикторами тромбов были сердечная недостаточность и ФВ ЛЖ < 35 % [13]. В исследовании F. Zorro и соавторов у 430 пациентов перед изоляцией легочных вен при мультивариантном анализе независимыми предикторами выявления тромба в УЛП были объем ЛП (ОШ 1,02; 95 % ДИ 1,01–1,03; P=0,001) и сумма баллов по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc (ОШ 2,4; 95 % ДИ 1,4–4,2; P=0,001) [18]. С другой стороны, H. Yarmohammedi и соавторы при анализе подгруппы из 541 больного ACUTE study отметил, что при использовании шкалы CHADS<sub>2</sub> у 14 (10 %) больных с суммой баллов 0 обнаружены тромбы в УЛП, и поэтому данная шкала является недостаточно надежной для оценки риска тромбов в ЛП перед кардиоверсией [17]. R. Doukky и соавторы при

исследовании 527 пациентов на основании нескольких моделей мультивариантного анализа продемонстрировали, что показатели диастолической функции Em, E/Em, индекс объема ЛП являлись независимыми от CHADS<sub>2</sub> предикторами обнаружения тромбов [4]. В небольшом исследовании функции УЛП у больных с митральным стенозом M. Saouli и соавторы показали, что поздняя систолическая скорость тканевого доплера на митральном клапане имела тесную отрицательную связь с ФСК и независимо ассоциировалась с тромбозомболическими событиями в анамнезе в рамках мультивариантного анализа [3]. Таким образом, можно подытожить, что при клиническом исследовании шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc может использоваться для оценки риска обнаружения выраженных признаков тромбообразования в УЛП. В то же время, у части пациентов с кажущимся низким риском тромбозомболических событий, I-II ФК по NYHA трансторакальная эхокардиография может значительно улучшить выделение группы лиц с высоким риском, при обнаружении пациентов с Sm < 7 см/с, Em < 8 см/с и ФВ ЛЖ < 40 %.

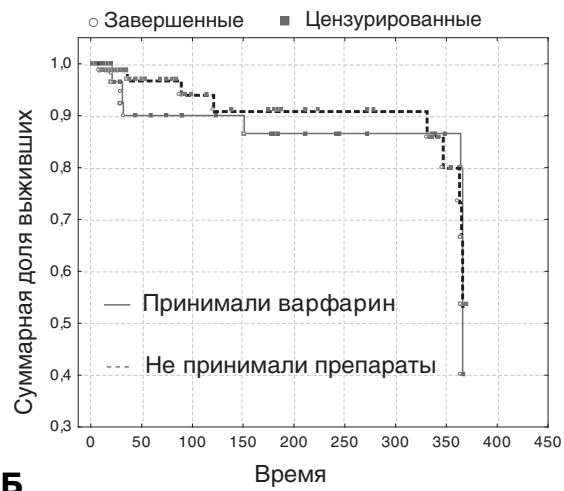
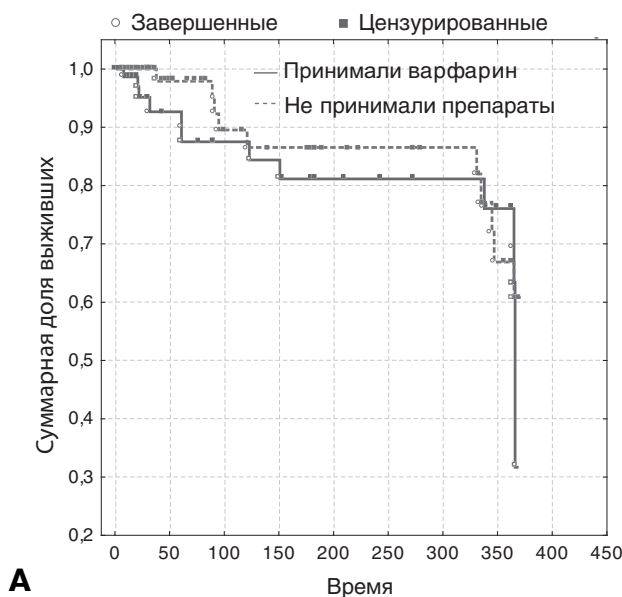


Рис. 3. Выявление сладжа (А) и тромба (Б) в УЛП у больных, принимавших варфарин, и пациентов, не принимавших препараты/принимавших АСК (P=0,3).

Также данные нашего исследования продемонстрировали, что у пациентов, которые принимают варфарин даже на протяжении долгого времени, выявление сладжа и /или тромба в УЛП не отличается от пациентов, которые принимают АСК или ничего не принимают. Подобные результаты получены ранее в исследовании А. Maltagliati и соавторов, в котором выявление признаков тромбообразования не зависело от предшествующей антикоагулянтной терапии. Так, выявление тромбов в группе традиционной подготовки варфарином на протяжении 3–4 нед (n=586) с МНО  $\geq 2$  составило 6,6 %. В группе с краткосрочной подготовкой нефракционированным гепарином и/или в сочетании с варфарином  $\leq 4$  дней (n=142) – 5,6 %, в группе с неэффективной подготовкой варфарином, с МНО  $< 2$ , в течение 3 или 4 нед (n=51) – 2 %, а в группе эффективной терапии варфарином, с МНО  $\geq 2$ , но по разным причинам с подготовкой менее 3 нед (n=78) – 9 %, выявление же ФСК 4+ составило соответственно 9,7; 13,4; 9,8 и 7,7 % [9]. Однако в уже упомянутом исследовании F. Zorro и соавторов, при удержании МНО в среднем  $2,6 \pm 0,6$  на протяжении 4 нед перед ЧПЭХО среди 430 пациентов тромбы в УЛП обнаружены в 2,3 % случаев, что достоверно ( $P=0,012$ ) отличалось от данных А. Maltagliati и соавторов. В то же время, выраженный ФСК в исследовании F. Zorro и соавторов обнаруживался так же часто, как и у А. Maltagliati, то есть 9,8 % [9, 18]. Трудно сказать, что привело к такой частоте выявления тромбов в группе с МНО  $\geq 2$  в исследовании А. Maltagliati, но одинаковое обнаружение признаков тромбообразования в нашем исследовании в группах без антикоагулянтов и варфарина, на наш взгляд, обусловлено невозможностью проведения эффективного лабораторного контроля МНО. По данным метаанализа, посвященного качеству контроля антагонистов витамина К и оценке конечных точек у больных с ФП, Е. Mearns и соавторы продемонстрировали, что в целом у 61 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 53–59 %), 25 % (95 % ДИ 23–27 %) и 14 % (95 % ДИ 13–15 %) лиц МНО находилось в пределах, ниже или за пределами терапевтического окна [11]. По данным обсервационного исследования D. Caldeira и соавторов, из 377 пациентов, принимавших варфарин, за период наблюдения в среднем 471 день (примерно 17 измерений МНО в год каждым пациентом) 44,3 % имели значения терапевтического

окна  $< 60$  %. Причем среди больных с ФП в данном исследовании 23,4 % имели МНО  $< 2,0$ , а 17,3 % – более 3. Средний процент пребывания во времени с высоким тромбоэмболическим риском (МНО  $< 1,5$ ) составил 5,3 %, с очень высоким риском кровотечений (МНО  $> 4,5$ ) – 1,7 % [2]. На основании исследований [2, 5, 6, 9–11, 14, 15] можно сделать вывод, что при адекватной АКТ риск острого инсульта после кардиоверсии у больных с ФСК различной степени выраженности является низким.

## Выводы

Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc и показатели тканевой доплерографии позволяют прогнозировать наличие тромба или сладжа в ушке левого предсердия. Вследствие невозможности адекватного контроля эффективности варфарина применение традиционного подхода подготовки к кардиоверсии часто является неэффективным, а подготовку к восстановлению синусового ритма предпочтительнее проводить с предварительным чреспищеводным исследованием на фоне антикоагулянтной терапии.

## Литература

1. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень серцевого ритму Асоціації кардіологів України. – К., 2011 – 159 с.
2. Caldeira D., Cruz I., Morgado G. et al. Evaluation of time in therapeutic range in anticoagulated patients: a single-center, retrospective, observational study // BMC Research Notes. – 2014. – Vol. 7. – P. 891.
3. Cayli M., Acartürk E., Demir M., Kanadaşi M. Systolic tissue velocity is a useful echocardiographic parameter in assessment of left atrial appendage function in patients with mitral stenosis // Echocardiography. – 2007. – Vol. 24 (8). – P. 816–822.
4. Doukky R., Garcia-Sayan E., Gage H. et al. The value of diastolic function parameters in the prediction of left atrial appendage thrombus in patients with nonvalvular atrial fibrillation // Cardiovascular. Ultrasound. – 2014. – Vol. 12. – P. 10.
5. Fonseca N., Caetano F., Santos J. et al. Transesophageal echocardiography-guided cardioversion of atrial fibrillation // Rev. Port. Cardiol. – 2004. – Vol. 23 (3). – P. 365–375.
6. Klein A.L., Grimm R.A., Murray R.D. et al. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. ACUTE Trial // New Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 344 (19). – P. 1411–1420.
7. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. Applied Linear Regression Models. – 4th ed. 2004.
8. 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.
9. Maltagliati A., Galli C.A., Tamborini G. et al. Usefulness of transoesophageal echocardiography before cardioversion in patients

with atrial fibrillation and different anticoagulant regimens // Heart. – 2006. – Vol. 92 (7). – P. 933–938.

10. Manning W.J., Silverman D.I., Keighley C.S. et al. Transesophageal echocardiographically facilitated early cardioversion from atrial fibrillation using short-term anticoagulation: final results of a prospective 4.5-year study // JACC. – 1995. – Vol. 25. – P. 1354–1361.

11. Mearns E., White C., Kohn C. et al. Quality of vitamin K antagonist control and outcomes in atrial fibrillation patients: a meta-analysis and meta-regression // Thromb. J. – 2014. – Vol. 12. – P. 14.

12. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr. – 2009. – Vol. 22 (2). – P. 107–133.

13. Puwanant S., Varr B.C., Shrestha K. et al. Role of the CHADS<sub>2</sub> Score in the Evaluation of Thromboembolic Risk in Patients With Atrial Fibrillation Undergoing Transesophageal Echocardiography Before Pulmonary Vein Isolation // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – Vol. 54 (22). – P. 2032–2039.

14. Roijer A., Eskilsson J., Olsson B. Transoesophageal echocar-

diography-guided cardioversion of atrial fibrillation or flutter // Eur. Heart J. – 2000. – Vol. 21 (10). – P. 837–847.

15. Stoddard M.F., Dawkins P.R., Prince C.R., Longaker R.A. Transesophageal echocardiographic guidance of cardioversion in patients with atrial fibrillation // Amer. Heart J. – 1995. – Vol. 129 (6). – P. 1204–1215.

16. 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.

17. Yarmohammadi H., Varr B.C., Puwanant S. et al. Role of CHADS<sub>2</sub> score in evaluation of thromboembolic risk and mortality in patients with atrial fibrillation undergoing direct current cardioversion (from the ACUTE Trial Substudy) // Amer. J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110 (2). – P. 222–226.

18. Zoppo F., Brandolino G., Berton A. et al. Predictors of left atrium appendage clot detection despite on-target warfarin prevention for atrial fibrillation // J. Interv. Cardiac. Electrophysiology. – 2012. – Vol. 35, Issue 2. – P. 151.

Поступила 16.02.2015 г.

## Предиктори виникнення тромбу та сладжу у хворих з неклапанною фібриляцією передсердь, зв'язок з попередньою антикоагулянтною терапією

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

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

**Мета роботи** – оцінити клінічні та ехокардіографічні предиктори виявлення тромбу і феномену спонтанного контрастування (ФСК) 4+ (сладжу) у вушку лівого передсердя (ВЛП) у хворих з фібриляцією передсердь (ФП), а також оцінити вплив попередньої і наступної антикоагулянтної або антитромбоцитарної терапії на їх виявлення і прогресування у хворих з неклапанною ФП.

**Матеріал і методи.** У проспективному обсерваційному дослідженні взяли участь 182 послідовних пацієнти з ФП неклапанною походження. ФСК 4+ виявлено у 13,2 % випадків, тромб у ВЛП – в 11 % випадків.

**Результати.** За результатами мультиваріантного аналізу сума балів за шкалою CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, Sm < 7 см/с і Em < 8 см/с були незалежними предикторами ознак тромбоутворення у хворих з ФП. Перед проведенням черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕХО) 48,6 % хворих не приймали жодних антикоагулянтів або ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Частота виявлення тромбів і ФСК 4+ у хворих, які не приймали нічого або АСК, становила відповідно 13,5 і 12,4 %, а в групі варфарину – відповідно 9,85 і 16,9 % і достовірно не відрізнялася між групами. При повторній ЧСЕХО виявлення тромбів зменшилося на 73,7 %, а ФСК 4+ – на 53,3 %.

**Висновки.** Шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc і показники тканинної доплерографії Sm < 7 см/с і Em < 8 см/с дозволяють прогнозувати наявність тромбу або сладжу у ВЛП. Унаслідок неможливості адекватного контролю ефективності варфарину застосування традиційного підходу підготовки до кардіоверсії є часто неефективним, тому перед виконанням кардіоверсії бажано проводити ЧСЕХО на тлі антикоагулянтів.

**Ключові слова:** фібриляція передсердь, сладж, тромб, антикоагулянти.

## Predictors of thrombus and sludge formation in patients with non-valvular atrial fibrillation, relation to anticoagulant pretreatment

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

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

**The aim** – to evaluate clinical and echocardiographic predictors of left atrial appendage sludge and/or thrombus in patients with non-valvular atrial fibrillation and to assess impact of prior and following anticoagulation on their prevalence and progression.

**Material and methods.** In prospective observational study we examined 182 patients with non-valvular atrial fibrillation. Atrial thrombi were detected in 11 % cases and left atrial appendage sludge – in 13.2 % cases.

**Results.** Multivariate regression analysis showed that CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score, Sm < 7 cm/s and Em < 8 cm/s, were independently associated with thrombi formation markers. Before inclusion in the study 48.6 % patients did not use antithrombotic therapy at all. In the group without anticoagulants atrial thrombi and sludge were detected in 13.5 % and 12.4 % patients respectively, the rate of detection atrial thrombi and sludge in the group of warfarin were 16.9 % and 9.85 % respectively. Under anticoagulation TEE detection of atrial thrombi was decreased by 73.7 % and sludge – by 53.3 %.

**Conclusions.** CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc score and echocardiographic parameters Sm < 7 cm/s and Em < 8 cm/s may be used for prognosis of atrial thrombi and sludge in patients with non-valvular atrial fibrillation. Due to inability to control international normalized ratio in therapeutic range conventional anticoagulation before cardioversion is often ineffective, and TEE with short-term warfarin pretreatment or novel oral anticoagulants is preferred before cardioversion.

**Key words:** atrial fibrillation, sludge, thrombi, anticoagulation.

УДК 616.12-008.313-085+612.173.1

# Зміни структури і функції міокарда в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь після кардіоверсії при тривалому спостереженні

Н.П. Левчук<sup>1</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup>, М.Р. Ікоркін<sup>1</sup>, О.С. Сичов<sup>1</sup><sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** персистентна фібриляція передсердь, кардіоверсія, серцева недостатність, структура і функція міокарда, трансторакальна і черезстравохідна ехокардіографія

Одним з найбільш суперечливих аспектів сучасної аритмології є визначення доцільності відновлення та збереження синусового ритму в пацієнтів з персистентною фібриляцією передсердь (ФП). У здійснених дотепер проспективних контрольованих дослідженнях не доведено відмінностей між стратегіями відновлення ритму та контролю частоти скорочень серця щодо впливу на перебіг і прогноз хвороби [5, 10, 17, 18]. Незважаючи на це, індивідуалізоване визначення стратегії лікування симптомної персистентної ФП у клінічній практиці виходить з пріоритетності кардіоверсії як базисної стратегії ведення хворих. Адже у здійснених нещодавно ретроспективних аналізах тривале збереження синусового ритму серця асоціювалося зі значущим поліпшенням прогнозу виживання пацієнтів з ФП [3, 9]. Зазначений аспект, а також прагнення покращити якість життя хворих з ФП визначають сучасну тенденцію щодо більш «агресивно» ведення пацієнтів зі стійкими епізодами ФП, зокрема тієї, яка супроводжується формуванням дилатації камер серця, дисфункції міокарда й ознак хронічної серцевої недостатності (СН) [15].

Існують серйозні підстави припускати, що тривале збереження синусового ритму дає змогу запобігти виникненню «тахікардіоміопатії» та формуванню СН [1, 11, 13]. З іншого боку, зво-

ротне ремоделювання камер серця може асоціюватися зі зменшенням імовірності рецидиву ФП [8, 12]. Безумовно, зміни розмірів камер серця, функції шлуночків, передсердь та їх додатків значною мірою залежать від перебігу ФП та утримання синусового ритму. Крім того, дотепер недостатньо вивчено динаміку показників функціонального стану вушка лівого передсердя (ВЛП), які оцінюють методом черезстравохідної ехокардіографії (ЧСЕКГ).

Мета роботи – порівняти динаміку показників структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з персистентною неклапанною фібриляцією передсердь протягом 18 місяців після кардіоверсії залежно від утримання синусового ритму.

## Матеріал і методи

У проспективне дослідження залучили 225 послідовно обстежених пацієнтів з персистентною формою неклапанної ФП (тривалість останнього епізоду більше 7 днів), відібраних для планового відновлення синусового ритму серця. Медіана (нижній – верхній квартилі) середньої тривалості останнього епізоду аритмії становила 7 (4–16) тижнів. Вік пацієнтів – 34–79 років, медіана віку – 54,6 року (квартилі 49,0–60,0). Серед обстежених було 178 чоловіків і 47 жінок.

Жарінов Олег Йосипович, д. мед. н., проф., зав. кафедри  
02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а  
Тел. +380 (44) 291-61-30. E-mail: oleg\_zharinov@hotmail.com

© Н.П. Левчук, О.Й. Жарінов, М.Р. Ікоркін, О.С. Сичов, 2015

У 192 (85,3 %) осіб діагностували різні форми ішемічної хвороби серця, у тому числі в 13 (5,8 %) – післяінфарктний кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба виявлена у 174 (77,3 %) пацієнтів, у тому числі I стадії – у 15 (6,7 %), II стадії – у 146 (64,9 %), III стадії – у 15 (6,7 %). У 81 (36,0 %) пацієнта ознак серцевої недостатності (СН) не було або стан відповідав I функціональному класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA), у 123 (54,7 %) – II ФК, у 21 (9,3 %) – III ФК. У 27 (12,0 %) хворих діагностували міокардіофіброз, у 23 (10,2 %) був цукровий діабет 2-го типу. Фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) в обстежених становила 52,9 (49,6–56,1) %.

У дослідження не залучали пацієнтів з тривалістю останнього епізоду ФП більше 12 міс, клапанними вадами серця, СН IIB або III стадій / IV ФК за класифікацією NYHA, ФВ ЛШ менше 40 %, неконтрольованим підвищенням артеріального тиску 3-го ступеня ( $\geq 180/110$  мм рт. ст.), перенесеним протягом останніх 3 міс гострим коронарним синдромом або гострим порушенням мозкового кровообігу, декомпенсованим гіпо- або гіпертиреозом (за результатами аналізів гормонів щитовидної залози), протипоказаннями або небажанням пацієнта щодо відновлення синусового ритму методами медикаментозної або електричної кардіоверсії.

Крім загальноклінічних даних, протокол первинного обстеження передбачав проведення трансторакальної і черезстравохідної ехокардіографії з метою детальної оцінки показників структурно-функціонального стану шлуночків і передсердь.

Трансторакальну ехокардіографію здійснювали за загальноприйнятим протоколом в M- і B-режимах на ультразвуковій системі HDI 5000 (Philips) широкосмуговим фазованим датчиком з частотою 2–4 МГц для заперечення клапанних вад серця, оцінки розмірів і функції передсердь, систолічної функції ЛШ і структурно-функціонального стану інших камер серця, а також функції клапанів серця. З лівого парастернального доступу по довгій осі в B- і M-режимах вимірювали розмір лівого передсердя (ЛП), товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ. З верхівкового доступу в чотирикамерній позиції визначали кінцевосистолічний і кінцеводіастолічний розміри ЛШ, ФВ ЛШ, а також ФВ ЛП і правого передсердя (ПП) за методом дисків (Сімпсона). З огляду на залежність

показників трансторакальної ехокардіографії від зросту і маси тіла, індекс об'єму ЛП і масу міокарда ЛШ коригували за площею поверхні тіла.

Методами імпульснохвильової і постійнохвильової доплерографії за стандартною методикою з верхівкового доступу вивчали показники гемодинаміки в легеневій артерії і на трикуспідальному клапані. Оцінювали час прискорення на клапані легеневої артерії і максимальний градієнт регургітації на трикуспідальному клапані для подальшого визначення максимального систолічного тиску в легеневій артерії.

Далі на тій самій ультразвуковій системі з верхньо-стравохідного, середньо-стравохідного і трансгастрального доступів виконували ЧСЕКГ мультиплановим трансезофагальним датчиком «МРТ7-4» з частотним діапазоном 4–7 МГц. При проведенні дослідження вивчали традиційні показники структурно-функціонального стану міокарда, стан клапанного апарату, наявність додаткових утворів у порожнинах серця, зокрема у ВЛП. У B-режимі у двох взаємно перпендикулярних зрізах (поперечному і повздовжньому) оцінювали структурно-анатомічні особливості ВЛП, наявність фіброзних змін його стінок, ФВ ВЛП за методом дисків (Сімпсона), ступінь вираження феномену спонтанного контрастування. Методом імпульснохвильової доплерографії з розміщенням контрольного об'єму в усті ВЛП оцінювали тип внутрішньопередсердної гемодинаміки. Крім того, розраховували швидкість вигнання і наповнення кров'ю ВЛП. З верхньо-стравохідного доступу з розташуванням контрольного об'єму в усті легеневих вен оцінювали швидкісні показники кровоплину в легеневих венах (S, D, індекс S/D).

На момент першого обстеження пацієнти отримували терапію антикоагулянтами (варфарином або еноксапарином). Крім того, за показаннями призначали для тривалого прийому препарати, які сповільнюють ритм шлуночків ( $\beta$ -адреноблокатори, дилтіазем, верапаміл), а також засоби лікування основної хвороби серця (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, діуретики, статини, тощо). Для відновлення синусового ритму індивідуалізовано застосовували аміодарон, пропafenон або їх комбінації з  $\beta$ -адреноблокаторами, згідно з чинними рекомендаціями щодо вибору та способу застосування цих препаратів [1, 6, 16]. У 128 (56,9 %) випадках з метою відновлення синусо-

Таблиця 1

Зміни функціонального класу за NYHA у пацієнтів з рецидивом ФП протягом 18 місяців і без рецидиву

Група	Вихідний ФК за NYHA	Кількість пацієнтів, n (%), при вихідному обстеженні	Кількість пацієнтів, n (%) <sup>1</sup> , наприкінці періоду спостереження з ФК за NYHA *			
			0	I	II	III
Без рецидиву ФП (n=125)	0	3 (2,4 %)	3 (100 %)	0	0	0
	I	51 (40,8 %)	0	51 (100 %)	0	0
	II	63 (50,4 %)	0	44 (69,8 %)	19 (30,2 %)	0
	III	8 (6,4 %)	0	8 (100 %)	0	0
Всього		125 (100 %)	3 (2,4 %)	103 (82,4 %)	19 (15,2 %)	0
Рецидив ФП (n=100)	0	1 (1,0 %)	0	0	1 (100 %)	0
	I	26 (26,0 %)	0	1 (3,8 %)	10 (38,5 %)	15 (57,7 %)
	II	60 (60,0 %)	0	1 (1,7 %)	15 (25,0 %)	44 (73,3 %)
	III	13 (13,0 %) <sup>o</sup>	0	0	0	13 (100 %)
Всього		100 (100 %)	0	2 (2,0 %)	26 (26,0 %)	72 (72,0 %)

**Примітка.** <sup>1</sup> Відсотки наведено від кількості пацієнтів у підгрупі з певним вихідним ФК за NYHA. Різниця показників достовірна: <sup>o</sup> – порівняно з відповідним показником у групі без рецидиву ФП ( $P < 0,01$ ); \* – при порівнянні динаміки за критерієм Манна – Уїтні ( $P < 0,001$ ).

вого ритму серця здійснено електричну кардіоверсію. Після цього всім пацієнтам рекомендували тривале застосування аміодарону (100–400 мг на добу) або пропafenону (300–600 мг на добу). Антиаритмічні засоби з або без  $\beta$ -адреноблокаторів обирали залежно від фонові хвороби серця, структурно-функціонального стану міокарда, а також попереднього досвіду лікування ФП. У підсумку, 164 (72,9 %) пацієнтам призначали аміодарон, 54 (24,0 %) – пропafenон, 41 (18,2 %) – етацизин і 152 (67,6 %) –  $\beta$ -адреноблокатори. У випадку виникнення рецидивів ФП або частої/групової передсердної екстрасистолії протягом періоду спостереження здійснювали індивідуалізовану корекцію призначеної антиаритмічної терапії, за необхідності – збільшення дози або заміну препарату.

Повторні огляди, які передбачали реєстрацію ЕКГ та ехокардіографічне дослідження, здійснювали кожні 6 міс. Через 18 міс після кардіоверсії синусовий ритм зберігався у 125 (55,6 %) пацієнтів. Наприкінці періоду спостереження у цих хворих оцінювали показники трансторакальної ехокардіографії. У 100 (44,4 %) осіб зареєстровано персистентну або постійну ФП, у тому числі в 47 – в термін через 6 міс, в 23 – через 12 міс, в 30 – через 18 міс після кардіоверсії. У випадку реєстрації рецидиву ФП у відповідні терміни здійснювали повторне трансторакальне ехокардіографічне дослідження і ЧСЕКГ. Тож дані повторної ЧСЕКГ отримано в пацієнтів з рецидивами ФП у терміни через 6, 12 або 18 міс після кардіоверсії.

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали з використанням стандартного пакета програм Statistica 5.0 (Statsoft, США). З огляду на те, що розподіл більшості параметричних характеристик не був нормальним (за даними перевірки нормальності за критерієм Шапіро – Вілкса), їх наводили у вигляді медіани (нижній – верхній квартилі), динаміку показників оцінювали за допомогою парного критерію Вілкоксона. Параметричні й рангові показники між групами порівнювали з використанням непараметричного критерію Манна – Уїтні.

## Результати та їх обговорення

Утримання синусового ритму при 18-місячному спостереженні асоціювалося з переходом більшості обстежених пацієнтів у легший ФК СН за NYHA. У підсумку, частка пацієнтів із СН II–III ФК зменшилася з 56,8 до 15,2 % (табл. 1). Водночас у пацієнтів з рецидивом ФП цей показник при вихідному і повторному дослідженнях становив відповідно 73 і 98 %. Отже, успішне збереження ритму поєднувалося зі значущим зменшенням клінічних виявів СН, порівняно з групою пацієнтів, у яких спостерігали рецидиви ФП. Отримані результати цілком узгоджуються з даними про переважне виникнення СН унаслідок ФП, а не навпаки [15]. Отже, відновлення та утримання синусового ритму в зазначеній категорії пацієнтів може супроводжуватися суттєвим та стійким зменшенням клінічних виявів СН.



Таблиця 2

Зміни показників структурно-функціонального стану міокарда, медіана (квартилі), у пацієнтів з рецидивом ФП при 18-місячному спостереженні і без рецидиву

Показник	Пацієнти без рецидиву ФП (n=125)		Пацієнти з рецидивом ФП (n=100)		P щодо відмінностей динаміки між групами
	Вихідне дослідження	Через 18 міс	Вихідне дослідження	Через 6–18 міс	
Діаметр ЛП, мм	43,1 (41,1–45,2)	38,3 (36,2–40,1)***	45,9 (44,6–47,7)°°	46,6 (45,3–48,2)***	<0,001
Ю ЛП, мл/м <sup>2</sup>	46,9 (43,2–51,6)	35,7 (31,8–39,3)***	54,9 (50,5–62,1)°°	54,0 (49,2–60,7)*	<0,001
Ю ПП, мл/м <sup>2</sup>	43,5 (38,9–47,6)	30,5 (28,2–33,8)***	47,4 (42,1–55,5)°°	50,8 (43,6–58,9)**	<0,001
ФВ ЛП, %	25,5 (21,9–31,4)	26,9 (22,7–31,9)	17,5 (14,6–20,8)°°	17,3 (14,7–22,0)	Не достовірно
КДО ЛШ, мл	138,9 (131,8–143,7)	128,4 (122,1–133,6)***	147,8 (141,9–155,9)°°	149,3 (145,0–157,5)**	<0,001
ФВ ЛШ, %	53,1 (49,6–56,0)	58,5 (53,8–62,0)***	48,2 (44,7–52,3)°°	48,4 (45,6–51,0)	<0,001
КДР ПШ, мм	29,7 (27,4–31,6)	25,3 (23,7–26,4)***	31,2 (29,5–33,5)°°	32,5 (30,2–34,5)***	<0,001
ІММ ЛШ, г/м <sup>2</sup>	104,7 (99,1–115,5)	101,7 (96,3–110,7)***	104,8 (98,2–116,1)	110,4 (101,1–118,9)***	<0,001
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	34,6 (29,2–44,3)	19,1 (14,9–23,3)***	37,7 (30,0–44,3)	33,1 (28,0–39,5)**	<0,001
ШВ ВЛП, см/с	29,4 (25,5–33,7)	–	25,3 (20,4–29,2)°°	22,4 (18,7–27,4)***	Не достовірно
ШН ВЛП, см/с	55,4 (48,2–64,2)	–	52,4 (40,1–61,5)°	45,8 (37,4–52,7)***	Не достовірно
Устя ВЛП, см	2,15 (1,98–2,31)	–	2,37 (2,12–2,67)°°	2,47 (2,27–2,76)***	Не достовірно
ФВ ВЛП, %	36,0 (31,5–43,1)	–	23,7 (19,7–28,6)°°	20,6 (18,1–24,3)***	Не достовірно
S/D, ум. од.	0,73 (0,55–0,85)	–	0,7 (0,51–0,84)	0,65 (0,5–0,8)*	Не достовірно

**Примітка.** Різниця показників достовірна порівняно з вихідним показником у групі без рецидиву ФП: ° P<0,05, °° P<0,001; порівняно з вихідним показником усередині групи: \* P<0,05; \*\* P<0,01; \*\*\* P<0,001. ЛА – легенева артерія; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КДР – кінцеводіастолічний розмір; ІММ – індекс маси міокарда; Ю – індекс об'єму; ШВ – швидкість вигнання; ШН – швидкість наповнення; S/D – співвідношення максимальних амплітуд хвиль кровотоку в легневих венах.

Тривале збереження синусового ритму поєднувалося також зі значущим поліпшенням структурно-функціонального стану міокарда, оціненого за методом трансторакальної ехокардіографії. Зокрема в пацієнтів без рецидиву ФП спостерігали зменшення розмірів обох передсердь і шлуночків та нормалізацію показника ФВ ЛШ (табл. 2). Водночас у групі пацієнтів з рецидивом ФП відзначено збільшення розмірів лівих камер серця. У підсумку виявлено значущі відмінності динаміки більшості вивчених ехокардіографічних показників, які свідчили про сприятливі наслідки збереження синусового ритму. Наголосимо також, що рецидив ФП асоціювався з погіршенням стану ВЛП за показниками ЧСЕКГ.

Порівняно зі збереженням синусового ритму, виникнення рецидиву ФП призводило до значущих змін ступеня вираження регургітації на мітральному і трикуспідальному клапанах. При

вихідному дослідженні мітральну регургітацію (МР) 2-го або 3-го ступеня виявлена в порівнюваних групах відповідно у 70,4 і 80 % пацієнтів (табл. 3). При цьому наприкінці періоду спостереження цей показник зменшився до 39,2 % (усі – з МР 2-го ступеня) у групі пацієнтів зі збереженим синусовим ритмом і становив 75 % у пацієнтів з рецидивом ФП. Очевидно, відсутність збільшення ступеня вираження МР у випадку рецидиву ФП частково була зумовлена впливом застосованих медикаментозних засобів. Подібні результати отримано щодо динаміки ступеня вираження регургітації на трикуспідальному клапані (табл. 4).

У дослідженні ставили за мету оцінити зміни структурно-функціонального стану міокарда в пацієнтів з ФП після кардіоверсії залежно від збереження синусового ритму при тривалому спостереженні. Всі пацієнти не мали протипоказань до проведення

Таблиця 3

Зміни ступеня вираження мітральної регургітації у пацієнтів з рецидивом ФП протягом 18 місяців і без рецидиву

Група	Вихідний ступінь МР	Кількість пацієнтів, n (%), при вихідному обстеженні	Кількість пацієнтів, n (%) <sup>1</sup> , наприкінці періоду спостереження зі ступенем МР *			
			0	1-й	2-й	3-й
Без рецидиву ФП	1-й	37 (29,6 %)	8 (21,6 %)	15 (40,6 %)	14 (37,8 %)	0
	2-й	79 (63,2 %)	9 (11,4 %)	37 (46,8 %)	33 (41,8 %)	0
	3-й	9 (7,2 %)	1 (11,1 %)	6 (66,7 %)	2 (22,2 %)	0
Всього		125 (100 %)	18 (14,4 %)	58 (46,4 %)	49 (39,2 %)	0
Рецидив ФП	1-й	20 (20,0 %)	0	6 (30,0 %)	11 (55,0 %)	3 (15,0 %)
	2-й	67 (67,0 %)	0	17 (25,4 %)	45 (67,2 %)	5 (7,5 %)
	3-й	13 (13,0 %)°	0	2 (15,4 %)	7 (53,8 %)	4 (30,8 %)
Всього		100 (100 %)	0	25 (25,0 %)	63 (63,0 %)	12 (12,0 %)

**Примітка.** <sup>1</sup> Відсотки наведено від кількості пацієнтів у підгрупі з певним вихідним ступенем МР. Різниця показників достовір- на: ° – порівняно з відповідним показником у групі без рецидиву ФП ( $P < 0,05$ ); \* – при порівнянні динаміки за критерієм Манна – Уїтні ( $P < 0,001$ ).

Таблиця 4

Зміни ступеня вираження трикуспідальної регургітації у пацієнтів з рецидивом ФП протягом 18 місяців і без рецидиву

Група	Вихідний ступінь ТР	Кількість пацієнтів, n (%), при вихідному обстеженні	Кількість пацієнтів, n (%) <sup>1</sup> , наприкінці періоду спостереження зі ступенем ТР *			
			0	1-й	2-й	3-й
Без рецидиву ФП	1-й	30 (24,0 %)	8 (26,7 %)	8 (26,7 %)	14 (46,6 %)	0
	2-й	83 (66,4 %)	13 (15,7 %)	44 (53,0 %)	26 (31,3 %)	0
	3-й	12 (9,6 %)	1 (8,3 %)	5 (41,7 %)	6 (50,0 %)	0
Всього		125 (100 %)	22 (17,6 %)	57 (45,6 %)	46 (36,8 %)	0
Рецидив ФП	1-й	17 (17,0 %)	0	8 (47,1 %)	9 (52,9 %)	0
	2-й	64 (64,0 %)	0	7 (10,9 %)	41 (64,1 %)	16 (25,0 %)
	3-й	19 (19,0 %)°	0	0	16 (84,2 %)	3 (15,8 %)
Всього		100 (100 %)	0	15 (15,0 %)	66 (66,0 %)	19 (19,0 %)

**Примітка.** <sup>1</sup> Відсотки наведено від кількості пацієнтів у підгрупі з певним вихідним ступенем ТР. Різниця показників достовір- на: ° – порівняно з відповідним показником у групі без рецидиву ФП ( $P < 0,05$ ); \* – при порівнянні динаміки за критерієм Манна – Уїтні ( $P < 0,001$ ). ТР – трикуспідальна регургітація.

кардіоверсії, і тому було обрано однакову стратегію відновлення та збереження синусового ритму. І лише на підставі даних ЕКГ через 18 міс було сформовано клінічні групи пацієнтів з рецидивом ФП і без рецидиву. Наголосимо, що у порівнюваних групах ретроспективно виявили значущі відмінності структурно-функціонального стану міокарда при вихідному обстеженні, які можна розглядати як предиктори рецидиву ФП. Але навіть за цих обставин вдалося встановити різноспрямовані зміни динаміки вивчених показників залежно від утримання синусового ритму.

Отримані дані є переконливим аргументом на користь стратегії контролю ритму серця як шляху профілактики виникнення і прогресування СН. Вони узгоджуються з результатами оглядового дослідження RealiseAF, в якому частка

пацієнтів із СН послідовно збільшувалася від першого епізоду до пароксизмальної, персистентної і постійної ФП [14]. Успішне збереження синусового ритму асоціювалося зі сприятливою динамікою розмірів і функціонального стану передсердь і шлуночків, зменшенням ступеня вираження регургітації на мітральному і трикуспідальному клапанах та, врешті-решт, поліпшенням ФК СН. Але на особливу увагу заслуговують дані повторної ЧСЕКГ, які свідчать про погіршення функціонального стану ВЛП та підвищення тиску в легеневих венах у випадку рецидиву ФП. З огляду на це доречно згадати нещодавно опубліковані дані субаналізу дослідження ENGAGE AF-TIMI 48, у якому оцінка функції ЛП мала незалежне значення для прогнозування перебігу ФП і визначення ризику виникнення інсульту [4].

Результати дослідження характеризуються певними обмеженнями. Насамперед, варто звернути увагу на вихідні відмінності між порівнюваними групами, які могли вплинути на індивідуалізовану стратегію лікування пацієнтів у випадку виникнення рецидивів ФП при динамічному спостереженні. Крім того, дослідження не аналізувало вплив застосованого фонового й антиаритмічного лікування на оцінювані показники. Незважаючи на це, відмінності ехокардіографічних показників залежно від збереження синусового ритму при тривалому спостереженні виявилися високо значущими. Їх можна розглядати як свідчення переваг персоналізованої (з урахуванням даних трансторакального і черезстравохідного ехокардіографічного дослідження) стратегії ведення хворих з персистентною ФП і утримання ритму серця, можливо, з використанням катетерних втручань [7].

Таким чином, тривале збереження синусового ритму після кардіоверсії в пацієнтів з ФП асоціювалося зі значущим поліпшенням показників структурно-функціонального стану передсердь і шлуночків серця та зменшенням клінічних виявів СН. Отримані дані свідчать на користь стратегії відновлення та утримання ритму як ефективного шляху профілактики «тахікардіоміопатії» у пацієнтів із симптомною персистентною ФП.

## Література

1. Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– К.: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.
2. Сичов О.С., Коваленко В.М., Дзяк Г.В. та ін. Діагностика та лікування фібриляції передсердь. Рекомендації робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України // Аритмологія.– 2012.– № 1.– P. 5–88.
3. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109.– P. 1509–1513.
4. Gupta D.K., Shah A.M., Giugliano R.P. et al. Left atrial structure and function in atrial fibrillation: ENGAGE AF-TIMI 48 // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1457–1465.
5. Hohnloser S.H., Kuck K.H., Lillienthal J. Rhythm or rate control in atrial fibrillation – Pharmacologic Intervention in Atrial Fibrillation (PIAF): randomised trial // *Lancet*.– 2000.– Vol. 356.– P. 1789–1794.
6. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary // *JACC*.– 2014: DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021
7. Kirchhof P., Breithardt G., Aliot E. Personalized management of atrial fibrillation: Proceedings from the fourth Atrial Fibrillation competence NETWORK/European Heart Rhythm Association consensus conference // *Europace*.– 2013.– Vol. 15.– P. 1540–1556.
8. Olshansky B., Heller E.N., Mitchell L.B. et al. Are transthoracic echocardiographic parameters associated with atrial fibrillation recurrence or stroke? Results from the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45 (12).– P. 2026–2033.
9. Pedersen O.D., Brendorp B., Køber L., Tor-Pedersen C. Prevalence, prognostic significance, and treatment of atrial fibrillation in congestive heart failure with particular reference to the DIAMOND-CHF Study // *Congest. Heart Fail.*– 2004.– Vol. 9.– P. 333–340.
10. Roy D., Talajic M., Nattel S. et al., for the Atrial fibrillation and congestive heart failure investigators // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 2667–2677.
11. Sanfilippo A.J., Abascal V.M., Sheehan M. et al. Atrial enlargement as a consequence of atrial fibrillation. A prospective echocardiographic study // *Circulation*.– 1990.– Vol. 82 (3).– P. 792–797.
12. Shaikh A.Y., Maan A., Khan U.A. et al. Speckle echocardiographic left atrial strain and stiffness index as predictors of maintenance of sinus rhythm after cardioversion for atrial fibrillation // *Cardiovasc. Ultrasound*.– 2012.– Vol. 10.
13. Shelton R.J., Clark A.L., Goode K. et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFÉ-II Study) // *Heart*.– 2009.– Vol. 95.– P. 924–930.
14. Silva-Cardoso J., Zharinov O.J., Ponikowski P. et al., on behalf of the RealiseAF Investigators. Heart failure in patients with atrial fibrillation is associated with a high symptom and hospitalization burden: the RealiseAF Survey // *Clinical. Cardiology*.– 2013.– Vol. 36 (12).– P. 766–774.
15. Smit M.D., Moes M.L., Maass A.H. et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first // *Eur. J. Heart Fail.*– 2012.– Vol. 14.– P. 1030–1040.
16. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology. Guidelines for the management of atrial fibrillation // *Europ. Heart. J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.
17. Van Gelder I.C., Hagens V.E., Bosker H.A. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with recurrent persistent atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1834–1840.
18. Wyse D.G., Waldo A.L., Di Marco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347.– P. 1825–1833.

Надійшла 18.03.2015 р.

## Изменения структуры и функции миокарда у пациентов с персистирующей фибрилляцией предсердий после кардиоверсии при длительном наблюдении

Н.П. Левчук<sup>1</sup>, О.И. Жаринов<sup>2</sup>, М.Р. Икоркин<sup>1</sup>, О.С. Сычев<sup>1</sup>

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

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

**Цель работы** – сравнить динамику показателей структурно-функционального состояния миокарда у пациентов с персистирующей неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) в течение 18 мес после кардиоверсии в зависимости от удержания синусового ритма.

**Материал и методы.** В проспективное наблюдение включили 225 последовательно обследованных пациентов, отобранных для планового восстановления синусового ритма сердца. Кроме общеклинических данных, протокол обследования включал трансторакальную и чреспищеводную эхокардиографию с целью детальной оценки показателей структурно-функционального состояния желудочков и предсердий.

**Результаты.** Через 18 мес после кардиоверсии синусовый ритм удерживался у 125 (55,6 %) пациентов. У 100 (44,4 %) пациентов зарегистрирована персистирующая или постоянная ФП, в том числе у 47 – в срок через 6 мес, у 23 – через 12, у 30 – через 18 мес после кардиоверсии. Удержание синусового ритма при 18-месячном наблюдении ассоциировалось с переходом большинства обследованных пациентов в более легкий функциональный класс сердечной недостаточности по NYHA, а также значимым улучшением показателей структурно-функционального состояния миокарда, уменьшением выраженности митральной и трикуспидальной регургитации. Рецидив ФП ассоциировался с ухудшением состояния ушка левого предсердия.

**Выводы.** Полученные данные свидетельствуют в пользу стратегии восстановления и удержания ритма как эффективного пути профилактики «тахикардиомиопатии» у пациентов с симптомной персистирующей ФП.

**Ключевые слова:** персистирующая фибрилляция предсердий, кардиоверсия, сердечная недостаточность, структура и функция миокарда, трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография.

## Changes of the myocardial structure and function in patients with persistent atrial fibrillation after cardioversion at long-term follow-up

N.P. Levchuk<sup>1</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>, M.R. Ikorkin<sup>1</sup>, O.S. Sychov<sup>1</sup>

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

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

**The aim** – to compare dynamics of the myocardial structure and function parameters in patients with persistent non-valvular atrial fibrillation (AF) during 18 months after cardioversion depending on sinus rhythm maintenance.

**Material and methods.** The prospective follow-up included 225 consecutive patients selected for planned cardioversion. Apart from general clinical data, the protocol included transthoracic and transesophageal echocardiography for detailed evaluation of structure and function of atrial and ventricles.

**Results.** Sinus rhythm was maintained in 125 (55.6 %) patients at 18-months follow-up. Persistent or permanent AF was registered in 100 patients (44.4 %), including 47 – after 6 months, in 23 – after 12, in 30 – after 18 months follow-up. Maintenance of sinus rhythm at 18-months follow-up was associated with transition of the majority patients to better functional class NYHA, significant improvement of the myocardial structure and function parameters, decrease of mitral and tricuspidal regurgitation. AF recurrence was associated with decrease of the left atrial appendage function.

**Conclusions.** These data show that strategy of cardioversion and rhythm maintenance is an effective way to prevent «tachycardiomyopathy» in patients with symptomatic persistent AF.

**Key words:** persistent atrial fibrillation, cardioversion, heart failure, myocardial structure and function, transthoracic and transesophageal echocardiography.

УДК 616.126.42+616.124.2

# Продольное сегментарное смещение стенок левого желудочка у больных с недостаточностью митрального клапана

Е.М. Трембовецкая

---

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

---

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** недостаточность митрального клапана, эхокардиография, продольное смещение

Недостаточность митрального клапана (НМК) – это порок сердца, при котором возникает обратное движение крови из левого желудочка (ЛЖ) в левое предсердие (ЛП) во время сокращения желудочков сердца вследствие неполного смыкания его створок. Он занимает первое место в структуре всех приобретенных клапанных пороков в общей популяции и выявляется у половины больных с пороками сердца. НМК может развиваться вследствие разрывов сосочковых мышц и сухожильных хорд, отрыва створок митрального клапана при остром инфаркте миокарда, тупой травме сердца, инфекционном эндокардите, ревматизме. Вследствие отсутствия фазы полного закрытия митрального клапана часть крови на протяжении сердечного цикла перемещается из ЛП в ЛЖ и обратно, обуславливая объемную перегрузку левых отделов. Благодаря гипертрофии этих отделов выброс в аорту остается нормальным до развития левожелудочковой недостаточности. Увеличение левых отделов сердца способствует растяжению клапанного кольца и некоторому дальнейшему прогрессированию НМК независимо от рецидивов основной болезни. На поздних стадиях повышается давление в ЛП, что приводит к переполнению легочных вен и рефлекторно – к гипертензии в системе легочной артерии [3, 4, 10].

НМК приводит к ремоделированию сердца, проявлениями которого являются дилатация

и гипертрофия ЛЖ. Несмотря на выраженную дилатацию и гипертрофию при данной патологии, ЛЖ обеспечивает нормальный сердечный выброс, поддерживает уровень артериального давления, и за счет этого порок длительное время протекает бессимптомно [5, 6, 9]. Однако до сих пор не известно, за счет каких механизмов это происходит.

Продольная систолическая функция миокарда является важным компонентом состояния ЛЖ и необходимым объективным показателем ранней диагностики поражения миокарда. При этом оценка продольной систолической функции ЛЖ более информативна и чувствительна, чем определение фракции выброса (ФВ). В свою очередь, продольная функция ЛЖ оценивается показателями продольного сегментарного смещения стенок ЛЖ. Ультразвуковая технология спекл-трекинг на основе двухмерной эхокардиографии дает уникальную возможность качественно и количественно изучить посегментарно все аспекты движения миокарда по ходу ультразвукового луча, в частности продольное сегментарное смещение его стенок [1, 2, 7]. Данная методика дала возможность проанализировать продольное движение миокарда при НМК, как возможный компенсаторный фактор в сохранении нормального сердечного выброса длительное время при данной патологии.

Цель работы – изучить особенности продольного сегментарного смещения стенок лево-

го желудочка у больных с недостаточностью митрального клапана.

## Материал и методы

Обследованы 54 пациента с НМК (39 мужчин и 15 женщин в возрасте в среднем  $(52,4 \pm 8,7)$  года). В группу сравнения вошли 35 пациентов с нормальной структурой сердца (20 мужчин и 15 женщин в возрасте в среднем  $(38,7 \pm 9,4)$  года).

Для диагностики НМК, а также для определения ее степени, выраженности дилатации и оценки функционального состояния миокарда использовали метод комплексной эхокардиографии [8]. Метод включал одно- и двухмерную эхокардиографию, непрерывную и импульсную доплерэхокардиографию, цветное доплеровское картирование и векторэхокардиографию. Исследование выполняли на ультразвуковом аппарате экспертного класса Vivid E9 (General Electric, США) с использованием секторных датчиков с переменной частотой 1,5–5,0 МГц. Все датчики независимо от частоты сканирования имели совместимые режимы одномерной и двухмерной эхокардиографии, а также режимы импульсной и непрерывной доплерэхокардиографии и цветного доплеровского картирования. При одномерной эхокардиографии определяли объемы и ФВ ЛЖ по формуле L. Teichholz и соавторов [8]. Объемы ЛЖ приведены на единицу поверхности тела и представлены в виде индексов: конечнодиастолического (КДИ), конечносистолического (КСИ), ударного (УИ). Дополнительно при цветном доплеровском картировании оценивали наличие и степень НМК и недостаточности трикуспидального клапана (НТК) и выражали их полуколичественно от 1+ до 4+ [8]. При непрерывной доплерэхокардиографии по спектру НТК рассчитывали давление в легочной артерии (ЛА) и определяли степень легочной гипертензии (ЛГ).

Особое внимание уделено совершенно новой ультразвуковой технологии векторэхокардиографии – спекл-трекинг. Ее принцип заключается в том, что двухмерное изображение миокарда сердца автоматически разделяется на маленькие сегменты (по типу мозаики), перемещение которых прослеживается на протяжении сердечного цикла [1, 2, 7]. Для исследования кардиодинамики и удобства оценки функции каждого сегмента ЛЖ использовали схему сегментарного деления ЛЖ, предложен-

Таблица 1  
Эхокардиографические данные в норме и у больных с НМК ( $M \pm m$ )

Показатель	Норма (n=35)	НМК (n=54)
КДИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	68,8±6,7	115,3±21,4*
КСИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	20,7±2,9	43,1±9,7*
УИ ЛЖ, мл/м <sup>2</sup>	48,1±3,2	72,2±12,9*
ФВ ЛЖ, %	67,0±4,3	63,1±3,6
Степень НМК	0,3±0,1	2,7±0,4*
Степень НТК	0,4±0,1	0,9±0,2
Давление в ЛА, мм рт. ст.	27,7±1,5	47,9±9,2*

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

ную Американской ассоциацией эхокардиографии [7].

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

Стандартные показатели эхокардиографии представлены в табл. 1.

У пациентов с НМК объемы ЛЖ, а именно КДИ, КСИ и УИ, были достоверно больше нормы, при этом ФВ была нормальной. Степень НМК достигала выраженной и была в пределах 2,7+, а степень ЛГ была умеренной (см. табл. 1). Ни у кого из пациентов данной группы не выявлено выраженных признаков сердечной недостаточности и поражения венечных артерий.

Значения максимального продольного смещения всех сегментов и стенок миокарда ЛЖ в целом в трех стандартных продольных апикальных (четырёх-, трёх-, двухкамерных) срезах представлены в суммарной табл. 2.

В систолу векторы продольного смещения сегментов ЛЖ в норме и при НМК всегда имеют позитивные значения, то есть, направлены в сторону верхушки ЛЖ. Амплитуда продольного смещения миокарда ЛЖ в норме и при НМК во всех стенках всегда была максимальной на уровне базальных сегментов и, постепенно умень-

Таблиця 2  
Показатели максимального продольного смещения миокарда ЛЖ в продольных срезах в норме и при НМК

Срез	Стенка	Сегмент	Норма (n=35)	НМК (n=54)
4С	Нижне-перегородочная	Базальный	18,4±1,8	21,3±4,2
		Средний	11,7±1,5	15,0±3,5
		Верхушечный	3,2±0,9	5,5±2,0
	Боковая	Верхушечный	4,8±2,3	5,0±1,9
		Средний	11,9±2,7	13,3±2,7
		Базальный	19,0±3,2	20,9±3,4
3С	Передне-перегородочная	Базальный	18,7±1,3	17,6±3,0
		Средний	10,2±0,7	11,7±2,8
		Верхушечный	3,8±1,1	3,9±2,2
	Задняя	Верхушечный	3,6±0,7	4,8±1,7
		Средний	10,9±1,1	13,4±2,8
		Базальный	17,3±1,4	21,2±3,5
2С	Передняя	Базальный	17,0±2,4	20,3±3,1
		Средний	10,4±2,6	13,1±2,4
		Верхушечный	3,4±1,8	5,0±2,1
	Нижняя	Верхушечный	3,2±1,1	5,5±1,8
		Средний	10,2±1,8	15,8±3,0
		Базальный	18,2±1,9	23,9±3,8

шаясь, становилась минимальной в области верхушки (см. табл. 2).

При анализе показателей продольного смещения миокарда ЛЖ при НМК по сравнению с нормой отмечено, что у больных с НМК смещение базальных, средних и апикальных отделов всех стенок практически не отличается от нормы (см. табл. 2). Однако наблюдали тенденцию к увеличению амплитуды продольного смещения базальных сегментов в ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенках по сравнению с нормой. А именно: ниже-перегородочный, задний, передний и нижний сегменты смещались в продольном направлении с большей амплитудой, чем те же сегменты в норме (см. табл. 2).

Возможно, именно это начальное, хотя и не достоверное, но все-таки увеличение амплитуды движения базальных отделов ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенок ЛЖ у больных с НМК является компенсаторным фактором в сохранении нормального сердечного выброса длительное время при данной патологии. В связи с этим раннее выявление изменений механических показателей функции ЛЖ может играть очень важную роль в определении сроков оперативного вмешательства у больных с НМК.

## Выводы

1. У больных с недостаточностью митрального клапана отмечается повышение конечно-диастолического, конечно-систолического и ударного индексов левого желудочка при сохранении показателей фракции выброса.

2. При недостаточности митрального клапана направление продольного систолического смещения стенок левого желудочка не отличается от такового в норме. В процессе сокращения сердца как в норме, так и при недостаточности митрального клапана максимальные значения продольного смещения зарегистрированы для базальных отделов левого желудочка, при этом верхушка сердца остается практически неподвижной.

3. При недостаточности митрального клапана показатели смещения базальных, средних и апикальных отделов всех стенок левого желудочка достоверно не отличаются от нормы. Однако смещение базальных сегментов ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенок имели тенденцию к увеличению по сравнению с нормой.

4. Увеличение амплитуды движения базальных отделов ниже-перегородочной, задней, передней и нижней стенок левого желудочка у больных с недостаточностью митрального клапана является компенсаторным фактором в сохранении нормального сердечного выброса длительное время, а также играет важную роль в определении сроков оперативного вмешательства у данных больных.

## 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 атриоventрикулярных клапанов // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2002. – № 4. – С. 112–118.
- Амосова Е.Н. Кардиомиопатии. – К.: Книга плюс, 1999. – 187 с.
- Амосова Е.Н. Клиническая кардиология. – Т. I. – К.: Здоровье, 1997. – 704 с.
- Морман Д., Хеллер Л. Физиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Р.В. Болдырева. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
- Патофизиология сердечно-сосудистой системы / Под ред. Л. Лили; пер. с англ. – 3-е изд. – М.: Бином. Лаборатория знаний, 2010. – 672 с.
- Blessberger H., Binder T. Non-invasive imaging: Two dimensional speckle tracking echocardiography: basic principles // Heart. – 2010. – Vol. 96, № 9. – P. 716–722.

8. Feigenbaum H. Echocardiography.– 6th ed.– Philadelphia, 2005.  
9. Otto C., Salerno C. Timing of surgery in asymptomatic mitral regurgitation // New Engl. J. Med.– 2005.– Vol. 352.– P. 928–929.  
10. Rahimtoola S.H. Valvular heart disease / Cardiac surgery // J. Am. Coll. Cardiol.– 2005.– Vol. 45 (Suppl. B).– P. 20–23.

Поступила 12.03.2015 г.

## Повздожнє сегментарне зміщення стінок лівого шлуночка у хворих з недостатністю мітрального клапана

О.М. Трембовецька

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

**Мета роботи** – вивчити особливості повздожнього сегментарного зміщення стінок лівого шлуночка (ЛШ) у хворих з недостатністю мітрального клапана (НМК).

**Матеріал і методи.** Для діагностики НМК, а також для визначення її ступеня й оцінки функціонального стану міокарда використовували метод комплексної ехокардіографії (одно- і двомірну ехокардіографію, безперервну й імпульсну доплерехокардіографію, кольорове доплерівське картування, спекл-трекінг ехокардіографію). Обстежено 54 пацієнтів з НМК. До групи порівняння увійшли 35 осіб з нормальною структурою серця.

**Результати.** У хворих з НМК об'єми ЛШ достовірно перевищували норму, при цьому фракція викиду була нормальною. Ступінь НМК був вираженим (у межах 2,7+), а ступінь легеневої гіпертензії – помірним (тиск у легеневій артерії (47,9±9,2) мм рт. ст.). У пацієнтів не виявлено виражених ознак серцевої недостатності й ураження вінцевих артерій. У хворих з НМК зміщення базальних, середніх і апікальних відділів усіх стінок достовірно не відрізнялося від норми, проте спостерігали тенденцію до збільшення амплітуди повздожнього зміщення базальних сегментів у нижньо-перегородковій, задній, передній і нижній стінках порівняно з нормою.

**Висновки.** Збільшення амплітуди руху базальних відділів нижньо-перегородкової, задньої, передньої і нижньої стінок ЛШ у хворих з НМК є компенсаторним чинником збереження нормального серцевого викиду тривалий час, а також відіграє важливу роль у визначенні термінів оперативного втручання у цих хворих.

**Ключові слова:** недостатність мітрального клапана, ехокардіографія, повздожнє зміщення.

## Longitudinal segmental displacement of left ventricular walls in patients with mitral insufficiency

О.М. Trembovetska

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

**The aim** – to study the features of longitudinal segmental displacement of left ventricular walls in patients with mitral insufficiency.

**Material and methods.** Echocardiography has been used to diagnose mitral insufficiency, as well as to determine its severity, intensity of dilatation and evaluation of functional condition of myocardium. It included M- and B-mode echocardiography, continuous and impulse Doppler, color Doppler mapping. Special attention has been given to novel technology of speckle-tracking, based on two-dimensional echocardiography. 54 patients with mitral insufficiency have been involved into the study. 35 patients with normal heart have been assigned to the control group.

**Results.** Left ventricular volumes were significantly higher in group of patients with mitral insufficiency; at the same time the ejection fraction was normal. The degree of mitral insufficiency reached severe grade, whereas pulmonary hypertension was moderate. No apparent signs of heart failure and coronary arteries involvement were noted. Displacement of basal, middle and apical parts of all walls didn't differ from the control group. However, the tendency to increase in longitudinal displacement of basal segments in the inferoseptal, posterior, anterior and inferior walls has been noted.

**Conclusions.** In mitral insufficiency the indices of displacement of basal, middle and apical portions of left ventricular walls were not changed. However, displacement of basal segments of the inferoseptal, posterior, anterior and inferior walls were tending to increase, compared to normal heart.

**Key words:** mitral insufficiency, echocardiography, longitudinal displacement.



УДК 616.127-005.4-085

## Якість життя пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця: місце ранолазину

О.А. Єпанчинцева<sup>1, 2</sup>, О.П. Надорак<sup>1</sup>, Ю.А. Борхаленко<sup>1</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup><sup>1</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ<sup>2</sup> Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** стабільна ішемічна хвороба серця, якість життя, ранолазин

У сучасному світі на ішемічну хворобу серця (ІХС) припадає більше половини випадків смерті від серцево-судинних причин [12]. Госпіталізації з приводу гострих коронарних синдромів, серцевої недостатності й аритмій серця у пацієнтів з ІХС зумовлюють значні витрати системи охорони здоров'я. Водночас у випадку стабільних форм ІХС одна з найважливіших проблем – зниження асоційованої зі станом здоров'я якості життя (ЯЖ) хворих. Частота нападів стенокардії є ключовим, незалежним від супутніх хвороб і синдромів, чинником погіршення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС. Стенокардія напруження впливає на фізичну працездатність, можливість самообслуговування, загальний психоемоційний стан, інші аспекти ЯЖ. Тому здатність запобігати виникненню ангінозних нападів, а отже, поліпшувати ЯЖ пацієнтів зі стабільною ІХС – це основний критерій ефективності сучасних медикаментозних засобів і реваскуляризації міокарда [4, 15, 21].

### Методи оцінки якості життя

Стабільна стенокардія напруження – найбільш вагомий чинник погіршення ЯЖ у пацієнтів з ІХС. За даними Центру з контролю і профілактики захворювань у США, у 2011 р. стенокардію мали близько 7,8 млн осіб віком понад 20 років. Щороку стабільну ІХС діагностують у більш ніж 500 000 американців віком понад 45 років [12]. Одним із методів оцінки ступеня тяжкості стенокардії, впливу стенокардії на функціональний стан пацієнтів з ІХС є анкети-опитувальники, що

дозволяють оцінювати ЯЖ та ефективність лікування хворих.

Стандартні анкети-опитувальники, такі як «Коротка форма 36» (SF-36), забезпечують загальну оцінку основних аспектів ЯЖ. Для специфічної оцінки ЯЖ у пацієнтів з ІХС у клінічних дослідженнях використовували «Сіетлівський опитувальник щодо стенокардії» (SAQ), опитувальник MacNew щодо асоційованої зі станом здоров'я ЯЖ при хворобі серця MacNew Heart Disease Health-Related QoL, індекс ЯЖ за шкалою Ferrans і Powers Ferrans and Powers QoL Index, індекс фізичної активності університету Дюка (DASI), а також опитувальник щодо хронічної стенокардії «Speak From The Heart» [7, 23]. Більшість з наведених інструментів переважно відповідають потребам клінічних випробувань, але не повсякденної практики.

Безумовно, динаміка ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС на тлі лікування найбільше залежить від частоти нападів стенокардії та ступеня вираження зумовлених нею обмежень працездатності [7, 17, 22, 23]. Стенокардія напруження може призводити до зниження рівня фізичної активності та здатності виконувати повсякденні навантаження, що своєю чергою спричиняє зміни способу життя та погіршення суб'єктивного сприйняття ЯЖ. У пацієнтів зі стабільною стенокардією погіршуються різні аспекти ЯЖ: функціональний статус, загальний стан здоров'я, життєздатність [23].

У дослідженні, здійсненому в Китаї, взяли участь 471 пацієнт зі стабільною стенокардією та

567 – без стенокардії. ЯЖ оцінювали за допомогою опитувальників SAQ і SF-6D (коротка форма SF-36). Крім того, використовували опитувальник EuroQol-5D, розроблений Європейською групою дослідження ЯЖ (EuroQol Group), що поєднує фізичні та психоемоційні показники ЯЖ. Перша частина опитувальника містить 5 компонентів, пов'язаних з такими аспектами життя: рухливість, самообслуговування, активність у повсякденному житті, біль / дискомфорт і занепокоєння / депресія. Друга частина опитувальника представлена візуальною аналоговою шкалою (EQ VAS), на якій хворим пропонується оцінити стан здоров'я в цей час від 0 до 100 балів і написати зазначений цифровий результат у спеціально виділеному квадраті. Пацієнти зі стабільною стенокардією характеризувалися старшим віком, нижчим рівнем освіти та доходів, наявністю частих загострень хронічних хвороб, нерідко – надлишковою масою тіла. Гірші показники ЯЖ у пацієнтів зі стенокардією визначалися обмеженням фізичної активності, функціональним класом стенокардії і поліпшувалися при регулярному виконанні фізичних вправ та у випадку нормалізації сну [33]. Важливим фактором оцінювання ЯЖ пацієнтів з ІХС були також супутні хвороби, зокрема цукровий діабет.

Ще одним чинником, який може впливати на ЯЖ пацієнтів з ІХС, є застосована медикаментозна терапія. Безумовно, завдяки ефекту профілактики нападів стенокардії антиангінальна терапія здатна загалом сприятливо модифікувати ЯЖ хворих. Водночас, окремі аспекти ЯЖ можуть погіршуватися з огляду на незручності, зумовлені одночасним застосуванням багатьох препаратів, а також витратами на лікування. Варто зазначити, що базисні засоби лікування ІХС, зокрема антиагреганти, статини та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, переважно добре переносяться, але можуть безпосередньо не впливати на симптоми хвороби і ЯЖ хворих. Водночас при використанні традиційних засобів з «гемодинамічними» механізмами дії (нітратів,  $\beta$ -адреноблокаторів і антагоністів кальцію) частіше виникають гіпотензія, зміни частоти скорочень серця (ЧСС), набряки та інші побічні ефекти, які своєю чергою можуть негативно позначитися на показниках ЯЖ. З огляду на це, ідея застосування засобів з метаболічним механізмом антиішемічної дії, які не мають вказаних побічних ефектів, давно приваблює практичних лікарів.

### Клінічні ефекти ранолазину

Серед метаболічних засобів, дозволених для застосування в пацієнтів зі стабільною ІХС в узгоджених настановах, найбільш переконливі докази ефективності має ранолазин. Препарат занесено в європейські та американські рекомендації з діагностики та лікування стабільної стенокардії (клас ІІа, рівень доказів В) [11, 16]. Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів (FDA) схвалило ранолазин для застосування в пацієнтів зі стабільною стенокардією у 2006 р. У 2008 р. отримано дозвіл Європейського агентства з оцінки лікарських засобів (EMA) на застосування ранолазину пролонгованої дії як засобу симптоматичного лікування пацієнтів із хронічною стабільною стенокардією, резистентних до медикаментозної терапії [11, 12, 17].

Ранолазин – потужний інгібітор пізнього натрієвого струму. Такий механізм дії дозволяє запобігти перевантаженню кардіоміоцитів іонами натрію, заблокувати зворотний натрієво-кальцієвий обмін і, відтак, накопичення іонів кальцію в клітині. Своєю чергою, перевантаження кальцієм може спричинити порушення розслаблення лівого шлуночка та діастолічну дисфункцію. Поліпшення діастолічної функції серця на тлі застосування ранолазину не супроводжується погіршенням його скоротливої здатності, тому що ранолазин не зменшує пікові вхідні натрієвий і кальцієвий потоки. Таким чином, ранолазин сприяє відновленню іонного гомеостазу в ішемізованому міокарді. Цей препарат поліпшує вінцевий кровоплин і нерідко дозволяє запобігати виникненню аритмій серця. Наголосимо, що вказані ефекти не асоціюються з клінічно значущими змінами артеріального тиску і ЧСС [1, 3, 6, 9].

Ефективність ранолазину вивчено в клінічних дослідженнях за участю загалом більше 9000 пацієнтів зі стабільною ІХС та інших категорій хворих. Наголосимо, що одним з найважливіших критеріїв ефективності терапії ранолазином у цих дослідженнях стала корекція ЯЖ і вплив препарату на визначальні фактори ЯЖ, насамперед ангінозні напади.

У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні MARISA хворим зі стабільною стенокардією напруження (n=191) на тлі прийому традиційної антиангінальної терапії додавали ранолазин сповільненого вивільнення у дозах 500, 1000, 1500 мг або плацебо. Кожен препарат

призначали двічі на добу протягом одного тижня. На тлі терапії ранолозином спостерігали значуще збільшення часу виконаного навантаження до появи нападу стенокардії або депресії сегмента ST на 1 мм при максимальній і мінімальній концентраціях препарату в плазмі крові [4].

Рандомізоване подвійне сліпе плацебоконтрольоване дослідження CARISA виявило додаткові антиангінальний та антиішемічний ефекти ранолозину в пацієнтів з тяжкою стенокардією, яка зберігалася, незважаючи на лікування стандартними дозами  $\beta$ -адреноблокаторів та/або антагоністів кальцію. У дослідженні взяли участь 823 пацієнти із симптомами стенокардії, яких лікували в амбулаторних умовах. Застосування ранолозину дозволило збільшити тривалість часу навантаження до появи стенокардії, зменшити депресію сегмента ST, споживання нітрогліцерину, а також частоту нападів стенокардії порівняно з плацебо, поліпшивши самопочуття пацієнтів [5]. Подібний результат отримано в дослідженні ERICA, проведеному у США та Росії. У дослідженні взяли участь 565 пацієнтів з більш ніж трьома нападами стенокардії на тиждень, які отримували фонове лікування амлодипіном у максимально рекомендованій дозі (10 мг/добу). Вони були рандомізовані в групи плацебо та ранолозину пролонгованої дії в дозі 1000 мг двічі на добу протягом 6 тиж. Первинною кінцевою точкою було зменшення кількості нападів стенокардії за тиждень. Ефективність лікування оцінювали також за зменшенням потреби в нітрогліцерині та за допомогою опитувальника SAQ. Застосування ранолозину дало змогу значно зменшити частоту нападів стенокардії (в середньому 3,3 на тиждень, порівняно з 4,3 у групі плацебо;  $P=0,028$ ), а також потребу в нітрогліцерині (в середньому 2,7 дози на тиждень, порівняно з 3,6 у групі плацебо;  $P=0,014$ ). Результати опитувальника SAQ виявилися кращими в пацієнтів, які отримують ранолозин, за шкалою частоти нападів стенокардії (22,5 проти 18,5), але істотно не відрізнялися за іншими шкалами опитувальника. Також зафіксували вищу ефективність препарату в пацієнтів чоловічої статі [5, 18].

У дослідження MERLIN-TIMI 36 залучили 6560 хворих з гострим коронарним синдромом без елевачії сегмента ST. Вони були рандомізовані в групи терапії ранолозином (внутрішньовенно, з подальшим пероральним прийомом по 1000 мг двічі на добу) або плацебо. Спостереження тривало протягом 348 дб. Ранолозин не

забезпечив зменшення сумарної кількості випадків смерті від серцево-судинних причин, інфаркту міокарда або повторної ішемії. Водночас спостерігали зменшення частоти повторної ішемії, кількості нападів стенокардії та потреби в інтенсифікації антиангінальної терапії [1, 5, 13, 16]. Довгострокова безпечність і добра переносність ранолозину в дозі 500–1000 мг двічі на добу в пацієнтів зі стабільною стенокардією були доведені також у дворічному дослідженні ROLE із залученням 746 пацієнтів [5].

Цікавим було дослідження SPECT, в якому взяло участь 20 пацієнтів із задокументованою ішемією міокарда. За даними однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, у 70 % пацієнтів на тлі застосування ранолозину спостерігали поліпшення перфузії міокарда, у 75 % – зменшення симптомів стенокардії. При виконанні проби з фізичним навантаженням на тредмілі тривалість виконаного навантаження збільшилася на 32 с [5, 19].

Ще в одній роботі досліджували вплив ранолозину на профілактику післяопераційної фібриляції передсердь (ПОФП) у 205 пацієнтів після аортокоронарного шунтування та/або клапанних кардіохірургічних операцій. На тлі застосування ранолозину значно рідше виникала ПОФП (10,1 проти 41,9 %,  $P<0,0001$ ). Значущу відмінність виявлено щодо частоти повторної госпіталізації при серцевих захворюваннях протягом 30 днів ( $P=0,046$ ). Додавання ранолозину до стандартної терапії було незалежно пов'язано зі значним зниженням імовірності появи ПОФП після аортокоронарного шунтування, операцій на клапанах або комбінованих операцій [1, 6, 9, 13].

Ідея використання ранолозину при лікуванні пацієнтів з фібриляцією передсердь (ФП) перевіряється на цей час у двох рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних дослідженнях фази 2. У дослідженні RAFFAELLO оцінюють ефективність ранолозину після електричної кардіоверсії в пацієнтів з персистентною формою ФП. Натомість, у дослідженні HARMONY випробовують комбіновану терапію ранолозину разом з низькою дозою дронедазону в пацієнтів з пароксизмальною формою ФП і двокамерними кардіостимуляторами. Наголосимо, що до обох клінічних досліджень не залучали пацієнтів із серцевою недостатністю III або IV функціональних класів NYHA [1, 5, 9].

У США за допомогою бази даних страхових компаній оцінили результати лікування

4545 пацієнтів зі стабільною стенокардією напруження. Додавання ранолазину до терапевтичної схеми в пацієнтів з рефрактерною стенокардією дозволило суттєво зменшити частоту реваскуляризації та зменшити сумарні витрати на медичну допомогу [5].

У метааналізі G. Savarese та співавторів узагальнили дані шести випробувань за участю 9223 пацієнтів. У всіх випробуваннях оцінювали дію ранолазину порівняно з контрольним препаратом на тривалість фізичних навантажень, час до появи стенокардії, час до досягнення депресії сегмента ST на 1 мм, тижневе споживання нітрогліцерину та тижневу частоту виникнення стенокардії. Також проаналізовано дію ранолазину на ЧСС і артеріальний тиск. Результати цього аналізу свідчать, що в пацієнтів з ІХС та стенокардією ранолазин ефективно знижує частоту виникнення стенокардії та необхідність у сублінгвальному споживанні нітрогліцерину, а також подовжує тривалість фізичних навантажень, час до появи ішемії і до появи стенокардії, поліпшуючи самопочуття цих пацієнтів. Крім того, у хворих на цукровий діабет 2-го типу ранолазин покращив контроль глікемії, знижуючи рівні глікозильованого гемоглобіну [15].

Таким чином, зміни ЯЖ – це важливий критерій оцінки тяжкості та ефективності лікування стабільної ІХС. Визначальними чинниками цих змін є частота нападів стенокардії, обмеження фізичної активності, працездатності, можливості самообслуговування, а також загальний психоемоційний стан хворих. Застосування більшості сучасних антиангінальних засобів може асоціюватися з «гемодинамічними» побічними ефектами. З огляду на це препарати з метаболічним механізмом антиішемічної дії, такі як ранолазин, мають очевидну перспективу. Застосування ранолазину забезпечує додаткові можливості поліпшення ЯЖ у пацієнтів зі стабільною ІХС, що може мати особливе значення для лікування хворих старших вікових груп.

## Література

- Antzelevitch C., Belardinelli L., Zygmunt A.C. et al. Electrophysiological effects of ranolazine, a novel antianginal agent with antiarrhythmic properties // *Circulation*.– 2004.– Vol. 110.– P. 904–910.
- Arnold S.V., Morrow D.A., Lei Y. et al. Economic impact of angina after an acute coronary syndrome: Insights from the MERLIN-TIMI 36 trial // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*.– 2009.– Vol. 2 (4).– P. 344–353.
- Aslam S., Gray D. Ranolazine (Ranexa) in the treatment of chronic stable angina // *Adv Ther*.– 2010.– Vol. 27 (4).– P. 193–201.
- Belardinelli L., Shryock J.C., Fraser H. The mechanism of ranolazine action to reduce ischemia-induced diastolic dysfunction // *Eur. Heart J*.– 2006.– Vol. 8 (Supl.).– P. 10–13.
- Berger P. Ranolazine and other antianginal therapies in the era of the drug-eluting stent // *JAMA*.– 2004.– Vol. 291 (3).– P. 365–367.
- Carbone F., Montecucco F., Mach F. Update on evidence for treatment with ranolazine in stable angina // *Swiss Med Wkly*.– 2013.– Vol. 143.– P. 1–8.
- Chaitman B.R., Pepine C.J., Parker J.O. et al. Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine or diltiazem in patients with severe chronic angina on exercise tolerance and angina frequency: a randomized controlled trial // *JAMA*.– 2004.– Vol. 291 (3).– P. 309–316.
- Chaitman B.R., Skettino S.L., Parker J.O. et al. Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2004.– Vol. 43.– N 8.– P. 1375–1382.
- Dobesh P.P., Trujillo T.C. Ranolazine: A new option in the management of chronic stable angina // *Pharmacotherapy*.– 2007.– Vol. 27 (12).– P. 1659–1676.
- Falk R.H. Atrial fibrillation // *New Engl. J. Med*.– 2001.– Vol. 344.– P. 1067–1078.
- Fihn S.D., Gardin J.M., Abrams J. et al. American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons // *Circulation*.– 2012.– Vol. 126 (25).– P. 354–471.
- Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. Heart disease and stroke statistics – 2013 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*.– 2013.– Vol. 127 (1).– P. 6–245.
- Gordon M. Medical review of safety (ranolazine).– Rockville, MD: US Food and Drug Administration; 2003.
- Horvath B., Bers D.M. The late sodium current in heart failure: pathophysiology and clinical relevance // *ESC Heart Failure*.– 2014.– Vol. 10.– P. 2055–2070.
- Keating G.M. Ranolazine. A Review of its Use in Chronic Stable Angina Pectoris // *Drugs*.– 2008.– Vol. 17.– P. 2483–2503.
- Knuuti J., Valgimigli M., Bueno H. et al. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology of stable coronary artery disease. 2013 ESC guidelines on the management // *Eur. Heart J*.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
- Kohn C.G., Parker M.W., Limone B.L. et al. Impact of angina frequency on health utility values of patients with chronic stable angina // *Health and Quality of Life Outcomes*.– 2014.– Vol. 12.– P. 39.
- Maier L.S. Ranolazine for atrial fibrillation: buy one get three beneficial mechanisms! // *Eur. J. Heart Failure*.– 2012.– Vol. 14.– P. 1313–1315.
- Melloni C., Newby L.K. Metabolic efficiency with ranolazine for less ischemia in non-ST elevation acute coronary syndromes (MERLIN TIMI-36) study // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*.– 2008.– Vol. 6 (1).– P. 9–16.
- Muhlestein J.B., Grehan S. Ranolazine reduces patient-reported angina severity and frequency and improves quality of life in selected patients with chronic angina // *Drugs*.– 2013.– Vol. 13.– P. 207–213.
- Murdock D.K., Passman R., Subacius H. et al. Ranolazine versus amiodarone for atrial fibrillation prophylaxis following coronary bypass surgery // *Cardiac arrhythmias*.– 2011.– Vol. 57, Issue 14.– P. 155.
- Newby L.K., Peterson E.D. Does ranolazine have a place in the treatment of acute coronary syndromes? // *JAMA*.– 2007.– Vol. 297 (16).– P. 1823–1825.

22. Norton C., Georgiopolou V., Kalogeropoulos A., Butler J. Chronic stable angina: Pathophysiology and innovations in treatment // *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)*.– 2011.– Vol. 12 (3).– P. 218–219.
23. Phelps C.E., Buysman E.K., Rey G.G. Costs and clinical outcomes associated with use of ranolazine for angina // *Clin. Therapeutics*.– 2008.– Vol. 30.– N 4.– P. 1395–1407.
24. Savarese G., Giuseppe R., D'Amore C. et al. Effects of ranolazine in symptomatic patients with stable coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis // *Intern. J. Cardiology*.– 2013.– Vol. 8.– P. 131–140.
25. Scirica B.M., Morrow D.A., Hod H. Thrombolysis in myocardial – ST-elevation acute coronary syndrome – ischemia in non coronary syndrome: results from the metabolic efficiency with ranolazine for less elevation acute – ST-segment – the incidence of arrhythmias in patients with non effect of ranolazine, an antianginal agent with novel electrophysiological properties, on Infarction 36 (MERLIN-TIMI 36) randomized controlled trial // *Circulation*.– 2007.– Vol. 116.– P. 1647–1652.
26. Siddiqui M.A., Keam S.J. Ranolazine: A review of its use in chronic stable angina pectoris // *Drugs*.– 2006.– Vol. 66 (5).– P. 693–710.
27. Stone P.H., Gratsiansky N.A., Blokhin A. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine the ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) Trial // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2006.– Vol. 48.– N 3.– P. 566–577.
28. Tagliamonte E., Rigo F., Cirillo T. et al. Effects of ranolazine on noninvasive coronary flow reserve in patients with myocardial ischemia but without obstructive coronary artery disease // *Echocardiography*.– 2014.– P. 10.
29. Trujillo T.C., Dobesh P.P. Traditional management of chronic stable angina // *Pharmacotherapy*.– 2007.– Vol. 27 (12).– P. 1677–1692.
30. Vadnais D.S., Wenger N.K. emerging clinical role of ranolazine in the management of angina // *Therapeutics and Clinical Risk Management*.– 2010.– October.– P. 517–530.
31. Wilson S.R., Scirica B.M., Braunwald E. et al. Efficacy of ranolazine in patients with chronic angina observations from the randomized, double-blind, placebo-controlled MERLIN-TIMI // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2009.– Vol. 17.– P. 1510–1516.
32. Wu Jing, Han Yuerong, Xu Judy et al. Chronic Stable Angina Is Associated with Lower Health-Related Quality of Life: Evidence from Chinese Patients // *PLOS ONE*.– open access.
33. Young J.W., Melander Jr. and S. Evaluating symptoms to improve quality of life in patients with chronic stable angina // *Nursing Research and Practice*.– 2013.– P. 1–8.
34. Zaza A., Belardinelli L., Shryock J.C. Pathophysiology and pharmacology of the cardiac «late sodium current» // *Pharmacol. Ther.*– 2008.– Vol. 119 (3).– P. 326–339.
35. Zhao G., Walsh E., Shryock J.C. et al. Antiadrenergic and hemodynamic effects of ranolazine in conscious dogs // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*– 2011.– Vol. 57 (6).– P. 639–647.

Надійшла 19.05.2015 р.

### Качество жизни у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца: место ранолозина

О.А. Епанчинцева<sup>1,2</sup>, О.П. Надорак<sup>1</sup>, Ю.А. Борхаленко<sup>2</sup>, О.И. Жаринов<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> *ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев*

Изменения ассоциированного с состоянием здоровья качества жизни (КЖ) являются важным критерием оценки тяжести и эффективности лечения пациентов со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС). Для оценки КЖ в современных клинических исследованиях используют общие и специфические опросники. Частота приступов стенокардии является ключевым, независимым от сопутствующих болезней и синдромов, фактором ухудшения КЖ у пациентов со стабильной ИБС. Стенокардия напряжения обуславливает снижение уровня физической активности и способности выполнять повседневные нагрузки, что в свою очередь приводит к изменению образа жизни и ухудшению субъективного восприятия КЖ. Применение большинства современных антиангинальных средств может ассоциироваться с «гемодинамическими» побочными эффектами. Учитывая это, препараты с метаболическим механизмом антиишемического действия, такие как ранолозин, имеют очевидную перспективу. Применение ранолозина обеспечивает дополнительные возможности улучшения КЖ у пациентов со стабильной ИБС, что может иметь особое значение для лечения больных старших возрастных групп.

**Ключевые слова:** стабильная ишемическая болезнь сердца, качество жизни, ранолозин.

### Quality of life in patients with stable coronary artery disease: a place of ranolazine

О.А. Yepanchintseva<sup>1,2</sup>, O.P. Nadorak<sup>1</sup>, Yu.A. Borkhalenko<sup>2</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> *Heart Institute Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

Changes of health-associated quality of life (QoL) are an important criterion for evaluating the severity and treatment efficiency in patients with stable coronary artery disease. General and disease-specific questionnaires are used to assess QoL in contemporary clinical studies. The frequency of angina attacks is a key factor of QoL worsening in patients with stable coronary artery disease, independent from concomitant diseases and syndromes. Effort angina may lead to the decrease of physical activity level and ability to perform everyday activities, which in turn causes lifestyle changes and deterioration of QoL subjective perception. The use of the majority of contemporary antianginal drugs may be associated with «hemodynamic» side effects. Taking this into account, medications with metabolic mechanisms of antiischemic action, such as ranolazine, have a clear perspective. Ranolazine usage provides additional opportunities to improve QoL in patients with stable coronary artery disease, which may have a special value for treatment of the elderly patients.

**Key words:** stable coronary heart disease, quality of life, ranolazine.

УДК 616.123-007.61+616.127+613.25

## Отложение жировой ткани в миокарде в норме и при патологии. Клинический случай липоматозной гипертрофии правого желудочка

М.И. Лутай, С.В. Федьків, И.П. Голикова, Е.А. Немчина, А.А. Чекалова,  
В.А. Слободской, В.В. Товстуха

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** кардиомиоциты, жировая ткань миокарда, свободная стенка правого желудочка, липоматоз, «физиологическое» отложение жира

Отложение жировой ткани в миокарде встречается как при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе, аритмогенная дисплазия правого желудочка (ПЖ), кардиальная липома, липоматозная гипертрофия межпредсердной перегородки (МПП), дилатационная кардиомиопатия), так и как вариант возрастной нормы. Физиологический жир откладывается в миокарде с возрастом и часто выявляется у пациентов в свободной стенке ПЖ при проведении мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ).

Замещение рубцовой ткани жировой часто наблюдают после перенесенного ИМ в сочетании с сердечной недостаточностью. В миокарде происходит репаративный процесс, который начинается с воспалительного ответа, пролиферации, ангиогенеза и ведет к образованию коллагена, формирующего рубцовую ткань, которая потом заполняется адипоцитами [12, 34].

Гистологические исследования выявляют замещение рубцовой ткани в миокарде левого желудочка (ЛЖ) жировой (липоматозная метаплазия) у 68–84 % пациентов с ИМ в анамнезе [3]. Патогенез этого процесса до конца не ясен, но предполагается, что причиной формирования жировой ткани миокарда (ЖТМ) может быть неспособность кардиомиоцитов в состоянии ишемии метаболизировать свободные жирные кислоты, необходимые для нормального питания миокарда [7], и нарушение сократительной

способности миоцитов [3]. Не выявлено особенностей формирования жировых отложений ЛЖ в зависимости от пола, возраста, наличия факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, графики ЭКГ (наличие элевации сегмента ST или зубца Q) [1, 13, 17]. При этом отмечается более частое развитие липоматозной метаплазии после проведения реперфузионной терапии (аортокоронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство), что, по-видимому, связано с патогенезом формирования жировой ткани. Возможно, восстановление кровотока в пораженных венечных артериях запускает передифференцировку клеток рубцовой ткани в адипоциты в зоне ИМ [34]. Не наблюдается различий в количестве ЖТМ в зависимости от локализации ИМ. Редко определяются зоны повреждения, которые содержат более 75 % ЖТМ, и никогда не встречается трансмуральное отложение жира в миокарде. ЖТМ в зоне ИМ обычно локализуется субэндокардиально, имеет тонкую линейную или криволинейную конфигурацию и может сочетаться с истончением стенки или кальцификацией миокарда ЛЖ [34]. Отмечено, что отложение ЖТМ ЛЖ отсутствует в период до 6 мес и увеличивается прямо пропорционально времени после перенесенного ИМ [1, 12, 17].

Анализ МСКТ выявляет ЖТМ у 22–62 % пациентов с ИМ в анамнезе [1, 13, 17, 38]. На рис. 1 представлены результаты МСКТ-вентрикулографии с признаками наличия жирового компонента в стенке ЛЖ.

Голикова Ілона Петрівна, к. мед. н., старш. наук. співр.  
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. E-mail: ilonagolikova@mail.ru

Аритмогенная дисплазия правого желудочка (АДПЖ) – миокардиальная патология, характеризующаяся фиброзно-липоматозным замещением с истончением миокарда ПЖ («пергаментное сердце») [5, 10, 11, 26, 27]. АДПЖ начинается с сегментарного поражения миокарда ПЖ, постепенно прогрессирует, диффузно распространяясь иногда и на ЛЖ. Прогрессирование может начаться в любом возрасте, чаще у взрослых, начиная с 15–20 лет [30]. Чаще встречается у мужчин (3:1). Распространенность 1 на 5000 человек. Развитие данной патологии связано с генетическим дефектом десмосом, которые соединяют миоциты между собой, считается генетическим заболеванием с аутосомно-доминантным типом наследования [26, 31, 32]. Прогрессирование и клиническая картина АДПЖ зависят от двух факторов: анатомической распространенности поражения, определяющей кардиальную функцию, и электрической нестабильности миокарда, что может привести к внезапной смерти в результате фатальных аритмий. Критерии, разработанные группой экспертов для диагностики АДПЖ, изначально были предложены в 1994 г., дополнены и расширены в 2010 г. [26]. Диагноз выставляют при наличии 2 больших критериев, или 1 большого и 2 малых, или 4 малых.

К большим диагностическим критериям АДПЖ относятся: выраженная дилатация и снижение фракции выброса (ФВ) ПЖ при отсут-

ствии или минимальном вовлечении ЛЖ; локальные аневризмы ПЖ; выраженная сегментарная дилатация ПЖ; фибролипоматозное замещение миокарда по данным эндомикардиальной биопсии; эпсилон-волна или ограниченное расширение комплекса QRS (свыше 110 мс) в правых грудных отведениях; семейный характер заболевания, подтвержденный данными аутопсии или при хирургическом вмешательстве.

Малые диагностические критерии АДПЖ: умеренная общая дилатация ПЖ и/или снижение его ФВ при нормальном ЛЖ; умеренная сегментарная дилатация ПЖ; регионарная гипокинезия ПЖ; инвертированный зубец Т в правых грудных отведениях при отсутствии блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет; наличие блокады правой ножки пучка Гиса у лиц старше 12 лет; поздние потенциалы желудочков; желудочковая тахикардия с ЭКГ-признаками блокады левой ножки пучка Гиса; частые желудочковые экстрасистолы; наличие в семейном анамнезе случаев внезапной, преждевременной смерти родственников моложе 35 лет.

Типичная локализация изменений при АДПЖ – так называемый «треугольник дисплазии»: выносящий тракт ПЖ, диафрагмальная стенка под задней створкой трикуспидального клапана, верхушка ПЖ. В результате фиброзно-липоматозного замещения миокарда свободная стенка ПЖ становится тонкой и полупрозрачной – «пергаментной». В 50 % случаев формиру-

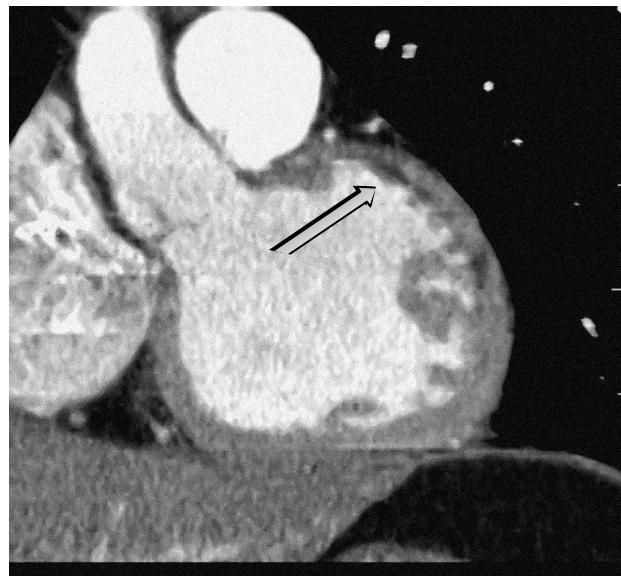


Рис. 1. МСКТ сердца с внутривенным контрастированием пациента в возрасте 63 лет с перенесенным ИМ. В проекции передней стенки ЛЖ постинфарктные рубцовые изменения (субэндокардиально) с признаками замещения жировой тканью в виде гиподенсной зоны линейной формы (указано стрелками)<sup>1</sup>.

ются мешотчатые аневризмы на верхушке и нижней стенке ПЖ (треугольник дисплазии) [4, 6, 15].

При наличии АДПЖ присутствуют клинические и гистологические доказательства фиброзно-липоматозного замещения в свободной стенке ЛЖ в 47–76 % случаев, и межжелудочковой перегородке (МЖП) – в 20 % случаев [6, 11]. Поэтому АДПЖ не может рассматриваться как изолированное поражение ПЖ. Изменения ЛЖ характеризуются трансмуральным, субэпикардальным или интрамуральным фиброзно-липоматозным замещением тканей МЖП и свободной стенки ЛЖ, чаще региональным, нежели диффузным, преимущественно в задне-перегородочной или задне-латеральной областях. Зона повреждения распространяется от внешнего к внутреннему слою стенки ЛЖ, напоминая картину повреждения свободной стенки ПЖ [10].

При визуализации АДПЖ с помощью МСКТ и магнитно-резонансного исследования (магнитно-резонансной визуализации – МРВ) характерно: дилатация ПЖ (стенки и выносящего тракта), выраженный эпикардальный жир, ЖТМ в трабекулах ПЖ, зубчатые или выпуклые образования (соответствуют гистологически аневризмам свободной стенки ПЖ). Жировая ткань часто определяется в МЖП. Вовлечение ЛЖ выглядит на МСКТ и гистологическом исследовании как клиновидные или полосовидные включения в субэпикардальной области свободной стенки ЛЖ [14, 21, 35].

На рис. 2 представлены МРВ-изображения сердца с АДПЖ.

Несмотря на то, что МРВ выявляет жировую ткань миокарда и истончение стенки, интерпретация этих находок субъективна, зависит от исследователя, и часто встречается ложноположительная диагностика АДПЖ при «физиологическом» отложении жира в процессе старения миокарда. Поэтому настоятельно рекомендуется основываться в диагностике не только на обнаружении ЖТМ, но и на нарушении функции ПЖ [8]. Небольшие участки жировой ткани лучше визуализируются при проведении МСКТ, чем МРВ. Точный диагноз АДПЖ подтверждается: дилатацией полости ПЖ, аномалией сокращения стенки ПЖ, наличием фестончатой или выпуклой свободной стенки ПЖ, а также выявлением миокардиального жира (свободная стенка ПЖ, трабекулы ПЖ, хорды, МЖП, эпикардально в свободной стенке ЛЖ).

Еще одной патологией, при которой может наблюдаться отложение жировой ткани в миокарде, является липома. Это доброкачественное новообразование, которое встречается в любом возрасте, чаще одиночное, хотя описаны случаи множественных липом у пациентов с врожденными пороками сердца. Патоморфологически кардиальная липома является доброкачественным образованием и состоит преимущественно из зрелых адипоцитов. Несмотря на то, что в процесс могут вовлекаться миоциты на поверхности опухоли, в самой опухоли их нет, в отличие от

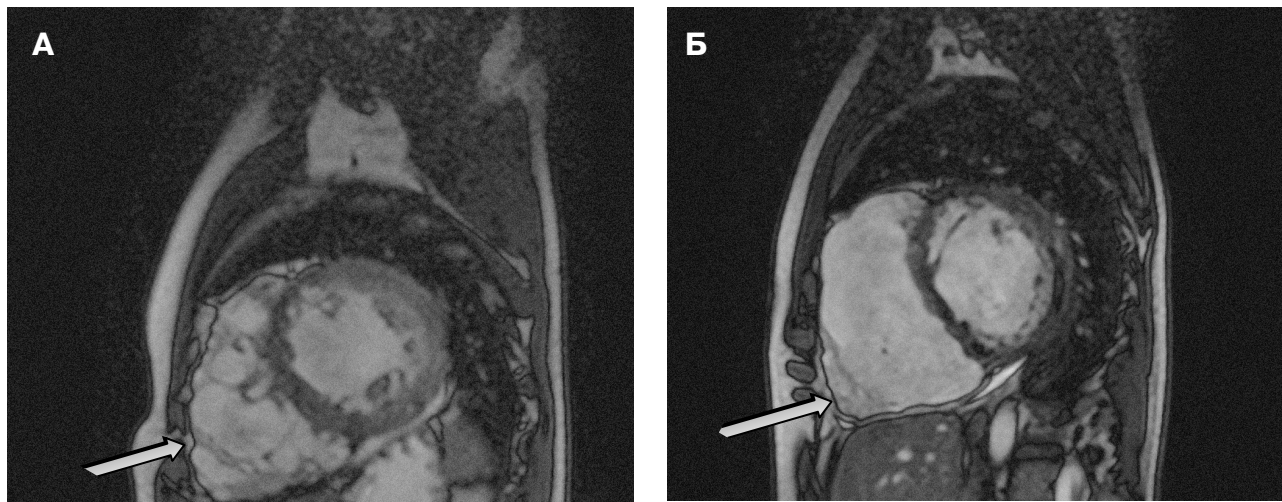


Рис. 2. МРВ-сердца с внутривенным контрастированием у пациента в возрасте 18 лет с АДПЖ. На МРВ-сагиттальных изображениях отмечаются признаки локальных аневризм в области передней стенки и верхушки ПЖ (А), дилатация и истончение стенки ПЖ с содержанием жировой ткани (Б) (указано стрелками).



липоматозной гипертрофии межпредсердной перегородки (ЛГ МПП), где миоциты переплетены с адипоцитами. Липомы имеют сферическую форму, окружены капсулой (хотя в некоторых местах она может отсутствовать или истончаться), содержат желтый и не содержат бурый жир, в отличие от ЛГ МПП. Большинство опухолей располагается субэндо- или субэпикардially, около 25 % липом – интрамуральные. Наиболее частая локализация – в ЛЖ, правом предсердии и в МПП.

Как правило, липомы миокарда асимптомны. В отдельных случаях наблюдают признаки снижения сократительной способности сердца, нарушения ритма, атриовентрикулярной и внутривентрикулярной проводимости. Субэпикардially опухоли могут вызывать сдавливание сердца, выпот в перикард; субэндокардially – проявляются симптомами, соответствующими их локализации.

При проведении обследования у пациентов с липомами сердца часто обнаруживают кардиомегалию, также описана шарообразная форма сердца. На эхокардиографии визуализируется экзогенная дополнительная структура с четкими контурами. При МСКТ и МРВ выявляют гомогенные жировые отложения в миокарде или перикарде, которые не накапливают контрастное вещество, при этом контуры образования ровные [2, 33]. МРВ позволяет определить специфичность ткани по интенсивности сигнала, характерной для жировой ткани. Дифференциальная диагностика физиологического жира и липомы на МРВ не составляет труда, так как липома представляет собой инкапсулированную округлую жировую массу.

Патологией с отложением ЖТМ является ЛГ МПП – доброкачественное образование, характеризующееся чрезмерным отложением жира в МПП, с ее утолщением до 2 см. Эта патология чаще встречается у женщин, ассоциируется с ожирением, частота ее увеличивается с возрастом. При визуализации характерна гантелевидная жировая масса вокруг fossa ovalis, без усиления при контрастировании. Знание особенностей локализации ЛГ МПП полезно при дифференциальной диагностике ее с физиологической ЖТМ и кардиальными липомами [16, 28, 29].

Большинство пациентов с ЛГ МПП асимптомны. Жировые отложения обнаруживаются

случайно во время визуализации сердца, при операциях или на аутопсии. Иногда при ЛГ МПП встречаются клинически значимые симптомы: аритмии, связанные с локализацией новообразования в области переднего и среднего предсердно-желудочковых пучков проводящей системы сердца (суправентрикулярные аритмии, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада), симптомы обструкции выносящего тракта, синкопе, внезапная смерть.

На поздних стадиях дилатационной кардиомиопатии часто выявляют ЖТМ при проведении аутопсии: тонкий слой в МЖП и стенке ЛЖ. Анамнез заболевания, дилатация и систолическая дисфункция ЛЖ, характерные для дилатационной кардиомиопатии, позволяют провести дифференциальную диагностику [19].

Жировая ткань в миокарде встречается также как вариант возрастной нормы в 16–43 % [18, 20, 23]. Исследовательская группа Saitama Medical University International Medical Center и Tokyo Women's Medical University для описания физиологической ЖТМ проанализировала данные МСКТ и МРВ сердца пациентов без кардиальной патологии – без выраженного коронарного стеноза, кардиомиопатии, пороков клапанов сердца, ИМ или кардиохирургических вмешательств в анамнезе [22].

Мы тоже позволим себе называть данное отложение жира условно «физиологическим».

Гистологические исследования выявили, что «физиологический» миокардially жир встречается преимущественно в ПЖ, особенно в переднебоковой стенке и верхушке, иногда с малым количеством жировых включений в ЛЖ [3, 6, 9, 36]. При этом жировая ткань больше прорастает между мышечными пучками, нежели замещает кардиомиоциты [24]. Патологоанатомические исследования обнаружили возрастание частоты обнаружения ЖТМ в ПЖ с возрастом, и ее развитие рассматривают как часть процесса старения [6, 24, 36]. Взаимосвязь отложения жировой ткани в миокарде ПЖ с полом и ожирением в настоящее время дискутируется [3–5].

«Физиологический» миокардially жир чаще расположен субэпикардially в свободной стенке ПЖ. Иногда обнаруживаются малые включения жира в трабекулах, МЖП и верхушке ЛЖ. С увеличением жировой инфильтрации ПЖ сохраняет свою толщину или утолщается [22]. В настоящее время нет данных, до какой макси-

Таблиця

Дифференціальна діагностика жирових включень в міокарді

Тип міокардального жиру	Морфологія	Характеристика пацієнтів	Локалізація в серці	Локалізація в міокарді	Товщина міокарда	Розміри серця
Перенесений ІМ	Липоматозна метаблазія фіброза міокарда	Середнього віку, пожилого віку	Участок ЛЖ відповідного басейна венечної артерії	Чаще субендокардіально	Нормальний або истончений	Нормальні або дилатація ЛЖ
АДПЖ	Фіброзно-ліпоматозне заміщення міокарда ПЖ, сегментарне	Молоді і середнього віку, чаще чоловіки	Виносячий тракт ПЖ, вільна стінка ПЖ, трабекули ПЖ, хорда ПЖ, МЖП (з боку ПЖ), вільна стінка ЛЖ	Субепікардіально	Истончений	Дилатація ПЖ
Ліпома	Зрілі адипоцити (жовтий жир), капсула	Любого віку, не пов'язано з віком	Любая	Чаще субепікардіально	Утолщений	Часто кардіомегалія («шарообразное серце»)
ЛГ МПП	Адипоцити (в т. ч. бурі жир) проростають між міоцитами	Зрілий, пожилий вік, чаще у жінок	МПП біля <i>fossa ovale</i>	Практично по всій товщині МПП	Утолщений	Нормальні
Фізіологічний	Жирова тканина проростає між м'язовими пучками, не заміщає їх	Пожилого віку, чаще жінки	Переднебокова вільна стінка ПЖ, виносячий тракт ПЖ, іноді в трабекулах ПЖ, верхівка ЛЖ	Практично по всій товщині, мінімально субендокардіально	Нормальний або утолщений	Нормальні

мальної величини може утолщатися вільна стінка ПЖ [2, 3, 5].

Дифференціальна діагностика жирових включень в міокарді представлена в таблиці.

Учитывая вищеизложенное, представляем клінічний випадок з нашої практики.

Пацієнт П., 55 років, був направлений на консультацію в ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України в.р.о.м. центральної районної лікарні з двома взаємовиключаючими діагнозами: 1. Гіпертрофічна кардіоміопатія, необструктивна форма. 2. Ішемічна хвороба серця: постінфарктний (передньо-перегородочно-верхівчастий ІМ без зубця Q, 2007), повторний переднебоковий ІМ без зубця Q (10.2012) кардіосклероз. Гіпертонічна хвороба III стадії. Степень 1. Серцева недостаточність I стадії. Ризик дуже високий.

На прийомі в консультативній поліклініці інституту пацієнт пред'являв скарги на інспіраторну одышку, виникаючу при ходьбі на відстань до 1000 м (одышка проходила

самостійно після зупинки через 2–3 хв), періодичні болю в області серця, тривалі (до 1 хв), не пов'язані з фізичними навантаженнями, нечасті підвищення артеріального тиску (АТ) до 160/90 мм рт. ст., звичайно 135/85 мм рт. ст.

З анамнезу відомо, що впродовж 10 років є інвалідом II групи з приводу поліневритів нижніх кінцівок. Курить впродовж 30 років. Сімейний анамнез: мати страждає гіпертонічною хворобою.

При первинному огляді стан задовільний. Гіперстенічного телоскладу, ожиріння II ступеня (рост – 172 см, маса тіла – 100 кг, індекс маси тіла – 34,5 кг/м<sup>2</sup>), переважно по абдомінальному типу (обхват талії – 110 см). Кожні покриття і слизові оболонки звичайного кольору, чисті. Периферичні лімфатичні вузли не пальпуються. АТ 140/90 мм рт. ст., частота скорочень серця (ЧСС) 75 в 1 хв. Перкуторно ліва межа відносної серцевої тупости зміщена на 1,0 см назовні від лівої середньключичної

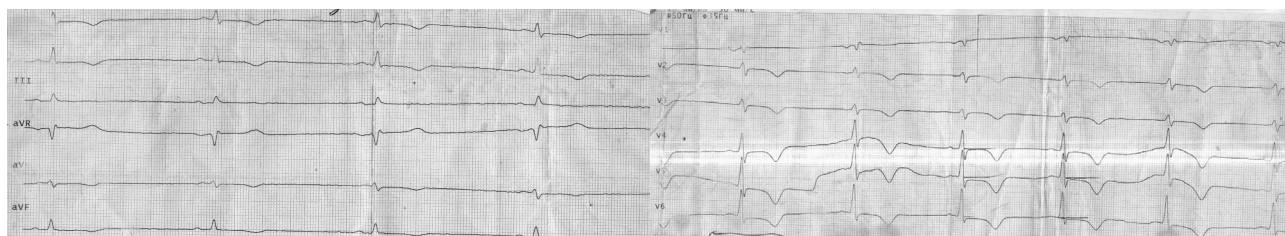


Рис. 3. ЭКГ больного П., 2013 г. Синусовый ритм. Отрицательные зубцы Т до 2 мм в отведениях I, II, aVF и до 6 мм в отведениях V<sub>2</sub>–V<sub>6</sub>. Укорочение интервала PQ до 100 мс.

линии. Аускультативно деятельность сердца ритмичная, тоны несколько приглушены, акцент второго тона на аорте. Шумов нет. Над легкими ясный легочный звук, дыхание везикулярное. Язык чистый. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, край эластичный, ровный. Кишечник при пальпации без особенностей. Свободная жидкость в брюшной полости не определяется. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Периферических отеков нет.

В лабораторных анализах крови выявлена гиперхолестеринемия (уровень общего холестерина – 6,2 ммоль/л), гипертриглицеридемия (уровень триглицеридов – 1,92 ммоль/л). Другие данные биохимического и общеклинических анализов крови и мочи, уровень гормонов щитовидной железы – без патологических изменений.

На ЭКГ (июль 2013 г., скорость записи 50 мм/с): ритм синусовый, регулярный. ЧСС 68 в 1 мин, регистрируются отрицательные зубцы Т до 2 мм в отведениях I, II, aVF и до 6 мм в отведениях V<sub>2</sub>–V<sub>6</sub>. Отмечается укорочение интервала PQ до 100 мс (рис. 3).

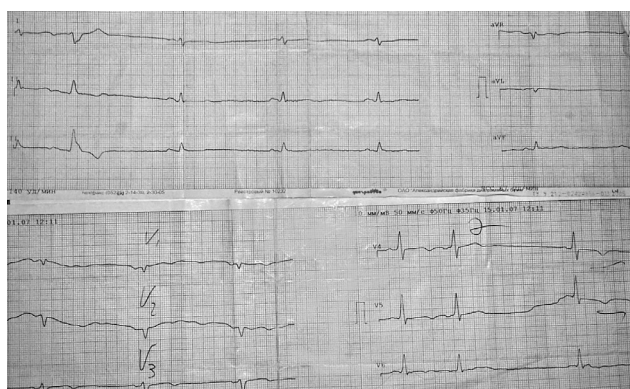


Рис. 4. ЭКГ больного П., 2007 г. Синусовый ритм. Зубцы Т слабоотрицательные в отведениях V<sub>3</sub>–V<sub>5</sub>. Укорочение интервала PQ до 100 мс.

На ЭКГ, предоставленной для сравнения (январь 2007 г., скорость записи 50 мм/с): синусовый ритм, единичные суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы; слабоотрицательные зубцы Т в отведениях V<sub>3</sub>–V<sub>5</sub>; укорочение интервала PQ до 100 мс (рис. 4).

На ЭхоКГ (июль 2013 г., рис. 5) определялись: нормальные размеры полостей сердца; умеренная концентрическая гипертрофия ЛЖ с толщиной стенок 12–13 мм; регионарная гипертрофия ПЖ (толщина стенки – 13 мм); диастолическая дисфункция ЛЖ I типа (E/A – 0,7; DT – 250 мс); наличие сепарации листков перикарда за ПЖ до 15 мм за счет жировых масс; ФВ – 64 % без сегментарных нарушений сократимости; систолическое давление в легочной артерии – 42 мм рт. ст.; клапанный аппарат без видимой патологии и нарушения функции.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: за 24 ч регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 78 в 1 мин, выявлены единичные суправентрикулярные экстрасистолы (36 изолированных и 2 парные), короткий (2 с) пароксизм суправен-

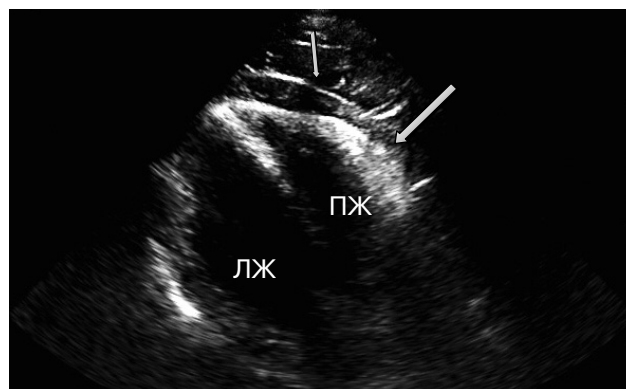


Рис. 5. Трансторакальная эхокардиография больного П., 2013 г. Парастеральная позиция по длинной оси ЛЖ. Отмечается утолщение свободной стенки ПЖ до 13 мм (указано длинной стрелкой) и сепарация листков перикарда за ПЖ до 15 мм за счет жировых масс (указано короткой стрелкой).

трикулярної тахікардії. Змінений сегмента ST не отмечено.

Учитывая результаты эхокардиографии (утолщение стенки ПЖ до 13 мм при норме 2–5 мм), с целью уточнения диагноза пациенту дополнительно проведена МСКТ сердца с контрастированием. По результатам МСКТ выявили четко выраженную субперикардальную жировую клетчатку в области передней стенки сердца толщиной 7–14 мм. Также отмечается диффузное утолщение передней стенки ПЖ до 13 мм за счет жировой инфильтрации сниженной плотности в среднем до –50/–80 единиц Хаунсфилда (что соответствует плотности жировых масс), с отно-

сительно четкими, ровными контурами, условными размерами 60×13 мм. Миокард ЛЖ неоднородной структуры, толщина МЖП – 12 мм, толщина задней стенки ЛЖ – 13,4 мм, верхушка 13 мм, с локальными участками сниженной плотности за счет жировых включений – липоматоз в проекции заднего, диафрагмального, верхушечного сегментов и МЖП (рис. 6). При графическом анализе венечных артерий все сосуды хорошо контрастируются до дистальных отделов без признаков стенотических изменений. Заключение: КТ-признаки липоматозного поражения миокарда, преимущественно ПЖ по передней стенке; липоматозная гипертрофия миокарда ПЖ. МСКТ-при-



Рис. 6. МСКТ-изображения сердца пациента П., 55 лет, в поперечном разрезе. Липоматозное замещение боковой и передней стенки ПЖ за счет жировых включений плотностью –60/–90 единиц Хаунсфилда (плотность жировых масс), диффузно-го характера (указано стрелкой), с утолщением стенки ПЖ до 9–14 мм.

знаков атеросклеротических изменений венечных артерий не выявлено.

При клинической оценке полученных данных мы руководствовались следующими фактами:

1. При помощи визуализирующих методов (эхокардиография, МСКТ) выявлены выраженная гипертрофия передней стенки ПЖ (13 мм) за счет диффузного включения жировой ткани в миокард, а также участок выраженной субперикардиальной жировой клетчатки (7–14 мм) той же локализации.

2. У пациента среднего возраста (55 лет), предъявляющего жалобы на одышку и перебои в работе сердца, с непораженными венечными артериями по данным МСКТ выявлены патологические изменения на ЭКГ – отрицательные зубцы Т в отведениях V3–V5, послужившие причиной ошибочного диагностирования ишемической болезни сердца.

Это дало основания полагать, что несмотря на то, что отложение жировой ткани в миокарде ПЖ в представленном случае локализуется в месте, характерном для так называемой «физиологической» инфильтрации миокарда, по своей сути оно носит патологический характер и приводит к гипертрофии ПЖ. В связи с этим пациенту поставлен диагноз: липоматозная гипертрофия ПЖ.

В удовлетворительном состоянии пациент выписан для продолжения лечения по месту жительства. Учитывая наличие умеренной артериальной гипертензии, а также суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, при выписке назначен бисопролол в дозе 10 мг/сут.

В современной литературе представлено немного данных о клинических случаях обнаружения жировой ткани в миокарде ПЖ, особенно сопровождающейся значительным утолщением его стенки.

Мы встретили описание одного клинического случая липоматозной гипертрофии ПЖ у пациентки в возрасте 56 лет, которую в течение 2 мес беспокоили одышка и сердцебиение (A.S. Mullasari и соавт., 2005). При проведении трансэзофагальной эхокардиографии выявлено утолщение свободной стенки ПЖ до 27 мм, верхушки ПЖ до 9 мм без ее облитерации. МРВ-сканирование показало снижение интенсивности сигнала в миокарде свободной стенки ПЖ и отсутствие поражения венечных артерий. Дополнительно пациентке проведена эндомиокардиальная биопсия различных участков мио-

карда ПЖ. Гистопатологическое исследование выявило жировые отложения, разделяющие кардиомиоциты. Амилоидоз, болезни накопления, саркоматоз исключены. Установлен диагноз липоматозной гипертрофии ПЖ. Как и в нашем случае, диагностический поиск начался после выявления у «малосимптомного» пациента патологического утолщения миокарда свободной стенки ПЖ при проведении эхокардиографии и подтвержден данными МРВ.

Описан также случай липоматозной инфильтрации свободной стенки ПЖ пациентки в возрасте 73 лет без кардиальных жалоб, подтвержденный данными эхокардиографии и МРВ (J. Zhang и соавт., 2009). Для сравнения «диагностической визуализации» и «клинической манифестации» авторы приводят случай пациента (21 год), у которого первым проявлением заболевания было синкопе. При помощи трансторакальной эхокардиографии выявили в ПЖ гомогенную дискретную массу, вызывающую обструкцию выносящего тракта. Консистенция образования по данным МРВ соответствовала интракардиальной липоме, диагноз подтвержден гистологически, проведено оперативное лечение.

Ориентируясь на данные исследовательской группы Saitama Medical University International Medical Center и Tokyo Women's Medical University с описанием «физиологической» ЖТМ, мы предполагаем, что представленный нами случай может быть вариантом возрастного отложения жировой ткани в миокарде. Однако выраженность изменений, асимметричность их локализации, наличие эпикардиальной жировой ткани и сопутствующие клинические проявления могут свидетельствовать о патологическом процессе.

Такое отложение жировой ткани в миокарде ПЖ с его утолщением, безусловно, нельзя считать нормой. При этом, учитывая частоту этих находок в свободной стенке ПЖ у пациентов без выраженных клинических проявлений [18, 20, 23], остается открытым вопрос – где граница между патологией и физиологическим процессом старения, а также какие факторы влияют на запуск отложения жировой ткани в миокарде. В недавних исследованиях (2014 г.) показано, что наличие эпикардиального жира может способствовать прогрессированию кальцификации венечных артерий на ранних стадиях атеросклероза [25], а объем жировых отложений, изме-

ренний при проведении МСКТ, может быть использован как биомаркер повышенного риска атеросклероза венечных артерий [37]. Можно предположить, что благодаря внедрению современных методов визуализации, таких как МСКТ и МРВ, и дальнейшему накоплению результатов этих исследований, мы сможем получить ответ на поставленный вопрос в будущем. Окончательное клиническое решение этого вопроса зависит от прогноза жизни указанных пациентов, количество наблюдений за которыми еще недостаточно представлено в современной литературе.

## Литература

- Ahn S.S., Kim Y.J., Hur J. et al. CT detection of subendocardial fat in myocardial infarction // *Am. J. Roentgenol.*– 2009.– Vol. 192 (2).– P. 532–537.
- Araoz P.A., Mulvagh S.L., Tazelaar H.D. et al. CT and MR imaging of benign primary cardiac neoplasms with echocardiographic correlation // *Radio Graphics.*– 2000.– Vol. 20 (5).– P. 1303–1319.
- Baroldi G., Silver M.D., De Maria R. et al. Lipomatous metaplasia in left ventricular scar // *Can. J. Cardiol.*– 1997.– Vol. 13 (1).– P. 65–71.
- Basso C., Corrado D., Rossi L., Thiene G. Morbid anatomy // *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia / Eds. A. Nava, L. Rossi, G. Thiene.*– Amsterdam: Elsevier, 1997.– P. 71–86.
- Basso C., Ronco F., Marcus F. et al. Quantitative assessment of endomyocardial biopsy in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an in vitro validation of diagnostic criteria // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (22).– P. 2760–2771.
- Basso C., Thiene G. Adipositas cordis, fatty infiltration of the right ventricle, and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: just a matter of fat? // *Cardiovasc. Pathol.*– 2005.– Vol. 14 (1).– P. 37–41.
- Bilheimer D.W., Buja L.M., Parkey R.W. et al. Fatty acid accumulation and abnormal lipid deposition in peripheral and border zones of experimental myocardial infarcts // *J. Nucl. Med.*– 1978.– Vol. 19 (3).– P. 276–283.
- Bomma C., Rutberg J., Tandri H. et al. Misdiagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2004.– Vol. 15 (3).– P. 300–306.
- Burke A.P., Farb A., Tashko G., Virmani R. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and fatty replacement of the right ventricular myocardium: are they different diseases? // *Circulation.*– 1998.– Vol. 97 (16).– P. 1571–1580.
- Corrado D., Basso C., Thiene G. et al. Spectrum of clinicopathologic manifestations of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: a multicenter study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 30 (6).– P. 1512–1520.
- Corrado D., Fontaine G., Marcus F.I. et al. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy: need for an international registry. Study Group on Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardio-myopathy of the Working Groups on Myocardial and Pericardial Disease and Arrhythmias of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the World Heart Federation // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101 (11).– P. E101–E106.
- Goldfarb J.W., Arnold S., Roth M., Han J. T1-weighted magnetic resonance imaging shows fatty deposition after myocardial infarction // *Magn. Reson. Med.*– 2007.– Vol. 57 (5).– P. 828–834.
- Goldfarb J.W., Roth M., Han J. Myocardial fat deposition after left ventricular myocardial infarction: assessment by using MR water-fat separation imaging // *Radiology.*– 2009.– Vol. 253 (1).– P. 65–73.
- Hamada S., Takamiya M., Ohe T., Ueda H. Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: evaluation with electron-beam CT // *Radiology.*– 1993.– Vol. 187 (3).– P. 723–727.
- Hargreaves B.A., Vasanawala S.S., Nayak K.S. et al. Fat-suppressed steady-state free precession imaging using phase detection // *Magn. Reson. Med.*– 2003.– Vol. 50 (1).– P. 210–213.
- Heyer C.M., Kagel T., Lemburg S.P. et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a prospective study of incidence, imaging findings, and clinical symptoms // *Chest.*– 2003.– Vol. 124 (6).– P. 2068–2073.
- Ichikawa Y., Kitagawa K., Chino S. et al. Adipose tissue detected by multislice computed tomography in patients after myocardial infarction // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2009.– Vol. 2 (5).– P. 548–555.
- Imada M., Funabashi N., Asano M. et al. Epidemiology of fat replacement of the right ventricular myocardium determined by multislice computed tomography using a logistic regression model // *Int. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 119 (3).– P. 410–413.
- Kaminaga T., Naito H., Takamiya M. et al. Myocardial damage in patients with dilated cardiomyopathy: CT evaluation // *J. Comput. Assist. Tomogr.*– 1994.– Vol. 18 (3).– P. 393–397.
- Kim E., Choe Y.H., Han B.K. et al. Right ventricular fat infiltration in asymptomatic subjects: observations from ECG-gated 16-slice multidetector CT // *J. Comput. Assist. Tomogr.*– 2007.– Vol. 31 (1).– P. 22–28.
- Kimura F., Sakai F., Sakomura Y. et al. Helical CT features of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *RadioGraphics.*– 2002.– Vol. 22 (5).– P. 1111–1124.
- Kimura F., Matsuo Y., Nakajima T. et al. Myocardial Fat at Cardiac Imaging: How Can We Differentiate Pathologic from Physiologic Fatty Infiltration? // *RadioGraphics.*– 2010.– Vol. 30 (6).– P. 1587–1603.
- Kirsch J., Williamson E.E., Glockner J.F. Focal macroscopic fat deposition within the right ventricular wall in asymptomatic patients undergoing screening EBCT coronary calcium scoring examinations // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*– 2008.– Vol. 24 (2).– P. 223–227.
- Lorin de la Grandmaison G., Le Bihan C., Durigon M. Assessment of right ventricular lipomatosis by histomorphometry in control adult autopsy cases // *Int. J. Legal. Med.*– 2001.– Vol. 115 (2).– P. 105–108.
- Mahabadi A.A., Lehmann N., Kaelsch H. et al. Epicardial adipose tissue promotes progression of coronary artery calcification in the early phase of atherosclerosis: results from the Heinz Nixdorf Recall study // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35 (Suppl.).– P. 683–684.
- Marcus F.I., McKenna W.J., Sherrill D. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force criteria // *Circulation.*– 2010.– Vol. 121 (13).– P. 1533–1541.
- McKenna W.J., Thiene G., Nava A. et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology and of the Scientific Council on Cardiomyopathies of the International Society and Federation of Cardiology // *Brit. Heart J.*– 1994.– Vol. 71 (3).– P. 215–218.
- Meaney J.F., Kazerooni E.A., Jamadar D.A., Korobkin M. CT appearance of lipomatous hypertrophy of the interatrial septum // *Am. J. Roentgenol.*– 1997.– Vol. 168 (4).– P. 1081–1084.
- Nadra I., Dawson D., Schmitz S.A. et al. Lipomatous hypertrophy of the interatrial septum: a commonly misdiagnosed mass often leading to unnecessary cardiac surgery // *Heart.*– 2004.– Vol. 90 (12).– P. e66.
- Nava A., Bauce B., Falierto L. Incidence and natural history // *Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia /*

- Eds. A. Nava, L. Rossi, G. Thiene.– Amsterdam: Elsevier, 1997.– P. 17–23.
31. Sen-Chowdhry S., Prasad S.K., Syrris P. et al. Cardio-vascular magnetic resonance in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy revisited: comparison with Task Force criteria and genotype // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48 (10).– P. 2132–2140.
32. Sen-Chowdhry S., Syrris P., McKenna W.J. Role of genetic analysis in the management of patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 50 (19).– P. 1813–1821.
33. Sparrow P.J., Kurian J.B., Jones T.R., Sivanathan M.U. MR imaging of cardiac tumors // *Radio Graphics.*– 2005.– Vol. 25 (5).– P. 1255–1276.
34. Su L., Siegel J.E., Fishbein M.C. Adipose tissue in myocardial infarction // *Cardiovasc. Pathol.*– 2004.– Vol. 13 (2).– P. 98–102.
35. Tada H., Shimizu W., Ohe T. et al. Usefulness of electron-beam computed tomography in arrhythmogenic right ventricular dysplasia: relationship to electrophysiological abnormalities and left ventricular involvement // *Circulation.*– 1996.– Vol. 94 (3).– P. 437–444.
36. Tansey D.K., Aly Z., Sheppard M.N. Fat in the right ventricle of the normal heart // *Histopathology.*– 2005.– Vol. 46 (1).– P. 98–104.
37. Vassiliadis I.V., Despotopoulos E., Kaitozis O.C. et al. Epicardial fat volume. A novel risk biomarker for the subclinical coronary artery // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 45.
38. Zafar H.M., Litt H.I., Torigian D.A. CT imaging features and frequency of left ventricular myocardial fat in patients with CT findings of chronic left ventricular myocardial infarction // *Clin. Radiol.*– 2008.– Vol. 63 (3).– P. 256–262.

Поступила 13.11.2014 р.

### **Відкладання жирової тканини в міокарді в нормі та при патології. Клінічний випадок ліпоматозної гіпертрофії правого шлуночка**

М.І. Лутай, С.В. Федьків, І.П. Голікова, О.О. Немчина, А.О. Чекалова, В.А. Слободський, В.В. Товстуха

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

Представлена оглядова інформація з проблеми відкладання жирової тканини в міокарді. Описано морфологічні особливості, клінічна картина і методи неінвазивної візуалізації (ультразвукова діагностика, мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) та магнітно-резонансна візуалізація серця) таких форм відкладання жирової тканини, як ліпоматозна дисплазія після перенесеного інфаркту міокарда, аритмогенна дисплазія правого шлуночка, ліпома серця, ліпоматозна гіпертрофія міжпередсердної перегородки, а також фізіологічне відкладання жиру. Описано клінічний випадок ліпоматозної гіпертрофії правого шлуночка в пацієнта віком 55 років зі скаргами на задишку при фізичному навантаженні. Наведено дані ультразвукового дослідження серця як первинного візуалізаційного методу, за допомогою якого виявлено незвичайне потовщення і зміна структури стінки правого шлуночка. Надалі діагноз підтверджено при проведенні МСКТ серця з контрастуванням. Випадок цікавий також тим, що в пацієнта відзначалися зміни ЕКГ, яка також представлена в статті. Потрібно подальше спостереження пацієнтів з так званою фізіологічною жировою тканиною міокарда для оцінки її клінічного значення і тривалого прогнозу.

**Ключові слова:** кардіоміоцити, жирова тканина міокарда, вільна стінка правого шлуночка, ліпоматоз, «фізіологічне» відкладання жиру.

### **Deposition of adipose tissue in the myocardium in normal and pathological conditions. Clinical case of lipomatose hypertrophy of right ventricle**

М.І. Lutai, S.V. Fedkiv, I.P. Golikova, O.O. Nemchna, A.O. Chekalova, V.A. Slobodskiy, V.V. Tovstukha

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

The article presents an overview of the problem of fat deposition in the myocardium. Morphological characteristics, clinical and noninvasive imaging techniques, such as echocardiography, multislice computed tomography and magnetic resonance imaging of the heart are presented in the article. Different forms of fat deposits as lipomatose dysplasia after myocardial infarction, arrhythmogenic right ventricular dysplasia, heart lipoma, lipomatose hypertrophy of the interatrial septum, and physiological fat deposition are described. Article is illustrated with original images of various forms of fat deposition in the heart. The clinical case of lipomatose hypertrophy of right ventricle in 55 years old patient with complaints of dyspnea on exertion is presented. During echocardiography unusual thickening and changes of the right ventricular wall structure were found. The diagnosis was confirmed by contrast cardiac MSCT. The patient had also ESC abnormalities. Further observation of patients with so-called physiological adipose tissue of myocardium is necessary in order to evaluate its clinical value and long-term prognosis.

**Key words:** cardiomyocytes, adipose tissue, right ventricle, lipomatosis, «physiological» fat deposition.

УДК 616.12-008.318

# Течение аритмии у больных, перенесших эпизод трепетания предсердий 1 : 1

Ю.В. Зинченко, А.И. Фролов

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

Трепетание предсердий (ТП) – предсердная тахикардия, обусловленная механизмом *massed entry*. В связи с высокой частотой (250–350 сокращений в 1 мин) и правильным ритмом она обычно сопровождается неполной атриовентрикулярной (АВ) блокадой, что обеспечивает более редкий ритм сокращений желудочков [2]. Физиологические свойства АВ-узла обеспечивают защиту миокарда желудочков от высокой частоты предсердных импульсов. Поэтому АВ-узловое проведение 1 : 1 встречается при ТП исключительно редко: в период физической нагрузки, стрессовых ситуациях, под воздействием симпатомиметиков, во время наркоза, а также у детей [1].

Согласно теории Н.Е. Введенского (1901), функционирование нервной ткани под влиянием внешних агентов может значительно изменяться от стадии пониженной лабильности до стадии возбуждения с последующим этапом торможения. Функциональное состояние нервной системы влияет на скорость проведения импульса в нервном волокне и количество выделяемых нервных медиаторов, что в свою очередь существенно влияет на АВ-проведение.

В клинической практике ТП с проведением на желудочки 1 : 1 чаще можно наблюдать как осложнение лечения больных с ТП и фибрилляцией предсердий (ФП) при использовании антиаритмических препаратов (ААП) I и III класса (по классификации Е.М. Vaughan Williams) [3]. Высокая кратность проведения на желудочки опасна осложнениями (инфаркт миокарда, отек легких и др.), особенно у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сердечной недостаточностью (СН).

Какой прогноз у больных, перенесших эпизод аритмии с проведением на желудочки 1 : 1? Какая частота повторных пароксизмов ТП с такой кратностью АВ-проведения? В литературе подобных данных мы не наблюдали.

В связи с этим представляет интерес несколько клинических наблюдений пациентов, перенесших эпизод ТП 1 : 1.

**Пациент 1.** Больной С., 31 год. Диагноз: врожденный порок сердца, триада Фалло, хирургическая коррекция порока в анамнезе. Поступил в клинику с впервые выявленным ТП, сопровождающимся проведением на желудочки 1 : 1, возникшим на фоне интенсивной физической нагрузки (рис. 1А). На электрокардиограмме (ЭКГ) – ТП с кардиоциклом 220 мс (270 сокращений в 1 мин). Приступ сопровождался артериальной гипотензией. В горизонтальном положении в состоянии покоя кратность проведения на желудочки уменьшилась до 2 : 1 (рис. 1Б). Пароксизм купирован внутривенным введением амиодарона. Профилактическую антиаритмическую терапию (ААТ) не назначали.

С целью изучения функционального состояния проводящей системы сердца через 1 мес выполнена диагностическая чреспищеводная электрокардиостимуляция (ЧПЭКС) в исходе и на фоне атропиновой пробы. Заключение: дисфункция синусового узла (СУ), дополнительных путей проведения не выявлено.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМ ЭКГ): наджелудочковая экстрасистолия – 348; желудочковая экстрасистолия – 5; эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям, эпизоды синоаурикулярной блокады II степени.



Эхокардиография (ЭхоКГ): максимальный размер левого предсердия (ЛП) – 43,9 мм; S ЛП (систола) – 22 см<sup>2</sup>; конечносистолический объем (КСО) левого желудочка (ЛЖ) – 74,7 мл; конечно-диастолический объем (КДО) ЛЖ – 171,9 мл; фракция выброса (ФВ) ЛЖ – 56,6 %; конечнодиастолический размер (КДР) правого желудочка (ПЖ) – 32,6 мм; S правого предсердия (ПП) (систола) – 21,7 см<sup>2</sup>; индекс массы миокарда ЛЖ – 77,8 г/м<sup>2</sup>. Степень регургитации на митральном клапане (МК) – (2+), трикуспидальном (ТК) – (1+).

Второй пароксизм ТП возник через 10 мес. На ЭКГ ТП с коэффициентом проведения 2 : 1. Назначен амиодарон в дозе 600 мг/сут, и через неделю выполнена ЧПЭКС, при которой ТП трансформировано в ФП. После увеличения дозы амиодарона до 800 мг/сут на 3-и сутки восстановился правильный синусовый ритм. Рекомендовано продолжить прием амиодарона в поддерживающей дозе.

Через полгода у больного возник третий пароксизм ТП, но из-за хорошей переносимости аритмии к врачу не обратился, самостоятельно начал принимать амиодарон. Спустя 2 мес самочувствие ухудшилось (появилась одышка). После проведения антикоагулянтной терапии на фоне курсового приема амиодарона восстановлен синусовый ритм при помощи ЧПЭКС.

В очередной раз пациент обратился через 10 мес с эпизодом ФП продолжительностью 1 нед. В межприступный период тяжело физически работал. При осмотре – ФП со средней частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 165 в 1 мин. Артериальное давление 105/70 мм рт. ст. Назначены амиодарон и антикоагулянты. Через 6 сут больной внезапно умер от тромбоэмболии ствола легочной артерии.

Особенностью этого случая является наличие у больного редких пароксизмов ТП, не нуждающихся в длительной профилактической ААТ. В то же время факторами, осложняющими течение аритмии, были оперированный врожденный порок сердца, нежелание пациента следовать рекомендациям лечащего врача, а также выполняемые на производстве большие физические нагрузки, которые привели к возникновению ФП. С большей вероятностью у больного в течение последнего года возникали бессимптомные эпизоды аритмии.

**Пациент 2.** Больной Б., 74 года. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии. ИБС. Кардиосклероз. Персистирующая форма ТП. СН I стадии.

Обратился к врачу по поводу одышки, которая появилась после интенсивной физической нагрузки. На ЭКГ выявлено ТП с кардиоциклом

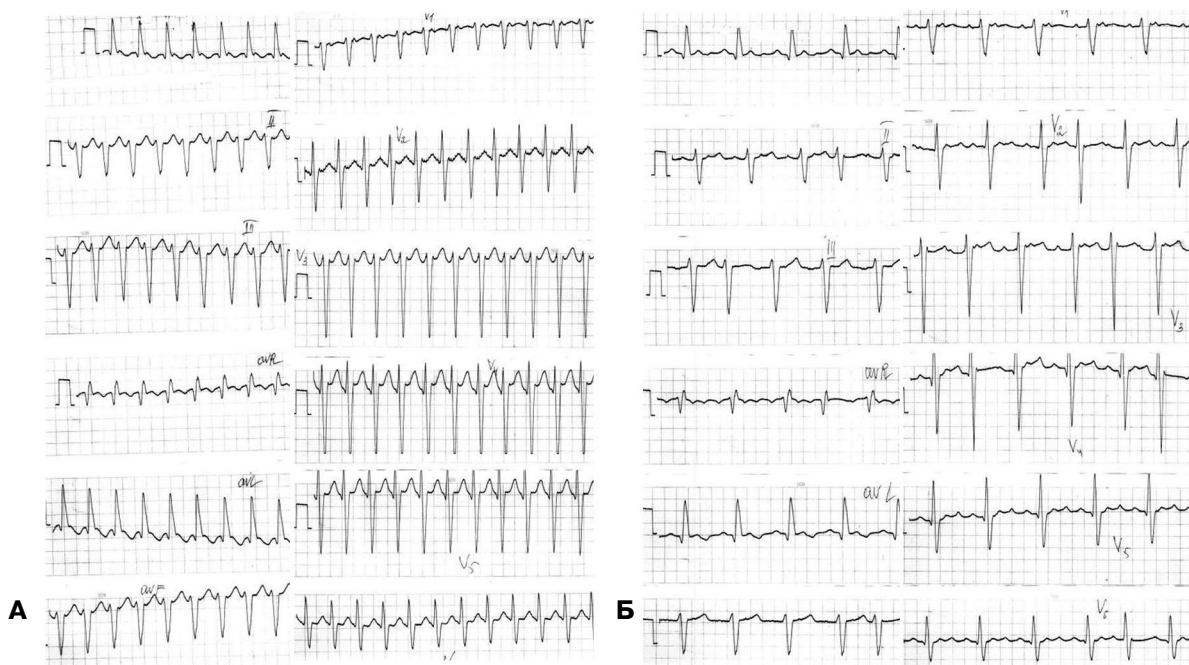


Рис. 1. ЭКГ пациента 1, ТП с кардиоциклом 220 мс: А – коэффициент проведения на желудочки 1 : 1, ЧЖС – 270 в 1 мин; Б – коэффициент проведения 2 : 1, ЧЖС – 135 в 1 мин.

240 мс и коэффициентом проведения 2:1, ЧЖС – 120 в 1 мин. ЭхоКГ: ЛП – 45,1 мм; КСО ЛЖ – 42,7 мл; КДО ЛЖ – 94,1 мл; ФВ ЛЖ – 55 %; КДР ПЖ – 25 мм; S ПП – 21,8 см<sup>2</sup>. Степень регургитации на МК – (1+) и ТК – (2+).

Лечение амиодароном вызвало гипертиреоз. После его отмены и компенсации функции щитовидной железы больной направлен в отдел аритмий с эпизодом ТП продолжительностью до 6 мес для решения вопроса о тактике восстановления синусового ритма. С целью замедления ритма получал бисопролол и сердечные гликозиды, но адекватного контроля ЧЖС не достигнуто.

На фоне эмоциональной нагрузки у больного резко ухудшилось самочувствие. ЭКГ: цикл ТП – 240 мс с коэффициентом проведения 1:1 и ЧЖС – 250 в 1 мин. Артериальное давление 90/60 мм рт. ст. Больному с помощью ЧПЭКС ТП переведено в ФП. Самочувствие существенно улучшилось, но пациент отказался от дальнейшего восстановления ритма. Назначены

$\beta$ -адреноблокаторы, сердечные гликозиды, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), мочегонные, антикоагулянты.

Через 2 года больной обследован повторно, продолжает принимать назначенное лечение, на ЭКГ сохраняется норма форма ФП. Эпизодов ТП не регистрировали.

**Пациент 3.** Больной Р., 30 лет. Диагноз: метаболическая кардиомиопатия. Персистирующая форма ТП. Гипертоническая болезнь II стадии. СН I стадии. Сахарный диабет средней тяжести. Ожирение III степени.

Анамнез аритмии составляет 3 года. Пароксизмы ТП возникают с частотой 1 раз в полгода, купирует амиодароном. Очередной приступ аритмии, возникший на фоне интенсивной физической нагрузки, сопровождался проведением на желудочки 1:1 и ЧЖС – 230 в 1 мин (рис. 2А). После внутривенного введения амиодарона кратность проведения уменьшилась до 2:1 с ЧЖС – 135 в 1 мин (рис. 2Б). Синусовый ритм восстановлен с помощью ЧПЭКС.

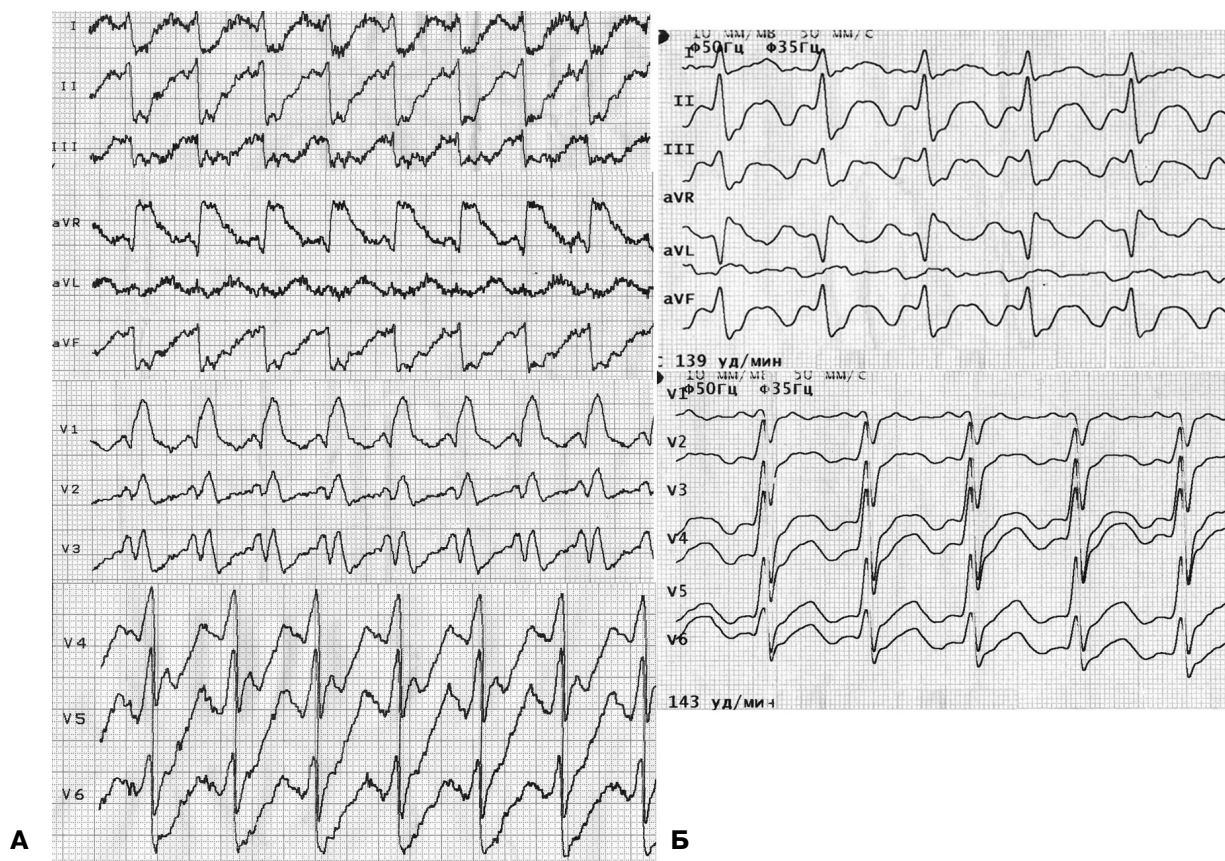


Рис. 2. ЭКГ пациента 3: А – ТП с кардиоциклом 260 мс, коэффициент проведения на желудочки 1:1, ЧЖС – 230 в 1 мин; Б – ТП с кардиоциклом 220 мс, коэффициент проведения 2:1, ЧЖС – 135 в 1 мин.

Через неделю выполнена диагностическая ЧПЭКС без фоновой ААТ: функция СУ и АВ-проведение в норме, данных о наличии аномальных путей проведения не выявлено. При ХМ ЭКГ зарегистрировано 46 наджелудочковых экстрасистол.

Учитывая высокую кратность проведения на желудочки при возникновении ТП, больному выполнили катетерную деструкцию каватрикуспидального перешейка. Через полгода у пациента зафиксированы пароксизмы ТП. На фоне прогрессирования основного и сопутствующих заболеваний пароксизмы участились, и, несмотря на проводимую ААТ, через год установилась постоянная форма ФП. Период наблюдения составил 7 лет. За это время ТП не регистрировали.

**Пациент 4.** Больной М., 68 лет. Диагноз: ИБС. Кардиосклероз. Персистирующая форма ТП. СН I стадии.

Впервые ТП зафиксировано 2 года назад после перенесенной пневмонии. Синусовый ритм восстановлен амиодароном. Повторный пароксизм возник через год, но вследствие хорошей переносимости аритмии больной к врачу не обращался. Через полгода на фоне интенсивной физической нагрузки зарегистрировано ТП с коэффициентом проведения 1 : 1. В состоянии покоя кратность проведения уменьшилась до 2 : 1. Назначен амиодарон, и через несколько дней ритм восстановлен с помощью ЧПЭКС.

Через неделю на фоне курсового лечения амиодароном выполнено ХМ ЭКГ: в вечернее время зарегистрирован пароксизм ФП, трансформировавшийся в ТП с эпизодами учащения ритма до 226 сокращений в 1 мин. Больной хорошо переносил аритмию. Синусовый ритм восстановлен с помощью ЧПЭКС.

ЭхоКГ на фоне синусового ритма: ЛП – 44,5 мм; S ЛП – 33,9 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 80,8 мл; КДО ЛЖ – 164,2 мл; ФВ ЛЖ – 52,2 %; КДР ПЖ – 41,5 мм; S ПП – 35,9 см<sup>2</sup>; индекс массы миокарда ЛЖ – 106,2 г/м<sup>2</sup>. Степень регургитации на МК и ТК – (1+).

Назначено лечение (амиодарон, β-адреноблокаторы, ингибиторы АПФ), и через полгода выполнено повторное обследование. На фоне проводимой терапии отмечается уменьшение полостей сердца и количества нарушений ритма при ХМ ЭКГ: наджелудочковая экстрасистолия – 140, парная – 10, групповая – 8, 1 эпизод ФП из 8 комплексов; желудочковая экстрасистолия –

124. ЭхоКГ: ЛП – 41,1 мм; S ЛП – 23,4 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 57,4 мл; КДО ЛЖ – 140,7 мл; ФВ ЛЖ – 59,2 %; КДР ПЖ – 32,6 мм; S ПП – 23,4 см<sup>2</sup>.

Через год выполнено ХМ ЭКГ без ААТ: наджелудочковая экстрасистолия – 2092, парная – 32, групповая – 133, 1 эпизод ФП продолжительностью 3 мин с частотой до 211 сокращений в 1 мин; желудочковая экстрасистолия – 6198, парная – 100; 4 паузы (более 2 с) с максимальной – 2039 мс в ночное время. Выполнена диагностическая ЧПЭКС: функция СУ и АВ-проведение в норме, данных о наличии аномальных путей проведения не выявлено. ЭхоКГ на фоне синусового ритма: ЛП – 40,5 мм; S ЛП – 23,8 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 64,3 мл; КДО ЛЖ – 156,2 мл; ФВ ЛЖ – 58,8 %; КДР ПЖ – 30,6 мм; S ПП – 24,7 см<sup>2</sup>.

В последующем пароксизмы участились, при выполнении повторных электростимуляционных кардиоверсий регистрировали два вида ТП с кардиоциклом 170–180 мс и 260–280 мс. Несмотря на применяемую ААТ, через полтора года после эпизода ТП с проведением 1 : 1 установилась постоянная форма ФП. Срок наблюдения – 3 года. За этот период пароксизмов ТП не регистрировали.

Таким образом, анамнез аритмии составил 4 года. Несмотря на отсутствие тяжелой кардиальной патологии, артериальной гипертензии и сопутствующих заболеваний, у больного прогрессировала ФП.

**Пациент 5.** Больной Ч., 59 лет. Диагноз: врожденный порок сердца, дефект межпредсердной перегородки. Персистирующая форма ТП. СН I стадии.

Впервые пароксизм ТП возник 10 лет назад. Купирован амиодароном. Поступил в клинику со вторым приступом продолжительностью около месяца. Амбулаторно принимал амиодарон. На ЭКГ – ТП с циклом 240 мс, коэффициентом проведения 2 : 1, полная блокада левой ножки пучка Гиса. При выполнении ЧПЭКС возникло проведение на желудочки 1 : 1. После трансформации ТП в ФП, учитывая наличие артериальной гипотензии, нарушение внутрижелудочковой проводимости, синусовый ритм восстановили с помощью электрической кардиоверсии.

Через неделю выполнена ЭхоКГ на фоне синусового ритма: ЛП – 31,2 мм; S ЛП – 21,7 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 57,4 мл; КДО ЛЖ – 131,8 мл; ФВ ЛЖ – 56,5 %; КДР ПЖ – 38,2 мм; S ПП – 19,5 см<sup>2</sup>; индекс массы миокарда ЛЖ – 92,1 г/м<sup>2</sup>. Степень регургитации на МК – (2+), ТК – (1+).

Выполнена коронарорентрикулография: патологии не выявлено. Учитывая отсутствие тяжелой кардиальной патологии и высокую кратность проведения на желудочки при пароксизме ТП, больному выполнили радиочастотную катетерную деструкцию каватрикуспидального перешейка. Несмотря на проводимое лечение (включая ААТ), отсутствие дилатации полостей, у больного через полгода установилась постоянная форма ФП. Период наблюдения составил 3 года. В течение этого срока пароксизмов ТП не регистрировали.

**Пациент 6.** Больной Ш., 52 года. Диагноз: миокардиофиброз. Впервые возникшее ТП. Гипертоническая болезнь II стадии. СН I стадии.

Эпизод ТП около года. Вследствие хорошей переносимости аритмии к врачу не обращался. В течение последних нескольких месяцев усилилась одышка. На фоне эмоционального стресса у больного резко ухудшилось самочувствие. На ЭКГ цикл ТП – 250 мс с коэффициентом проведения 1 : 1 и ЧЖС – 240 в 1 мин. Учитывая продолжительность эпизода аритмии и артериальную гипотензию, больному осуществили электрическую кардиоверсию.

После восстановления синусового ритма через 1 нед выполнена ЭхоКГ: ЛП – 53,1 мм; S ЛП – 35 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 123,8 мл; КДО ЛЖ – 279,9 мл; ФВ ЛЖ – 55,8 %; КДР ЛЖ – 29,1 мм; S ПП – 32,9 см<sup>2</sup>; индекс массы миокарда ЛЖ – 192,1 г/м<sup>2</sup>. Степень регургитации на МК и ТК – (2+). ХМ ЭКГ: зарегистрировано 7 наджелудочковых экстрасистол. При выписке из стационара рекомендовано продолжить прием амиодарона, ингибиторов АПФ.

Через 3 мес на фоне проводимой терапии больной обследован повторно. ЭхоКГ: ЛП – 44,5 мм; S ЛП – 24 см<sup>2</sup>; КСО ЛЖ – 108,6 мл; КДО ЛЖ – 223,6 мл; ФВ ЛЖ – 51,4 %; КДР ЛЖ – 41,9 мм; S ПП – 27,3 см<sup>2</sup>. При ХМ ЭКГ выявлено 5 наджелудочковых экстрасистол. Амиодарон отменен, рекомендовано продолжать антигипертензивную терапию.

Период наблюдения составил 7 лет. В течение этого срока регистрировали 2 пароксизма ТП, купированы соталолом в одном случае и ЧПЭКС – во втором. Следует отметить, что за этот период у больного выявлен сахарный диабет.

#### *Что объединяет все представленные клинические случаи?*

1. У всех больных выявлена органическая кардиальная, значимая сопутствующая патология и/или длительный период существования аритмии, но отсутствовали симптомы тяжелой СН.

2. У представленных пациентов не выявлено признаков дилатации полости ЛЖ и была сохранена его систолическая функция, что свидетельствует о признаках электрического ремоделирования предсердий при отсутствии структурно-функциональных изменений миокарда.

3. Эпизоды ТП с коэффициентом проведением на желудочки 1 : 1 возникали на фоне физической и эмоциональной перегрузки, в то же время, значимых гемодинамических нарушений не выявлено.

4. При возникновении ТП с кратностью проведения на желудочки 1 : 1 в состоянии покоя, в горизонтальном положении коэффициент проведения увеличивался до 2 : 1.

5. По данным диагностической ЧПЭКС, после восстановления синусового ритма не выявлено функционирования дополнительных аномальных путей проведения.

6. По результатам клинического наблюдения, у большинства пациентов произошла быстрая трансформация типичного ТП в постоянную форму ФП.

7. После установления постоянной формы ФП эпизодов ТП, и тем более с кратностью проведения на желудочки 1 : 1, не отмечено.

8. Угрожающих жизни состояний, обусловленных высокой ЧСЖ, не регистрировали.

Таким образом, у больных с ТП на фоне симпатoadренальной стимуляции существует риск резкого изменения функциональных свойств АВ-соединения с улучшением проведения на желудочки. В состоянии покоя вегетативная регуляция нормализуется, и кратность проведения на желудочки уменьшается. Поэтому при возникновении клинической ситуации, когда ТП сопровождается проведением на желудочки 1 : 1, необходимо пациенту принять горизонтальное положение тела.

При остро возникших эпизодах ТП с коэффициентом проведения 1 : 1 наиболее оптимальным ААП для купирования является амиодарон,

поскольку применение препаратов I класса может привести к уменьшению цикла тахикардии и парадоксальному улучшению АВ-проведения в антеградном направлении. Особенно противопоказано использование ААП I класса с внутренней симпатомиметической активностью. Кроме того, по сравнению с другими ААП, амиодарон минимально влияет на инотропную функцию миокарда.

У больных с длительным эпизодом аритмии, осложнившимся проведением на желудочки 1 : 1, тактика должна быть направлена на замедление ЧЖС: препараты, блокирующие АВ-проведение ( $\beta$ -адреноблокаторы, верапамил, сердечные гликозиды), седативная терапия. После уменьшения ЧЖС необходимо принять решение о целесообразности и способе восстановления синусового ритма. Нередко у больных с типичным ТП и коэффициентом проведения на желудочки 2:1 тяжело добиться эффективного контроля ЧЖС, и в случае, когда восстановление ритма не планируется, необходимо выполнить ЧПЭКС с целью трансформации ТП в ФП. Кардиоверсию необходимо выполнять в плановом порядке после применения соответствующей антикоагулянтной терапии. Исключение составляют пароксизмы аритмии, сопровождающиеся угрожающими жизни состояниями (острый коронарный синдром, острая левожелудочковая недостаточность). Таким больным показана urgentная электрическая кардиоверсия.

После восстановления синусового ритма необходимо тщательное обследование пациентов в специализированной клинике с целью исключения проаритмогенного действия ААП или наличия аномальных дополнительных путей проведения. Иногда бессимптомные кратковременные эпизоды ТП с коэффициентом проведения на желудочки 1 : 1 выявляются при ХМ ЭКГ, что вызывает трудности при интерпретации результатов исследования. Необходимо уточнить, что такие ситуации могут возникать у больных с ФП на фоне физических и эмоциональных нагрузок, а также при использовании ААП. В этих случаях необходимо проводить коррекцию ААП, поскольку она может перевести бессимптомные эпизоды в аритмию с клинической симптоматикой.

Пациентам, перенесшим эпизод ТП с кратностью проведения на желудочки 1 : 1, необхо-

димо рекомендовать модификацию образа жизни, исключая физические перегрузки. Следует отметить, что катетерная деструкция каватрикуспидального перешейка, выполненная у 2 пациентов, не повлияла на прогноз заболевания и течения аритмии. Можно предположить, что в повышении функциональной проводимости по АВ-соединению участвуют иные электрофизиологические механизмы проведения, активизирующиеся при симпатoadrenalовой стимуляции.

Кроме того, необходимо учитывать, что с возрастом увеличивается частота выявления не только органической кардиальной патологии, но и многих значимых для сердечно-сосудистой системы сопутствующих заболеваний. Все эти условия создают благодатную почву для возникновения и возрастного увеличения частоты регистрации ФП, которая, в отличие от изолированного типичного ТП, быстрее приводит к дилатации ЛП. В свою очередь, перегрузка и гипертрофия ЛП провоцируют возникновение аритмий, в основе которых лежит механизм *micro-re-entry*. Поэтому ФП приобретает доминирующий характер над типичным ТП. Всеми этими механизмами мы можем объяснить отсутствие регистрации типичного ТП после установления постоянной формы ФП в представленных клинических наблюдениях.

## Литература

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение): руководство для врачей. – 2-е изд. – СПб.: Фолиант, 2004. – 672 с.
2. Blomström-Lundqvist C., Scheinman M.M., Aliot 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.
3. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation. // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33. – P. 2719–2747.
4. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary. // *JACC*. – 2014. – DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.

### **Перебіг аритмії у хворих, що перенесли епізод тріпотіння передсердь 1 : 1**

Ю.В. Зінченко, О.І. Фролов

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

Представлено кілька клінічних спостережень пацієнтів з тріпотінням передсердь, що перенесли епізод аритмії з коефіцієнтом проведення на шлуночки 1 : 1. Встановлено причини виникнення подібних станів, показано ефективність відновлення і збереження синусового ритму, досліджено подальший перебіг аритмії. За наслідками клінічного спостереження в більшості хворих у короткі терміни реєстрували постійну форму фібриляції передсердь. На підставі вивчення історій хвороби обґрунтовано тактику ведення подібних станів.

**Ключові слова:** тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, ускладнення.

### **The course of arrhythmia in patients after an episode of atrial flutter 1 : 1**

Yu.V. Zinchenko, O.I. Frolov

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

The paper presents several clinical cases of patients with atrial flutter after an episode of atrial flutter 1:1. The causes of such conditions are analyzed, the effectiveness of the restoration and maintenance of sinus rhythm is shown, further course of the arrhythmia is studied. According to the results of clinical observation, most patients presented permanent atrial fibrillation during short-term follow-up. The management of patients with such conditions was established on the basis of case reports analysis.

**Key words:** atrial flutter, atrial fibrillation, complications.

## Рисунки до статті С.В. Федьків, С.С. Теличкун (с. 103–112)

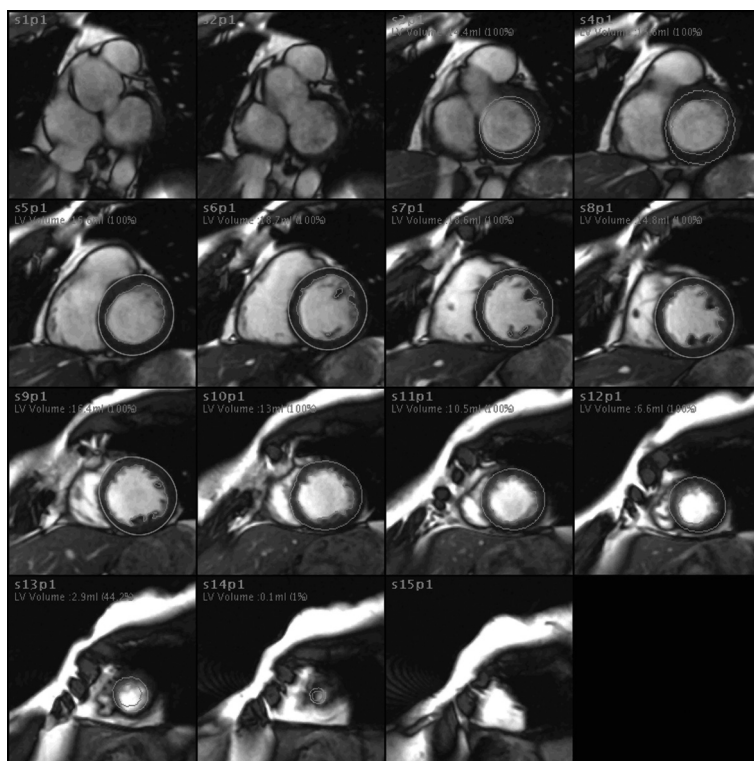


Рис. 1. Обробка МРВ-даних при комп'ютерному аналізі з вивченням регіональної та глобальної скоротливої функції серця, з точним визначенням ділянки: гіпокінезу, акінезу, дискінезу стінки ЛШ та функціонально-морфологічним аналізом з вимірюванням та розрахунком основних метричних, об'ємних та інших функціональних показників серця.

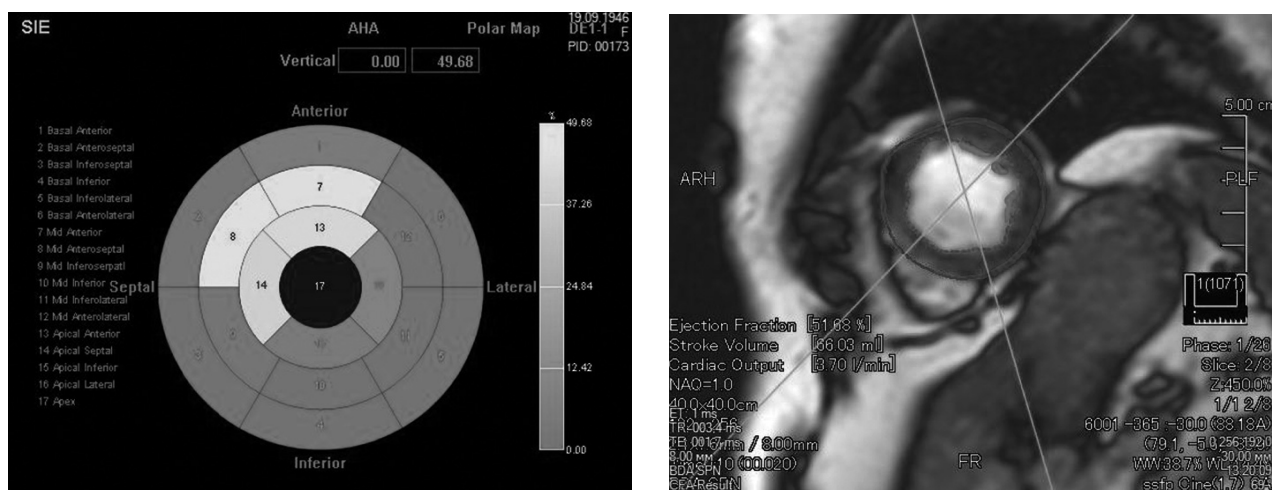


Рис. 3. Результати постпроцесингової обробки МРВ-даних представлено у вигляді 17-сегментної схеми оцінки ЛШ з вивченням регіональної скоротливої здатності міокарда.

УДК 616.127-005.4+616.124.2]-073

# Магнітно-резонансна візуалізація в діагностиці ішемічного ураження міокарда лівого шлуночка

С.В. Федьків<sup>1</sup>, С.С. Теличкун<sup>1,2</sup><sup>1</sup> ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ<sup>2</sup> ДУ «Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України», Київ

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** магнітно-резонансна візуалізація, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це головна причина захворюваності та смертності в індустриальних країнах світу. В Україні на смертність від хвороб системи кровообігу припадає 66,5 %, з яких від ІХС – 68,1 %. У структурі поширеності хвороб системи кровообігу та захворюваності на них серед дорослих частка ІХС становить відповідно 34,4 та 27,5 %; у працездатних – 27,1 та 23,5 %; пенсійного віку – 38,4 та 30,5 %. Найвищий приріст частоти випадків ІХС у молодшому віці припадає на розвиток її гострих форм – інфаркту міокарда (ІМ) та раптової смерті. У більш пізньому віці після перенесеного ІМ зростає ризик виникнення смерті через серцеву недостатність та інші ускладнення ІХС [5, 25].

Важлива своєчасна діагностика ІХС, а також динамічна оцінка функціональних і структурних показників міокарда під час лікування хворих на ІХС та тих, що перенесли ІМ, із застосуванням сучасних методів візуалізації.

## Методика МРВ в оцінці ішемічного ураження міокарда

Магнітно-резонансна візуалізація (МРВ) серця дозволяє оцінити структурний та функціональний стан міокарда, забезпечує детальну візуалізацію та оцінку особливостей анатомічної будови камер серця, вивчення структури міокарда, його функціонального стану, що надає важливі дані для діагностики ІХС [50]. Також з розвитком програмного забезпечення значно

розширюються діагностичні можливості МРВ серця: повна оцінка скоротливої здатності міокарда, точне визначення структурних і функціональних параметрів лівого шлуночка (ЛШ), у систолу та діастолу, і виявлення порушення функціонування клапанів серця [49]. За допомогою стандартизованого томографічного сегментарного аналізу серця із застосуванням методики кіно-МРВ визначають регіональну та глобальну скоротливу здатність міокарда [34]. Удосконалення програмного забезпечення МРВ дозволяє кількісно та якісно визначити зони ішемічного ураження міокарда.

Особливу діагностичну цінність серед інших променевих методів у визначенні ІХС мають методики МРВ серця з довенним болюсним контрастуванням. При цьому в ранню фазу контрастування проводять верифікацію і диференціальну діагностику ІМ та інших змін міокарда. Для визначення життєздатності міокарда ЛШ, постішемічних, рубцевих, фіброзних та запальних змін використовують пізню фазу контрастування – відтерміновану [54]. Також у спеціалізованих медичних установах кардіологічного профілю МРВ серця проводять з додатковими фармакологічними стрес-тестами, що дозволяє більш точно визначити ступінь, обсяг та зони ураження міокарда ЛШ [3].

Комплексне МРВ-дослідження серця за стандартною методикою проводять із синхронізацією за ЕКГ та дихальною функцією. Таким чином, забезпечується збереження якості та



запобігання виникненню артефактів руху від екскурсії грудної клітки та скорочень серця. Дані МРВ серця обробляють у режимах «біла» та «чорна» кров, кіно-МРВ, T1- та T2-зважені зображення (33), а також у багатовимірних реконструкціях. У режимі кіно-МРВ візуальний аналіз регіональної та глобальної скоротливої здатності міокарда ЛШ виконують під час перегляду всього серцевого циклу у вигляді відеоданих – кінопетлі у спокої, а також при проведенні фармакологічних стрес-тестів (рис. 1, див. кольорову вкладку на с. 102).

Під час МРВ серця із довшим контрастуванням візуалізується поступове надходження контрастної речовини до камер серця, а згодом і до серцевого м'яза в реальному часі, можлива оцінка перфузії міокарда ЛШ, наявності ознак як вогнищового, так і трансмурального ІМ, а також рубцевих та інших післяінфарктних змін міокарда ЛШ [1, 8].

МРВ серця – це сучасний метод діагностики ІХС, що дає можливість оцінити структурно-функціональний стан міокарда ЛШ. У міжнародній клінічній практиці це діагностичний метод другої черги, що використовується у спеціалізованих закладах з метою верифікації патологічних змін серця. МРВ серця застосовують після попереднього виконання стандартних інструментальних, лабораторних, функціональних методів дослідження, зокрема ехокардіографії (ЕхоКГ). У випадку такої необхідності МРВ серця є інформативним методом діагностики та верифікації ураження міокарда ЛШ при різних формах ІХС.

У кардіологічній практиці зростає значення методу МРВ завдяки високим показникам чутливості (87 %) та специфічності (84 %) [2, 3]. Перевагами МРВ над іншими методами візуалізації є її неінвазивність, відсутність іонізуючого випромінювання та значно нижча частота алергійних реакцій на введення контрастних препаратів гадолінію порівняно з рентгеноконтрастними речовинами [9, 23].

### **Візуалізація структур серця**

МРВ-обстеження серця дає змогу отримати тривимірне зображення камер серця і його структур; це обов'язкова вимога для належної інтерпретації зображень та якісної постпроцесингової обробки. На відміну від ЕхоКГ, метод МРВ дозволяє отримувати візуалізацію серця в будь-якій площині, незалежно від

доступності акустичних вікон [41]. Відповідна комбінація ортогональних площин серця при МРВ на мультипланарних зображеннях забезпечує інтерпретацію з реальними вимірами, на яких серцево-судинні структури можуть бути визначені в анатомічному форматі візуалізації.

Під час проведення МРВ серця кров виступає власним контрастом, що забезпечує отримання МР-зображень шлуночків, передсердь та їх перегородок (рис. 2), а також чітку диференціацію ендокарда, міокарда та епікарда. Передсердно-шлуночкові клапани тонкі й рухливі, тому на поперечних зрізах вони відображаються нечітко. Найкраще вони візуалізуються в систолічну фазу серцевого циклу [50].

Першим етапом МРВ-обстеження серця є отримання зрізів поперечної, сагітальної та корональної площин. Фактично серце розміщено в грудній порожнині з ротацією вліво і каудально на 30–45 °. Оскільки при МРВ-дослідженні можлива візуалізація у будь-якій проекції, це дає можливість отримати чіткі зображення зрізів по довгій та короткій осі серця [25].

На їх основі визначаються типові рівні серцево-судинних структур та проводиться розмітка інших зрізів серця. Сагітальні та коронарні зрізи потрібні для візуалізації анатомічних особливостей серця, середостіння, грудної та черевної аорти, інших магістральних судин та виявлення їх структурних особливостей [7].

Планування двокамерної проекції серця необхідне для отримання чотирикамерних проекцій, що в подальшому дає змогу планування МР-зображень лівого та правого шлуночків по короткій осі, а також є необхідним у постпроцесинговій обробці для визначення функціонального стану міокарда.

### **Сегментарний аналіз лівого шлуночка при МРВ серця**

МРВ-аналіз скоротливої здатності ЛШ базується на принципах, що застосовуються під час стандартних ЕхоКГ-вимірювань. Стандартизованим методом для вивчення регіональної скоротливої здатності ЛШ за допомогою ЕхоКГ вважається підхід, який передбачає поділ стінок ЛШ на 16 сегментів, запропонований Американським товариством ехокардіографії. При МРВ серця враховується ще додатковий 17-й – верхівковий сегмент ЛШ, який складно визначити методом ЕхоКГ через обмеження здатності його акустичного вікна. Кожен сегмент відпові-

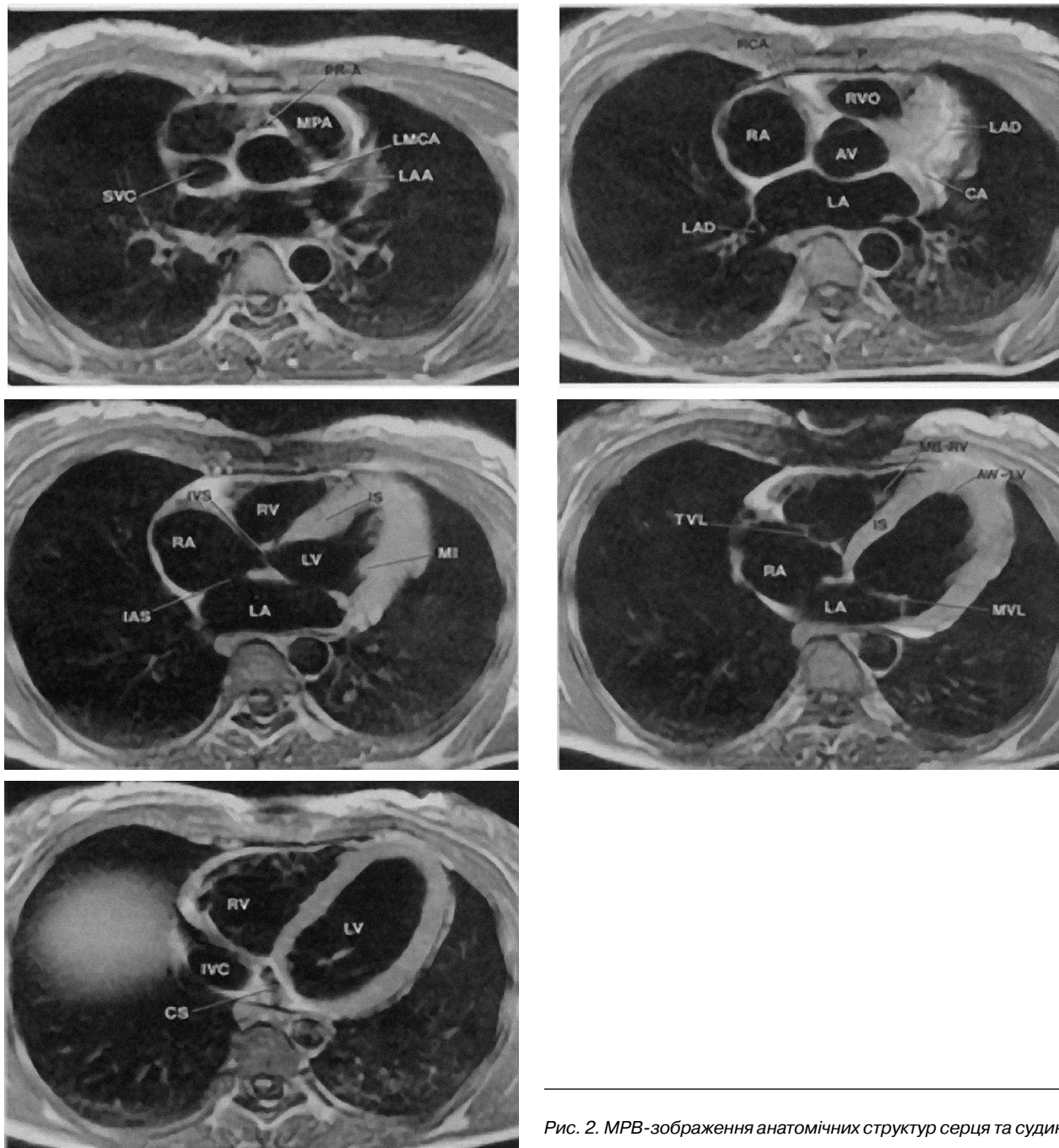


Рис. 2. МРВ-зображення анатомічних структур серця та судин.

дає 6,25 % поверхні ЛШ, а верхівка серця – 25 % [8, 55].

17-сегментна схема оцінки ЛШ затверджена Американською асоціацією серця як стандартизована схема для МРВ-зображень серця та відповідних досліджень за допомогою мультидетекторної комп'ютерної томографії (МДКТ). Сегментний розподіл ЛШ засновано на тому, що регіони його стінки васкуляризуються певною

гілкою вінцевого русла. Завдяки анатомічним даним, прямим зіставленням результатів селективних коронарографій, аутопсій та ЕхоКГ встановлено схеми 16- та 17-сегментної будови міокарда ЛШ, васкуляризація яких здійснюється відповідними вінцевими судинами [50].

При порівнянні 17-сегментної схеми ЛШ при МРВ серця із 16-сегментною схемою, що використовують при ЕхоКГ, збігаються всі орієнтири,

окрім додаткового верхівкового (17-го) сегмента. Це важливо знати як кардіологам, спеціалістам функціональної діагностики, так і рентгенологам для порівняння результатів МРВ серця, МДКТ та ЕхоКГ, а також під час проведення динамічного спостереження за хворими із серцево-судинними захворюваннями за допомогою цих методів [8].

Завдяки 17-сегментній оцінці ЛШ, стандартизованій для МРВ- та МДКТ-досліджень серця, легко визначаються топографічні ділянки ІМ та його співвідношення до судинних басейнів вінцевих артерій.

### **T1-зважені зображення**

Сучасна МРВ серця дозволяє проводити кількісну оцінку показників міокарда та крові в режимі T1-33, які є ключовими в оцінці стану його тканин. Кількісна оцінка в режимі T1-33 вимагає отримання кількох зображень для побудови кривої відновлення T1, що відповідає постійній часу поздовжньої релаксації у режимі T1. Цей параметр може відобразитися на T1-картуванні, коли оцінка сигналів у режимі T1-33 кодується у інтенсивності кожного пікселя [35, 36].

МРВ серця може відслідковувати біологічно важливі зміни в міокарді за допомогою нативних (без контрастування) T1-33, що відображають захворювання міокарда із визначенням змін як у кардіоміоцитах, так і в інтерстиціальній тканині, та оцінки позаклітинної об'ємної фракції після введення контрастної речовини за допомогою візуалізації та вимірювання розміру позаклітинного простору. Останні напрямки досліджень методик візуалізації намагаються оцінити об'єм клітинного та міжклітинного компонента міокарда. Концепція використання позаклітинних елементів для кількісної оцінки інтерстиціального простору досліджується вченими протягом багатьох десятиліть [26]. Сучасні можливості T1-33 дозволяють проводити рутинну неінвазивну оцінку позаклітинного об'єму.

Також нативні T1-33 міокарда дозволяють неінвазивним шляхом виявити біологічно важливі процеси, що сприяє покращенню діагностики та проведенню оцінки тяжкості захворювання і встановленню потенційного прогнозу подальшого його перебігу. При МРВ серця на нативних T1-33 можливо виявити зміни в міокарді та патологічні процеси, пов'язані з надлишком води у зонах набряку [35, 51], накопичення протеїнів [27] та інших додаткових компонентів, що візуалізуються на T1-33, таких як ліпіди [44,

46] або залізо (при кровотечах чи гемосидерозі) [37]. Оскільки отримання T1-33 – це безконтрастний метод, залишається можливість проведення МРВ-обстеження хворим з нирковою недостатністю. Зміни міокарда на нативних T1-33 можуть свідчити як про серцево-судинні захворювання (гострий коронарний синдром, гострий ІМ та міокардити), які мають на T1-33 МР-сигнал високої інтенсивності [39], так і про системні ураження: амілоїдоз (МР-сигнал зниженої інтенсивності на T1-33) [27], хвороба Андерсона – Фабрі (МР-сигнал низької інтенсивності на T1-33) [44] і гемосидероз (сигнал низької інтенсивності на T1-33).

Ранні ознаки захворювань міокарда на T1-33 (T1-картування) у поєднанні з іншими протоколами МРВ серця дають можливість виявити зони та характер ураження при гострому коронарному синдромі [35, 51], недіагностованих дифузних міокардитах (без контрастного підсилення) та інших хворобах серця на доклінічних стадіях (гемосидероз, хвороба Фабрі, амілоїдоз) [27, 44].

Попри те, що МР-режим із використанням відтермінованого контрастного підсилення (late gadolinium enhancement – LGE), безсумнівно, дає важливу діагностичну та прогностичну інформацію [16, 19, 32], методика T1-картування та оцінка позаклітинного об'єму можуть мати перевагу над методикою LGE як у кількісному визначенні позаклітинного простору, так і в оцінюванні ступеня його поширення. Методика LGE менш інформативна для кількісної оцінки змін у позаклітинному просторі при патологіях, за яких відмінності між нормальною і ураженою тканиною міокарда менш чіткі, ніж при ІМ [28, 43].

Просторове поширення фіброзу міокарда робить можливим його виявлення на LGE МР-зображеннях [28]. У дослідженні С.А. Beltramі та співавторів з вивченням 10 сердець під час автопсії при ішемічній кардіоміопатії повідомлялося, що розподілення колагену в міокарді в більшості випадків було дифузним, а не локальним [10, 58]. Такий дифузний розподіл вмісту колагену майже неможливо кількісно оцінити за допомогою методики LGE. Оцінка позаклітинного об'єму може встановити ранні фіброзні зміни, які не завжди виявляються на LGE [28, 45, 58]. Нові можливості методик T1-33 з МР-аналізом позаклітинного об'єму дозволяють швидко виміряти позаклітинний об'єм і можуть створити нові можливості для кардіологічних досліджень у цьому напрямку [29, 57].

## **T2-33 у діагностиці гострого інфаркту міокарда**

У режимі T2-33 можлива діагностика гострого ІМ [20]. Одразу після оклюзії вінцевої артерії виникає набряк та зворотні порушення функції кардіоміоцитів, що належать до басейну ураженої артерії. З часом, за збереження оклюзії вінцевої артерії, поступова загибель кардіоміоцитів призводить до незворотних змін міокарда. Загибель кардіоміоцитів поступово прогресує від субендокардіального до субепікардіального шару.

Ділянки ураженого міокарда через набряк мають гіперінтенсивний сигнал на T2-33. Режим T2-33 дозволяє визначити зону набряку, розташовану як у ділянках некрозу міокарда, так і по периферії [42]. Тому для визначення зворотно ураженого міокарда, що має ризик некротизації, проводять МР-аналіз міокарда в режимі T2-33 та відтермінованого контрастування у режимі T1. На T2-33 життєздатний міокард матиме гіперінтенсивний сигнал, але при відтермінованому контрастуванні у режимі T1-33 у цих ділянках міокарда ЛШ не визначатиметься накопичування контрастної речовини. Нежиттєздатний міокард має ділянки гіперінтенсивного сигналу як у режимі T2-33, так і у фазу відтермінованого контрастування на T1-33 [20, 42].

## **Кіно-MPV**

У діагностиці ІХС важливою є оцінка глобальної та регіональної скоротливої здатності міокарда, особливості роботи клапанів серця та інших функціональних показників. Можливість отримання кіно-зображення за допомогою MPV збільшує діагностичну цінність методу. Візуалізація за допомогою кіно-MPV дозволяє виявити функціональні зміни міокарда в післяінфарктний період. У хворих, які перенесли ІМ, порушення сегментарної скоротливості міокарда можуть бути зворотними, коли кардіоміоцити зберігають свою життєздатність, і незворотними, коли кардіоміоцити заміщуються фіброзною тканиною з утворенням рубця [55]. Також при проведенні MPV серця є можливість точно визначити межі післяінфарктних рубцевих змін серцевого м'язу та оцінити уражені зони, порівняно з інтактним міокардом.

Під час постпроцесингової обробки МР-зображень оцінюють регіональні та глобальні порушення скоротливої здатності ЛШ із використанням 17-сегментної схеми оцінки ЛШ (рис. 3, див. кольорову вкладку на с. 102).

Для аналізу регіонального руху стінки ЛШ визначена загальна інтерпретація: нормальна скоротливість ЛШ (нормокінез), гіпокінезія, акінезія, дискінезія [8]. Глобальна скоротлива здатність ЛШ при аналізі кіно-MPV зображень оцінюється так: нормальна, незначно, помірно, значно обмежена, підвищена зі збільшенням амплітуди руху стінок ЛШ та збільшення систолічного потовщення його стінок. Наведені характеристики для опису регіональної та глобальної скоротливої здатності ЛШ використовуються як загальноприйняті визначення при ЕхоКГ, МРВ та МДКТ.

## **Магнітно-резонансна візуалізація з контрастним підсиленням: магнітно-резонансна перфузіографія; відтерміноване контрастне підсилення**

Порушення перфузії серцевого м'язу лежить в основі патогенезу ІХС. Вивчення перфузії серцевого м'язу дає можливість визначити локалізацію, ступінь та розміри ішемічного ураження міокарда. За допомогою внутрішньовенного введення парамагнітної контрастної речовини та змін МР-сигналу від неураженого міокарда МР-перфузіографія дає можливість вивчити стан кровопостачання серцевого м'язу та оцінити його післяінфарктні зміни. МР-перфузіографія дозволяє виявити зміни в гострий період ішемічного ураження міокарда [59].

Під терміном «тканинна перфузія» розуміється процес доставки з кров'ю кисню на капілярному рівні. МР-перфузія виявляє зміни на мікроциркуляторному рівні, які можуть виникати вже в ранній період від початку клінічної симптоматики гострого ІМ [9, 59].

При проведенні МР-перфузіографії серця внутрішньовенно болюсно за допомогою автоматичного шприца-інжектора вводиться контрастний препарат з розрахунку 0,1–0,2 ммоль/кг у загальному об'ємі 15–20 мл. Оцінка МР-зображень передбачає вивчення змін інтенсивності МР-сигналу міокарда та побудови кривих «інтенсивність – час». Вони відображають проходження контрастного препарату через уражені ішемією сегменти ЛШ і, відповідно, дають можливість оцінити стан кровотоку в цих сегментах. У випадку стенозування вінцевої судини ці криві мають менший кут підняття і менші значення пікової інтенсивності, ніж у зонах неураженого міокарда [24].

MPV серця з довшим контрастуванням складається з трьох фаз: перфузія (перше про-



Рис. 4. МРВ-зображення ЛШ у чотирикамерній проекції при відтермінованому контрастуванні з гадолінієм. Спостерігається підсилення інтенсивності МР-сигналу (пізні підсилення) – затримка вимивання контрасту в зоні трансмурального ураження міокарда ЛШ. Чітко візуалізується пристінковий тромб у проекції верхівкового та перегородкового сегмента ЛШ (білі стрілки).

ходження контрастної речовини), раннє контрастування та відтерміноване контрастне підсилення. Фази перфузії та відтермінованого контрастного підсилення є референтним стандар-

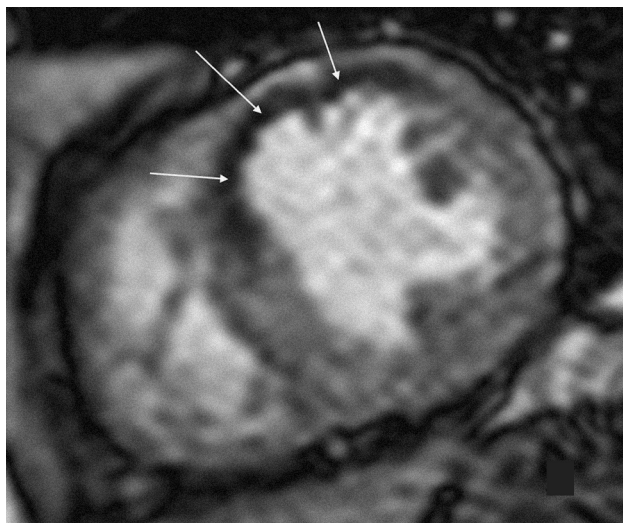


Рис. 5. МРВ-зображення ЛШ по короткій осі при МР-перфузіографії. Спостерігається зниження інтенсивності МР-сигналу за рахунок дефекту перфузії в зоні післяінфарктних змін міжшлуночкової перегородки і передньої стінки ЛШ (білі стрілки).

том для дослідження та оцінки життєздатності міокарда [2, 12, 54].

При першому проходженні контрастної речовини (20–40 с) неуражений міокард показує збільшення інтенсивності МР-сигналу з подальшим вимиванням контрастної речовини. Міокард, який забезпечується кров'ю через стенозовану судину, даватиме сигнал низької інтенсивності (рис. 5).

При пізньому підсиленні (на 10–15 хв) міокард, що кровопостачається через стенозовану вінцеву артерію на МРВ, матиме МР-сигнал збільшеної інтенсивності, порівняно з нормальним міокардом через порушення процесу «вимивання» контрастної речовини. Це обумовлено тим, що в пошкодженому міокарді збільшується об'єм позаклітинного простору та тим, що при порушенні перфузії сповільнюється вимивання контрастної речовини (рис. 6).

МРВ серця з методикою LGE є методом візуалізації з високою роздільною здатністю, який дає можливість встановити локалізацію післяінфарктного рубця та оцінити поширеність ішемічного ураження і надати інформацію щодо ділянок збереженої життєздатності міокарда. Методика LGE заснована на затримці вимивання гадолінію в некротизованій (при гострому ІМ) або рубцевій / фіброзній тканині (в пізній

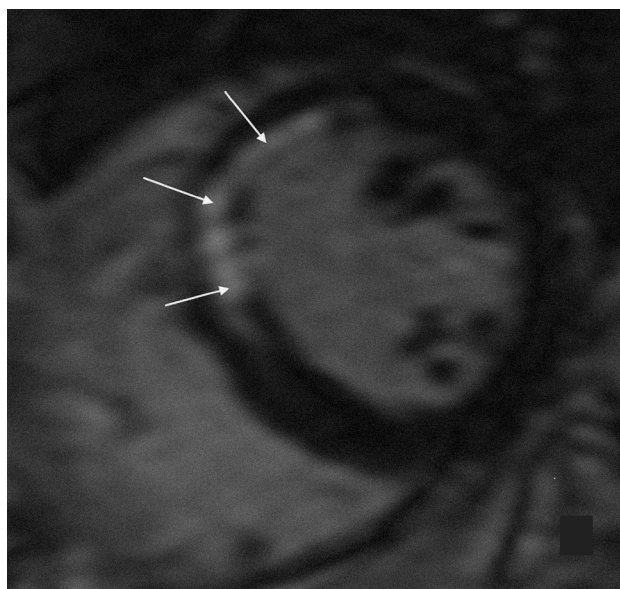


Рис. 6. МРВ-зображення ЛШ по короткій осі при відтермінованому контрастуванні. Спостерігається підвищення інтенсивності МР-сигналу за рахунок затримки контрастної речовини в зоні післяінфарктних змін міжшлуночкової перегородки і передньої стінки ЛШ (білі стрілки).

післяінфарктний період). Головною ознакою в МР-зображенні відсутності рубцевих змін міокарда є відсутність затримки контрасту при LGE [31]. Враховуючи високу просторову здатність МРВ серця, можна визначити як кількість уражених сегментів міокарда ЛШ, так і трансмуральне поширення рубця, та провести подальше динамічне спостереження цих змін. Можливість методу МРВ оцінювати локалізацію та глибину ураження міокарда є перевагою, порівняно з іншими методами візуалізації міокарда. Ішемічне ураження міокарда, яке становить  $\leq 50\%$  від товщини неуразеної стінки ЛШ, – найкращий прогностичний критерій, що вказує на можливість відновлення функції міокарда після його реваскуляризації або медикаментозної терапії [31, 47].

МРВ серця дає можливість отримати якісні та кількісні показники ЛШ, оцінити глобальну та регіональну скоротливу здатність міокарда та вивчити анатомічні особливості серця. У поєднанні з контрастуванням МРВ серця дозволяє провести точну кількісну оцінку післяінфарктного рубця [30] і спрогнозувати ймовірність функціонального відновлення після реваскуляризації [14, 47, 56]. Цінність окремого використання LGE безпосередньо впливає на точність цієї методики у прогнозуванні функціонального відновлення. Разом зі збільшенням цінності даних LGE чутливість падає, але специфічність збільшується. Наприклад, при ішемічному ураженні  $> 75\%$  збільшується несприятливий прогноз щодо відновлення міокарда після проведення

реваскуляризації [31]. Однак при ішемічному ураженні  $< 75\%$  міокарда додаткова оцінка із введенням малих доз добутаміну поліпшує точність прогнозу щодо ефективності реваскуляризації, порівняно з оцінкою виключно даних, отриманих за допомогою LGE [15, 22]. На підставі цих даних важливо визначити МР-параметри життєздатності ЛШ, отримані за допомогою МРВ серця, для кращого прогнозування відновлення дисфункціональних сегментів міокарда після реваскуляризації [13].

Життєздатний міокард характеризується кількома ознаками: цілісністю клітинних мембран, збереженою метаболічною активністю й інотропним резервом [11, 21]. Ці характеристики формують основу різних сучасних методів дослідження, а також можливість застосування методів візуалізації серця для виявлення ознак життєздатності міокарда. Окрім МРВ, життєздатність міокарда визначають за допомогою однофотонної емісійної комп'ютерної томографії і позитронно-емісійної комп'ютерної томографії. Визначення життєздатності міокарда – дуже важливий критерій для тактики лікування хворих з регіонарними порушеннями скоротливості ЛШ [55].

За допомогою методу МРВ із високою точністю можуть бути визначені післяінфарктні рубцеві зміни в серцевому м'язі після перенесеного ІМ (рис. 7).

#### Гібернований міокард при МРВ-зображенні

Гібернований міокард зазвичай визначається як життєздатний та дисфункціональний

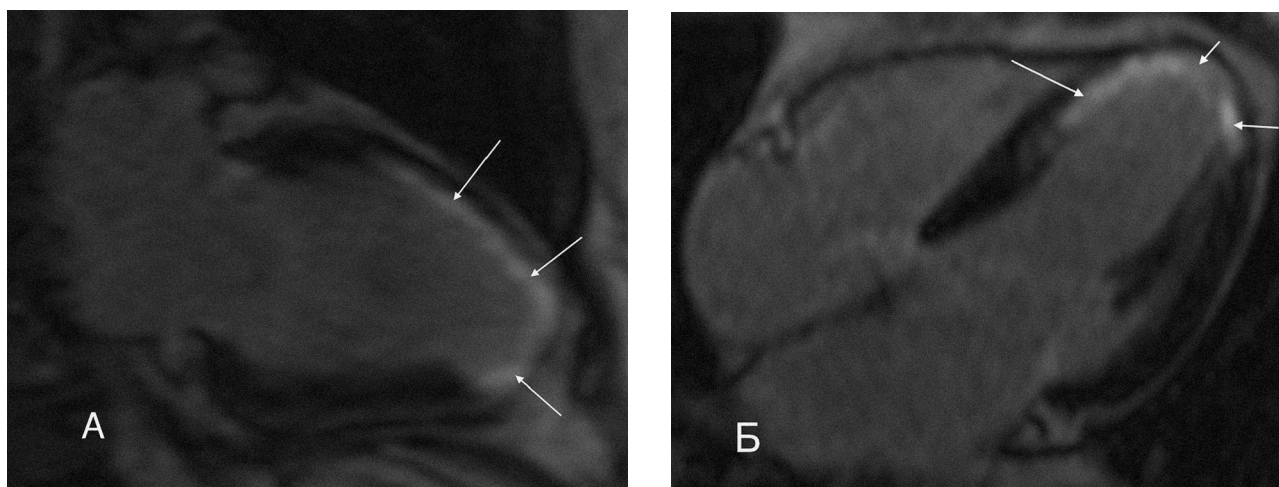


Рис. 7. МРВ-зрізи, отримані на МР-апараті Vantage Titan 1.5T HSR. А: двокамерна проекція, LGE; Б: чотирикамерна проекція, LGE. Затримка контрастної речовини (збільшення інтенсивності МР-сигналу) в проекції перегородкових, передніх, бічних та верхівкового сегментів, післяінфарктне ураження міокарда ЛШ (стрілки).

міокард, що частково відновлює своє функціонування з відновленням адекватного кровотоку після реваскуляризації [52]. Цей зворотний стан повинен бути чітко відокремленим від незворотного ішемічного ураження міокарда, при якому відновлення вінцевого кровотоку може бути невиправданим. Визначення життєздатності міокарда відіграє важливу роль у прогнозуванні клінічного стану пацієнтів зі зниженою фракцією викиду ЛШ, що тим самим сприяє точнішій оцінці можливої користі від реваскуляризації порівняно з ризиками від неї [48]. Однак проведені окремі проспективні рандомізовані дослідження, зокрема The Heart Failure Revascularisation Trial (HEART), The Positron Emission Tomography (PET), Recovery Following Revascularisation Trial (PARR-2) та The Surgical Treatment for Ischaemic Heart Failure Trial (STICH), не до кінця визначили доцільність оцінки життєздатності для прийняття клінічних рішень або впливу на рівень смертності [17, 53]. Навіть після дослідження STICH залишається потреба в подальшому з'ясуванні питання: наскільки реваскуляризація при гібернованому міокарді більш адекватна порівняно з ефективною медикаментозною терапією.

### **МРВ серця з фармакологічним навантаженням (стрес-тест)**

При МРВ серця з фармакологічним навантаженням проводиться діагностика ІХС з визначенням перфузії міокарда та порушенням кровообігу [18]. З цією метою МРВ-сканування проводять у стані спокою та зі стрес-тестом, при якому внутрішньовенно вводять добутамін або дипіридабол чи аденозин. При введенні низьких доз добутаміну виявлятиметься поліпшення скоротливості стінки ЛШ, за наявності життєздатного міокарда, але при введенні більш високих доз відбудеться погіршення скоротливості, якщо ця ділянка міокарда забезпечується вінцевою артерією зі значним стенозом. МРВ серця зі стресовим фармакологічним навантаженням – метод, що дозволяє провести кількісну оцінку резерву перфузії міокарда [32].

Зокрема оцінка життєздатності міокарда, поряд з інформацією про стан вінцевого русла і фракцію викиду ЛШ, може мати вирішальне значення при визначенні подальшої тактики ведення пацієнтів – а саме щодо вибору медикаментозного або оперативного лікування ІХС. Своєчасна інтервенційна реваскуляризація

життєздатних дисфункціональних ділянок відновлює їхню скоротливість, знижує ймовірність серцевої недостатності і поліпшує прогноз. МРВ серця високоінформативна для хворих, що перенесли ІМ, та в пізній післяінфарктний період із систолічною дисфункцією ЛШ, яка ускладнена недостатністю кровообігу. Отримані результати дозволяють спланувати тактику ведення хворих і прогноз інтервенційного / хірургічного лікування.

Виявлення життєздатного міокарда методом МРВ найбільш актуально для хворих, які мають виражені порушення систолічної функції з фракцією викиду 35 % і менше, тому що в цьому випадку ризик оперативного лікування виправдовується потенційною можливістю поліпшення як регіонарної, так і глобальної скоротливої функції ЛШ [33].

### **Висновки**

На сьогодні МРВ серця – високоінформативний метод діагностики ІХС. Неінвазивність та відсутність променевого навантаження, високі показники чутливості та специфічності у виявленні ішемічних змін міокарда, визначення точної локалізації рубцевих змін і життєздатного міокарда є головними перевагами методу МРВ над іншими методами візуалізації.

Спеціалізовані МРВ-методики при кардіологічних дослідженнях дозволяють оцінювати структуру серця та його функціональні параметри, визначити перфузію міокарда та життєздатність, локалізацію та розміри ішемічного ураження ЛШ, а також аналізувати ці зміни в динамічному спостереженні.

МРВ серця допомагає точно встановити діагноз та визначити подальшу тактику лікування хворих, що перенесли ІМ, а також визначити перебіг післяінфарктного періоду та віддаленого прогнозу.

Отже, широкий спектр діагностичних можливостей МРВ серця в оцінці ішемічного ураження міокарда ЛШ зумовлює актуальність подальшого детального вивчення та впровадження цього методу в клінічну кардіологічну практику та в наукові кардіодіагностичні дослідження.

### **Література**

1. Бабий Я.С., Федьків С.В. Компьютерная и магнитно-резонансная томография в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний: Метод. рекомендации / Под ред. В.Н. Коваленко, В.М. Корнацкого. – К., 2005. – 28 с.
2. Ватутін М.Т., Савченко О.О., Шевельок А.М., Дегтярьова Г.Е. Магнитно-резонансная визуализация в диагностике

- острого инфаркта миокарда // Укр. кардіол. журн.– 2014.– № 3.– С. 95–102.
3. Железняк И.С. Возможности магнитно-резонансной томографии с контрастным усилением в диагностике структурных и функциональных изменений миокарда при стенокардии напряжения, остром инфаркте миокарда: Автореф. дис. ...к. мед. н.– СПб, 2009.– 22 с.
  4. Клауссен К.Д., Миллер Ш., Риссен Р. и др. Сердце. Лучевая диагностика.– М.: МЕДпресс-информ, 2011.– 320 с.
  5. Коваленко В.М. Руководство по кардиологии.– К.: Морион, 2008.– Р. 580–586 с.
  6. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби системи кровообігу, як медико-соціальна і суспільно-політична проблема.– К., 2014.– 134 с.
  7. Труфанов Г.Е., Железняк И.С., Рудь С.Д. и др. МРВ в диагностике ишемической болезни сердца.– СПб: Элбис-СПб, 2012.– 64 с.
  8. Федьків С.В., Коваленко В.М. Магнітно-резонансна томографія в кардіології.– К, 2013.– 60 с.
  9. Antony R., Daghm M., McCann G.P. et al. Cardiovascular magnetic resonance activity in the United Kingdom: a survey on behalf of the British Society of Cardiovascular Magnetic Resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2011.– Vol. 13.– P. 57–63.
  10. Beltrami C.A., Finato N., Rocco M. et al. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans // *Circulation.*– 1994.– Vol. 89.– P. 151–163.
  11. Bettencourt N., Chiribiri A., Schuster A. et al. Assessment of myocardial ischemia and viability using cardiac magnetic resonance // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2009.– Vol. 6.– P. 142–153.
  12. Bogaert J., Dymarkowski S., Taylor A.M. *Clinical Cardiac MRI* // Springer.– 2005.– P. 187–195.
  13. Bondarenko O., Beek A.M., McCann G.P., van Rossum A.C. Revascularization in patients with chronic ischaemic myocardial dysfunction: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 13 (12).– P. 985–990.
  14. Bondarenko O., Beek A.M., Twisk J.W. et al. Time course of functional recovery after revascularization of hibernating myocardium: a contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance study // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (16).– P. 2000–2005.
  15. Bove C.M., DiMaria J.M., Voros S. et al. Dobutamine response and myocardial infarct transmural: functional improvement after coronary artery bypass grafting–initial experience // *Radiology.*– 2006.– Vol. 240 (3).– P. 835–841.
  16. Cheong B.Y., Muthupillai R., Wilson J.M. et al. Prognostic significance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging: survival of 857 patients with and without left ventricular dysfunction // *Circulation.*– 2009.– Vol. 120.– P. 2069–2076.
  17. Cleland J.G., Calvert M., Freemantle N. et al. The heart failure revascularisation trial (HEART) // *Eur. J. Heart. Fail.*– 2011.– Vol. 13 (2).– P. 227–233.
  18. Coelho-Filho O.R., Seabra L.F., Mongeon F.P. et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex // *JACC. Cardiovasc. Imaging.*– 2011.– Vol. 4.– P. 850–861.
  19. De Waha S., Desch S., Eitel I. et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 2660–2668.
  20. Eitel I., Friedrich M.G. T2-weighted cardiovascular magnetic resonance in acute cardiac disease // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2011.– Vol. 13.– P. 13–18.
  21. Florian A., Jurcut R., Ginghina C. et al. Cardiac magnetic resonance imaging in ischemic heart disease: a clinical review // *J. Med. Life.*– 2011.– Vol. 4.– P. 330–345.
  22. Glaveckaitė S., Valeviciene N., Palionis D. et al. Value of scar imaging and inotropic reserve combination for the prediction of segmental and global left ventricular functional recovery after revascularisation // *J. Cardiovasc. Magn Reson.*– 2011.– Vol. 13.– P. 35–49.
  23. Glaveckaitė S., Valeviciene N., Laucevicius A. et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging for detection of myocardial viability in chronic ischemic left ventricular dysfunction // *Medicina (Kaunas).*– 2009.– Vol. 45.– P. 585–599.
  24. Heydari B., Jerosch-Herold M., Kwong R.Y. Assessment of myocardial ischemia with cardiovascular magnetic resonance // *Prog. Cardiovasc. Dis.*– 2011.– Vol. 54.– P. 191–203.
  25. Hombach V., Merkle N., Rasche V. et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in the diagnosis and prognosis of patients with heart failure // *Herz.*– 2011.– Vol. 36.– P. 84–93.
  26. Jerosch-Herold M., Sheridan D.C., Kushner J.D. et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2008.– Vol. 295.– P. 1234–1242.
  27. Karamitsos T.D., Piechnik S.K., Baniyarsad S.M. et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 488–497.
  28. Kellman P., Wilson J.R., Xue H. et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, Part 2: initial clinical experience // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2012.– Vol. 14.– P. 64–70.
  29. Kellman P., Wilson J.R., Xue H. et al. Extracellular volume fraction mapping in the myocardium, Part 1: evaluation of an automated method // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2012.– Vol. 6.– P. 63–69.
  30. Kim R.J., Fieno D.S., Parrish T.B. et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function // *Circulation.*– 1999.– Vol. 100 (19).– P. 1992–2002.
  31. 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 (20).– P. 1445–1453.
  32. Klem I., Shah D.J., White R.D. et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international multicenter study // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2011.– Vol. 4.– P. 610–619.
  33. Kociemba A., Karmelita-Katulaska K., Siniawski A. et al. Magnetic resonance imaging in the diagnostics of myocardial infarction // *Pol. J. Radiol.*– 2011.– Vol. 76.– P. 53–57.
  34. Kramer A. et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols, 2013 update // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2013.– Vol. 15.– P. 91–98.
  35. Messroghli D.R., Niendorf T., Schulz-Menger J. et al. T1 mapping in patients with acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2003.– Vol. 5.– P. 353–359.
  36. Messroghli D.R., Radjenovic A., Kozerke S. et al. Modified look-locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart // *Magn. Reson. Med.*– 2004.– Vol. 52.– P. 141–146.
  37. Pedersen S.F., Thrysoe S.A., Robich M.P. et al. Assessment of intramyocardial hemorrhage by T1-weighted cardiovascular magnetic resonance in reperfused acute myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2012.– Vol. 14.– P. 59–67.
  38. Pegg T.J., Selvanayagam J.B., Jennifer J. et al. Prediction of global left ventricular functional recovery in patients with heart failure undergoing surgical revascularisation, based on late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2010.– Vol. 12.– P. 56–62.
  39. Puntmann V.O., D'Cruz D., Smith Z. et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in sub-clinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 295–301.
  40. Rizzello V., Poldermans D., Boersma E. et al. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Role of myocardial viability // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110.– P. 2383–2388.
  41. Romero J., Xue X., Gonzalez W. CMR Imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials // *JACC. Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 5.– P. 494–508.



42. Ruder T.D., Ebert L.C., Khattab A.A. Edema is a sign of early acute myocardial infarction on post-mortem magnetic resonance imaging // *Forensic S. Med. Pathol.*– 2013.– Vol. 14.– P. 518–525.
43. Sado D.M., Flett A.S., Banyersad S.M. et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease // *Heart.*– 2012.– Vol. 98.– P. 1436–1441.
44. Sado D.M., White S.K., Piechnik S.K. et al. The identification and assessment of Anderson Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance non-contrast myocardial T1 mapping // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 6.– P. 392–398.
45. Schelbert E.B., Testa S.M., Meier C.G. et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus // *J. Cardiovasc. Magn. Reson.*– 2011.– Vol. 13.– P. 16–21.
46. Scholz T.D., Fleagle S.R., Parrish F.C. et al. Effect of tissue fat and water content on nuclear magnetic resonance relaxation times of cardiac and skeletal muscle // *Magn. Reson. Imaging.*– 1990.– Vol. 8.– P. 605–611.
47. Selvanayagam J.B., Kardos A., Francis J.M. et al. Value of delayed-enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging in predicting myocardial viability after surgical revascularization // *Circulation.*– 2004.– Vol. 110 (12).– P. 1535–1541.
48. Shah B.N., Khattar R.S., Senior R. The hibernating myocardium: current concepts, diagnostic dilemmas, and clinical challenges in the post-STICH era // *Eur. Heart. J.*– 2013.– Vol. 34 (18).– P. 1323–1336.
49. Slart R.H., Bax J.J., Veldhuisen D.J. et al. Imaging techniques in nuclear cardiology for the assessment of myocardial viability // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.*– 2006.– Vol. 22 (1).– P. 63–80.
50. Sugeng L., Mor-Avi V., Weinert L. et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference // *Circulation.*– 2006.– Vol. 114.– P. 654–661.
51. Ugander M., Bagi P.S., Oki A.J. et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2012.– Vol. 5.– P. 596–603.
52. Underwood S.R., Bax J.J., vom Dahl J. et al. Imaging techniques for the assessment of myocardial hibernation. Report of a study group of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.*– 2004.– Vol. 25.– P. 815–836.
53. Velazquez E.J., Lee K.L., Deja M.A. et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction // *N. Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 364 (17).– P. 1607–1616.
54. Vogel-Claussen J.J., Vogel-Claussen C.E., Rochitte K.C. et al. Delayed enhancement MR imaging: utility in myocardial assessment // *Radiographics.*– 2006.– Vol. 26 (3).– P. 795–810.
55. Weinsaft J.W., Weinsaft I., Klem R.M. et al. MRI for the assessment of myocardial viability // *Cardiol. Clin.*– 2007.– Vol. 25 (1).– P. 35–56.
56. Wellnhofer E., Olariu A., Klein C. et al. Magnetic resonance low-dose dobutamine test is superior to SCAR quantification for the prediction of functional recovery // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109 (18).– P. 2172–2174.
57. Wong T.C., Piehler K., Kang I.A. et al. Myocardial extracellular volume fraction quantified by cardiovascular magnetic resonance is increased in diabetes and associated with mortality and incident heart failure admission // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (18).– P. 1093/eurheartj/eh193
58. Wong T.C., Piehler K., Meier C.G. et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 1206–1216.
59. Yang Y., Detsky J.S., Pop M. et al. Detecting clinically significant subtle myocardial damage in myocardial infarction using multicontrast delayed enhancement MRI: correlation with whole-mount heart histology at micron-level resolution // *J. Magn. Reson. Med.*– 2009.– Vol. 17.– P. 373–376.

Надійшла 10.09.2014 р.

## Магнитно-резонансная визуализация в диагностике ишемического поражения миокарда левого желудочка

С.В. Федькив<sup>1</sup>, С.С. Теличкун<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> ГУ «Институт ядерной медицины и лучевой диагностики НАМН Украины», Киев

Представлен обзор литературы, касающейся роли магнитно-резонансной визуализации (МРВ) в диагностике ишемического повреждения миокарда левого желудочка. Описаны принципы получения и оценки изображений при использовании разных методик МРВ: T1-, T2-взвешенные изображения с визуализацией структур сердца, МРВ с контрастным усилением (перфузионная МРВ, отсроченное контрастирование), МРВ с фармакологической нагрузкой, кино-МРВ. Уделено особое внимание сегментарному анализу миокарда левого желудочка, оценке гибернированного миокарда при МРВ, оценке внеклеточного пространства в режиме T1-взвешенных изображений.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная визуализация, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда.

## Magnetic resonance imaging in the diagnosis of the ischemic myocardial lesions of the left ventricle

S.V. Fedkiv<sup>1</sup>, S.S. Telychkun<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup> Institute of Nuclear Medicine and Diagnostic Radiology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

This literature review concerns diagnosis of ischemic heart disease with cardiac magnetic resonance imaging (MRI) using different techniques: T1, T2, contrast-enhanced cardiac MRI (MR perfusion, late gadolinium enhancement), cardiac MRI with pharmacological stress test, cine-MRI. A special emphasis is paid to hibernating myocardium, T1 mapping and extracellular volume measurement, left ventricular segmentation.

**Key words:** magnetic resonance imaging, ischemic heart disease, myocardial infarction.

# Ірина Казимирівна Следзевська

(1928–2015)



2 червня 2015 року на 88-му році пішла з життя Ірина Казимирівна Следзевська – відомий вітчизняний кардіолог, талановитий науковець, видатний клініцист, заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор, людина виняткової інтелігентності та порядності.

І.К. Следзевська народилася 23 січня 1928 р. у м. Києві в сім'ї художника-сатирика (її батько – заслужений діяч мистецтв Агніт-Казимир Следзевський). У 1952 р. закінчила з відзнакою Київський медичний інститут, а в 1955-му – аспірантуру Українського НДІ клінічної медицини (зараз – ННЦ «Інститут кардіології імені М.Д. Стражеска» НАМН України).

Від моменту закінчення аспірантури і до останніх днів – тобто понад півстоліття – І.К. Следзевська пропрацювала в Інституті кардіології, 11 років була заступником директора з науки, тривалий час очолювала відділення реабілітації. З 1994 р. обіймала посаду головного наукового співробітника відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування.

Першим науковим керівником І.К. Следзевської був учень М.Д. Стражеска – професор А.А. Айзенберг, тому Ірину Казимирівну можна вважати представником клінічної школи академіка Стражеска.

Кандидатська дисертація (1958) І.К. Следзевської була присвячена лікуванню різних форм ендокардитів, їй вдалося розв'язати низку дискусійних питань, які виникали з цієї проблеми в 50-х роках ХХ ст. У подальшому Ірина Казимирівна працювала над розробкою та використанням неінвазивних методів у діагностиці ураження серцево-судинної системи, зокрема ревматичних вад серця, що лягло в основу її докторської дисертації (1967).

І.К. Следзевська започаткувала розробку проблеми реабілітації хворих з інфарктом міокарда. Під її керівництвом створено і впроваджено в практику систему поетапного лікування таких пацієнтів (догоспітальний, госпітальний і санаторний етапи) в різних куточках України. Навчала лікарів першої в Києві спеціалізованої тромбоемболічної бригади швидкої допомоги, організованої у 1962 р.

Ірина Казимирівна створила наукову школу, завдяки діяльності якої була значно прискорена активізація хворих з інфарктом міокарда та вдосконалено методи її контролю, запропоновано нові критерії оцінки працездатності хворих після перенесеного інфаркту міокарда. Це мало значний економічний ефект не лише в клініці Інституту кардіології, а й по всій країні, оскільки скоротилися втрати через непрацездатність населен-

ня, зменшилися терміни перебування пацієнтів у стаціонарі, пришвидшилося їх повернення до трудової діяльності.

Під керівництвом професора Следзевської виконано 4 докторські та 16 кандидатських дисертацій. Вона автор та співавтор 9 монографій і понад 350 друкованих праць.

Довгі роки І.К. Следзевська була консультантом Центрального госпіталю МВС України, лікувально-оздоровчого управління при Кабінеті Міністрів України, членом Президії правління Асоціації кардіологів України.

Ірина Казимирівна була блискучим клініцистом, гордістю української кардіології. Лауреат Державної премії УРСР (1980), премії ім. Ф.Г. Яновського НАН України (1995), заслужений діяч науки і техніки України (1992), нагоро-

джена Почесною грамотою Президії Верховної Ради УРСР (1986), орденом «За заслуги» III ступеня (2001).

Велика працелюбність, принциповість, наполегливість, творча вдача, доброта – всі ці чесноти Ірини Казимирівни становили приклад для колег та друзів. Її поважали і співробітники, і численні пацієнти, яким вона рятувала життя.

Ірина Казимирівна була неординарною особою. Особистістю. Інтелектом, ерудитом, людиною з гострим розумом і тонким почуттям гумору, професіоналом рідкісного обдарування.

Наукова та медична спільнота України, колеги та учні глибоко сумують за Іриною Казимирівною Следзевською. У серцях тих, хто знав і спілкувався з нею, назавжди залишиться вдячна пам'ять і особлива шана.

# Олексій Олексійович Мойбенко

(1931–2015)



8 травня 2015 року пішов з життя видатний український учений, завідувач відділу загальної та молекулярної патофізіології Інституту фізіології ім. акад. О.О. Богомольця НАН України, лауреат Державної премії України (1996, 2003), премії ім. О.О. Богомольця НАН України (1994), премії ім. М.Д. Стражеска НАМН України (2008), президент наукового товариства патофізіологів України, член ради Міжнародного товариства патофізіологів, академік НАН України, професор Олексій Олексійович Мойбенко.

О.О. Мойбенко народився у 1931 р. у Ростові-на-Дону в родині лікарів. У 1949 р. вступив до Київського медичного інституту, а після чотирьох років навчання був переведений на військово-медичний факультет Куйбишевського медичного інституту, який закінчив з відзнакою. У 1956–1964 рр. працював науковим співробітником відділу патофізіології та лікарем-анестезіологом відділу клінічної хірургії Київського НДІ клінічної медицини ім. акад. М.Д. Стражеска.

У 1964 р. Олексій Олексійович захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук, а у 1973 р. отримав науковий ступінь доктора медичних наук, захистивши дисертацію, присвячену питанням регуляції

кровообігу в нормальних і патологічних умовах. У 1964 р. він почав працювати у відділі біофізики кровообігу Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця (з 1972 – відділ експериментальної кардіології, з 2007 – відділ загальної та молекулярної патофізіології), незмінним керівником якого він був з 1974 р.

Основні напрямки наукової діяльності професора О.О. Мойбенка були присвячені питанням регуляції кровообігу в нормальних і патологічних умовах, механізмам ішемічних та імуногенних порушень серцево-судинної системи, питанням трансляційної медицини. Він розробив новий метод експериментального імунного локального ураження серця, дослідив функціональні, біохімічні та морфологічні особливості цієї патології, обґрунтував концепцію ендогенних механізмів захисту серця в умовах ішемічних та реперфузійних ушкоджень, яка стала основою для розробки нових методів кардіопротекції. Завдяки його енергії, знанням та дару наукового передбачення було створено інноваційний лікарський засіб – блокатор ліпоксигенази корвітин, який зараз широко застосовують в Україні та за її межами у хворих з гострим інфарктом міокарда, порушеннями мозкового кровообігу, серцевою недостатністю. За

активною участю академіка О.О. Мойбенка були обґрунтовані кардіопротекторні властивості нового покоління активаторів калієвих каналів та проведені доклінічні дослідження препарату цього класу (флокалін). Останні 15 років його наукові інтереси були зосереджені на генетичних механізмах регуляції діяльності серцево-судинної системи в експериментальних і клінічних умовах з вивченням поліморфізмів генів, можливості їх регуляції мікроРНК.

Олексій Олексійович був визнаним лідером наукових досліджень у галузі патофізіології серцево-судинної системи й експериментальної кардіології в Україні та за її межами. Активну

наукову роботу він поєднував з громадською, очолюючи Українське наукове товариство патофізіологів, працюючи членом бюро відділення молекулярної біології, біохімії, експериментальної та клінічної фізіології НАН України, членом Комітету з державних премій у галузі науки і техніки при Кабінеті Міністрів України. Від часу заснування «Українського кардіологічного журналу» академік О.О. Мойбенко був постійним і активним членом його редакційної ради.

Від імені Асоціації кардіологів України, редакції «Українського кардіологічного журналу», його читачів висловлюємо щире співчуття родині Олексія Олексійовича та його друзям.

УДК 616.127-005.4+616.124.2]-073

## Стрес та серцево-судинні захворювання: національна стратегія в сучасних умовах України

Під такою назвою 4 березня 2015 р. у ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України» відбулася науково-практична конференція, присвячена пам'яті академіка М.Д. Стражеска. Фахівці обговорили питання боротьби з посттравматичними стресовими розладами, зумовленими подіями на сході України.

Частина населення України в сучасних умовах перебуває під впливом як гострого, так і хронічного стресу внаслідок подій на сході країни. Бойові дії позначаються на психічному стані людей, які перебувають і в зоні бойових дій, і за її межами.

Згідно з аналізом, проведеним у ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в 2014 р. кількість хворих, що звернулися до поліклініки ННЦ, була більшою, ніж у 2013 р., на 1035 осіб, а порівняно з 2012 р. – на 1093. Спостерігають також значне збільшення в 2014 р. кількості випадків госпіталізації у відділення реанімації хворих із гострим інфарктом міокарда – порівняно з 2013 р. на 19,9 %, порівняно з 2012 р. – на 39,3 %. Взагалі за минулий рік суттєво зросла частка тяжких хворих у ННЦ.

Постраждали внаслідок бойових дій – це, насамперед, безпосередні учасники бойових дій, які піддаються впливу надмірних психотравматичних чинників, пролонгованих у часі. Наслідки травми можуть виявитися раптово або через тривалий час, на тлі цілковитого зовнішнього добробуту людини. Виникає дезадаптація, під якою припускається невідповідність між силою чинників, що впливають на психіку людини, і наявних психічних ресурсів, щоб їм протистояти. За даними ВООЗ, депресія посідає четверте місце серед усіх хвороб, а в 2020 р. їй належатиме друге місце в структурі головних причин інвалідності та смертності у світі (на першому – ішемічна хвороба серця).

За результатами роботи конференції затверджено резолюцію:

1. Внести пропозиції щодо номенклатури, класифікації посттравматичних стресових розладів (ПТСР) відповідно до МКХ Х перегляду.

2. Підготувати методичні рекомендації, які передбачають обґрунтоване визначення впливу ПТСР на розвиток серцево-судинних захворювань.

3. Надати пропозиції до МОЗ України щодо формування уніфікованого діагнозу відповідно до МКХ Х перегляду.

4. Запропонувати і занести в план НДР МОЗ та НАМН України тематику, що стосується механізмів розвитку, профілактики, лікування та реабілітації хвороб серцево-судинної системи під впливом ПТСР.

5. Розробити пропозиції щодо формування Національної програми профілактики, лікування і реабілітації населення України в умовах впливу стресових чинників.

6. Розробити і затвердити настанову і протокол діагностики, профілактики та лікування психосоматичної патології на всіх етапах медичної допомоги хворим із серцево-судинними захворюваннями.

7. Запропонувати МОЗ України затвердити на державному рівні заходи щодо охорони психічного здоров'я та психологічної допомоги та створити реабілітаційну базу для хворих із порушеннями психічного здоров'я, які постраждали внаслідок бойових дій.

8. Рекомендувати медичним закладам створити мультидисциплінарні бригади за участю лікарів-психологів для забезпечення комплексної медичної допомоги.

9. Розробити та затвердити методичні рекомендації як скринінговий інструмент раннього виявлення психічних та психологічних проблем у громадян України в сучасних умовах.

10. Відкрити рубрику в науково-практичних виданнях для публікацій, пов'язаних з

діагностикою, профілактикою та лікуванням хворих в умовах впливу стресових факторів.

11. Занести в реєстр науково-практичних заходів на 2016 рік конференції, що стосуються впливу стресових чинників на розвиток серцево-судинних хвороб та психічне здоров'я населення України.

# XVI Національний конгрес кардіологів України

Київ, 23–25 вересня 2015 р.

## **Вельмишановні колеги!**

Запрошуємо Вас взяти участь у роботі  
XVI Національного конгресу кардіологів України

### **Основні науково-практичні напрямки конгресу**

- |  |  |
|--|--|
| ◆ стрес та серцево-судинні хвороби: профілактика та фармакотерапія коморбідності стресу та хвороб системи кровообігу | ◆ аритмії та раптова серцева смерть                          |
| ◆ гострий інфаркт міокарда та питання реабілітації   | ◆ гостра та хронічна серцева недостатність                   |
| ◆ атеросклероз та ішемічна хвороба серця   | ◆ метаболічний синдром                                       |
| ◆ артеріальна гіпертензія  | ◆ дитяча кардіологія   |
| ◆ інтервенційна кардіологія  | ◆ профілактична кардіологія                                  |
| ◆ кардіохірургія   | ◆ експериментальна кардіологія та фундаментальні дослідження |
| ◆ некоронарогенні захворювання міокарда  | ◆ фармакотерапія   |
|  | ◆ медико-соціальні аспекти кардіології                       |

Цьогорічною темою конгресу буде проблема стресу та серцево-судинних захворювань. У межах конгресу відбуватимуться пленарні засідання, на яких будуть представлені лекції відомих вітчизняних та зарубіжних учених, секційні засідання, майстер-класи, симпозиуми, семінари, на яких висвітлюватимуться основні питання сучасної кардіології.

Планується проведення Спільного засідання Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України, а також VIII Українсько-Французького мітингу за участю провідних кардіологів України та Франції.

Традиційно буде проведений конкурс стендових доповідей та конкурс молодих учених, організована виставка сучасних лікарських засобів, виробів медичного призначення і спеціалізованих видань.

#### **Адреса оргкомітету:**

03151, Київ-151, вул. Народного Ополчення, 5,  
ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України»

#### **Оргкомітет XVI Національного конгресу кардіологів України**

Тел. для довідок: (44) 249-70-03

Факс: (44) 249-70-03, 275-42-09

E-mail: stragh@bigmir.net

Сайт: www.strazhesko.org.ua



## **Шановні автори!**

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати  
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:

**03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.**

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Список літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – опубліковано на сайті [www.journal.ukrcardio.org](http://www.journal.ukrcardio.org)

---

## **Український кардіологічний журнал**

Науково-практичний журнал

Редактор *Ірина Чубко*  
Коректор *Людмила Сідько*  
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

## **ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520**

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України  
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.).

Підписано до друку 11.06.2015 р.  
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica.  
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 15.

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.  
03039, м. Київ, просп. Червонозоряний, 119, оф. 213  
Тел.: (44) 221-13-82  
[www.4w.com.ua](http://www.4w.com.ua), e-mail: [4w@4w.com.ua](mailto:4w@4w.com.ua)