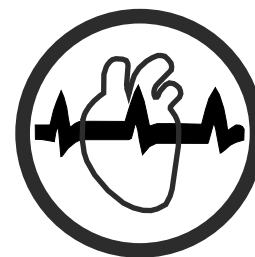


Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України і зареєстровано  
в наукометричних базах Google Scholar, «Наукова періодика України» та PИHЦ, системі CrossRef  
Національна академія медичних наук України • Асоціація кардіологів України

# УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

*Ukrainian Journal of Cardiology*



**4/2018**

ISSN 1608-635X

Рецензований науково-практичний журнал  
Видається із січня 1994 року

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

**Головний редактор:** В. О. Шумаков (Київ)  
**Заступник головного редактора:** Л. Г. Воронков (Київ)  
**Відповідальний секретар:** О. Й. Жарінов (Київ)

**Редакційна колегія:**

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

**Редакційна рада:**

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

**Редакція журналу**

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

*Випусковий редактор:*  
І. М. Чубко (iryna.chubko@gmail.com)  
www.ukrcardio.org

**Видавець**

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

## Мета журналу

---

Метою журналу є публікація науково-практичних матеріалів найвищої якості у галузі теоретичної, експериментальної та клінічної кардіології, висвітлення сучасних світових і вітчизняних досягнень та рекомендацій із лікування серцево-судинних захворювань.

## Редакційна політика

---

1. Автор надсилає статтю на адресу редакції. Вимоги щодо оформлення матеріалів публікуються в кожному числі журналу.

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику міститься на сайті журналу.

3. Редакція пересилає статтю без ідентифікації автора до незалежного рецензента. Рецензування є подвійним сліпим.

4. Після отримання зауважень та пропозицій рецензента стаття розглядається редактором журналу. За необхідності редакція надсилає авторові узагальнений висновок протягом 4 тижнів.

5. Автори вносять виправлення у статтю відповідно до зауважень рецензента та коментарів редактора і надсилають її повторно у стислий термін.

6. Після повторного розгляду рецензентом у разі позитивного висновку стаття вводиться до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

7. Редакція надсилає підготовлену до публікації в журналі зверстану статтю авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу.

9. Журнал дотримується політики відкритого доступу до опублікованих матеріалів, визнаючи пріоритетними вільне поширення наукової інформації та обмін знаннями задля глобального суспільного прогресу. Користувачі мають можливість вільно читати, завантажувати, копіювати та поширювати тексти з навчальною та науковою метою з обов'язковим зазначенням авторства та вихідних даних у журналі.

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

6 Aim of the Journal and Editorial Policy

**Проблемні статті / Problems articles**

Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY 19 Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results

**М.І. Лутай, О.М. Пархоменко, Г.Ф. Лисенко, І.П. Голікова, N. Greenlaw, R. Ferrari, I. Ford, K.M. Fox, J.-C. Tardif, M. Tendera, Ph.G. Steg, R. Young**

**M.I. Lutay, O.M. Parkhomenko, G.F. Lysenko, I.P. Golikova, N. Greenlaw, R. Ferrari, I. Ford, K.M. Fox, J.-C. Tardif, M. Tendera, Ph.G. Steg, R. Young**

CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) – масштабний багаточетровий проект за участю пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Протягом 5 років (2009–2014 рр.) у реєстрі взяли участь 32 703 пацієнти з підтвердженим діагнозом ІХС із 45 країн світу. Результати дослідження засвідчили значні розбіжності між чинними міжнародними настановами щодо ведення цих хворих та реальною клінічною практикою. Незважаючи на те, що українські лікарі активно призначали своїм пацієнтам увесь перелік препаратів, рекомендованих при стабільній ІХС (ацетилсаліцилову кислоту, статини, β-адреноблокатори, івабрадин, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту), контроль ефективності терапії був у край низьким, і не тільки стосовно симптомів захворювання. У 74 % хворих через 5 років спостереження у рамках дослідження зберігалися ангінальні напади, причому кожен третій із них мав тяжку стенокардію на рівні ІІІ функціонального класу, і тільки 12,5 % упродовж цього часу позбулися клінічних симптомів захворювання. Для порівняння: наприкінці дослідження на стенокардію скаржилися 16,9 % європейських пацієнтів, що у 4,4 разу менше, ніж в Україні. Клінічний статус осіб, залучених у дослідження в Україні, порівняно із загальною групою був більш тяжкий: кількість пацієнтів з тяжкою стенокардією (ІІІ функціонального класу) становила 24,1 %, у Європі – 2,2 %, у світовій популяції – 1,6 %. Частота ревазуляризації міокарда (хірургічна, ендovasкулярна) в Україні була дуже низькою – усього 5,9 % за 5-річний період дослідження. У результаті в українських пацієнтів майже вдвічі частіше виникала потреба в стаціонарному лікуванні, вдвічі більше було випадків нефатального інфаркту міокарда та гострих порушень мозкового кровообігу та втричі – нестабільної стенокардії. Контроль основних показників – факторів ризику ІХС, таких як рівень артеріального тиску < 140/90 мм рт. ст., вміст холестерину ліпопротеїнів низької щільності < 1,8 ммоль/л, частота скорочень серця < 70 за 1 хв, був недостатнім як в українській, так і у світовій популяції. Не було значної різниці між пацієнтами української та європейської спільноти і щодо модифікації способу життя (більшість обстежених продовжували вести малорухливий спосіб життя, мали надлишкову масу тіла й ознаки абдомінального ожиріння, курили). Враховуючи дані дослідження CLARIFY, постає питання щодо суттєвої оптимізації ведення хворих зі стабільною ІХС.

**Оригінальні дослідження / Original articles**

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

Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST 31 Clinical, anamnestic characteristics and course of in-hospital period in young patients with ST-elevation acute coronary syndrome

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

**O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, D.O. Bilyi, A.O. Stepura, S.P. Kushnir, O.A. Skarzhevskiy, O.V. Shumakov**

Мета – порівняти клініко-анамнестичні характеристики та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST. Проаналізовано дані 835 хворих, які були госпіталізовані у відділення в період із січня 2000 р. до грудня 2015 р., з діагнозом гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST. Залежно від віку хворих розподілили на дві групи: до першої увійшло 189 пацієнтів віком до 45 років, до другої – 646 хворих віком 45 років і старших. Середній вік хворих першої групи становив (37,8±6,5) року, другої групи – (59,3±8,1) року (P<0,0001). Серед пацієнтів першої групи було більше чоловіків (P<0,0001). Середній індекс маси тіла у молодих пацієнтів дорівнював (28,7±4,6) кг/м<sup>2</sup> порівняно з (27,8±4,2) кг/м<sup>2</sup> у хворих другої групи (P<0,021). Ожиріння (індекс маси тіла ≥ 30 кг/м<sup>2</sup>) частіше спостерігалось у хворих першої групи (P=0,053).

Частота випадків цукрового діабету у хворих першої групи становила 4,2 %, артеріальної гіпертензії – 41,8 %. Молоді хворі значно рідше мали інфаркт міокарда або інсульт в анамнезі та супутню хронічну серцеву недостатність. Інфаркт міокарда передньої локалізації відзначено у 59,8 % пацієнтів першої групи проти 51,9 % – другої групи ( $P=0,045$ ), при цьому ураження задньої та бічної стінки суттєво не відрізнялося між групами. Середній час від розвитку симптомів до госпіталізації у групі молодих пацієнтів дорівнював ( $9,7\pm 7,6$ ) год, у другій групі – ( $4,5\pm 5,3$ ) год ( $P<0,001$ ). Серед факторів ризику розвитку гострого інфаркту міокарда в молодих пацієнтів найбільше значення мають куріння, надлишкова маса тіла та спадковість. Артеріальна гіпертензія та цукровий діабет у пацієнтів молодого віку траплялися значно рідше, ніж у старшій віковій категорії. Госпітальний перебіг гострого інфаркту міокарда в пацієнтів молодого віку більш сприятливий, з меншою кількістю ускладнень.

Ближайшие и отдаленные результаты наблюдения за пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и urgentное стентирование венечных артерий

**Л.Н. Бабий, В.А. Шумаков, Е.П. Погурельская, Ю.О. Хоменко, Л.Ф. Кисилевич**

Цель – определить основные клинико-функциональные характеристики у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (STEMI), особенности поражения венечного русла, гендерные и возрастные характеристики, состояние внутрисердечной гемодинамики в зависимости от времени проведения перкутанного коронарного вмешательства; оценить конечные точки в течение одного года. Проведено одноцентровое проспективное исследование, в которое были включены 108 пациентов со STEMI в период с февраля по май 2015 г. Больным были выполнены коронароангиография и стентирование венечных артерий, все они проходили лечение и были выписаны из отделения инфаркта миокарда и восстановительного лечения. Анализировали срок проведения вмешательства после развития STEMI, клинические, анамнестические, возрастные, гендерные особенности, эхокардиографические показатели, состояние венечного русла по данным коронароангиографии, виды проведенного вмешательства. Конечные точки (смертельные исходы, развитие повторного нефатального инфаркта миокарда или нестабильной стенокардии, инсульты, желудочно-кишечные кровотечения) анализировались через 12 мес после развития STEMI и были доступны у 100 (92,6 %) из 108 пациентов. Результаты проведенного исследования показали что половине пациентов эндоваскулярное вмешательство при STEMI проводится в период до 3,5 ч, в оптимальные сроки (до 2 ч) – только 20,4 %, от 2 до 6 часов – 60 % пациентов. Только у 47 % пациентов отмечена полная реваскуляризация, но у 40 % имеют место стенозы  $\geq 70$  % в других артериях, а у 14 % пациентов выявлено тяжелое поражение венечного русла с необходимостью проведения аортокоронарного шунтирования, у 4 % – формирование больших аневризм левого желудочка с тромбообразованием. Гендерными особенностями были старший (на десять лет) возраст женщин, большая частота сопутствующей артериальной гипертензии и сахарного диабета К пациентам с низким риском по критериям PAMI-II относились только 33 % пациентов, имевших перспективу ранней выписки из стационара. На протяжении одного года 3 % пациентов умирает от повторных фатальных инфарктов, причем категорию умерших составляют лица с одно- или двухсосудистым поражением и стентированием инфарктобуловившей артерии. Только у 1/3 пациентов, которым показано проведение аортокоронарного шунтирования, операцию выполняют на протяжении года. Данные регистра позволяют оценить характеристики больных со STEMI при проведении коронарных вмешательств, а также ближайшие (при выписке из стационара) и отдаленные (годовые) результаты лечения.

**40 Short- and long-term outcomes in patients after ST-elevation myocardial infarction with urgent percutaneous coronary intervention**

**L.M. Babii, V.O. Shumakov, O.P. Pogurelska, Yu.O. Khomenko, L.F. Kisilevich**

Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клинико-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода

**Н.В. Довгань, А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай**

Цель – изучить факторы риска неблагоприятного прогноза и выделить группы больных с высокой степенью риска развития осложненной течения острого коронарного синдрома (ОКС). Обследовали 490 больных, госпитализированных с ОКС без стойкой элевации сегмента ST на ЭКГ (74,49 % мужчин и 25,51 % женщин, средний возраст – ( $58,78\pm 0,44$ ) года), у которых дестабилизация клинического состояния носила острый характер и возникла не более чем за 72 ч до поступления в стационар. Диагноз острого инфаркта миокарда (ИМ) и нестабильной стенокардии устанавливали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических обследований, согласно рекомендациям экспертов ВОЗ. Выявляли анамнестические и клинические факторы, влияющие на течение госпитального периода. Конечными точками (КТ) исследования, кроме клинических признаков течения этого периода, были дополнительно сформированные комбинированные КТ: ИМ/сердечно-сосудистая смерть (ССС)/возвратная стенокардия (ВС), ИМ/ССС/острая левожелудочковая недостаточность (ОЛЖН), ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС. Среди включенных в исследование пациентов большинство имели артериальную гипертензию (77,35 %) и ИБС (72,04 %) в анамнезе, в том числе перенесенный ИМ – 43,06 %, курили на момент госпитализации 34,08 % больных, 53,88 % были курильщиками в про-

**48 Acute coronary syndrome without ST-segment elevation on electrocardiogram: clinical and anamnestic factors of poor prognosis at hospital period**

**N.V. Dovgan, O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay**

шлом, избыточная масса тела выявлена у 16,53 % лиц, сахарный диабет 2-го типа – у 16,12 %. Около 35 % пациентов постоянно принимали ацетилсалициловую кислоту до госпитализации. ОЛЖН, ИМ, смерть выявлялись с одинаковой частотой, независимо от пола. ВС чаще развивалась у женщин, чем у мужчин (соответственно 46,4 и 29,3 % случаев;  $P < 0,001$ ). Желудочковые нарушения ритма чаще развивались у мужчин (соответственно 15,1 и 6,4 % случаев;  $P < 0,05$ ). Наиболее значимые различия в развитии осложненной госпитального периода наблюдались в группах больных моложе 55 лет. К факторам неблагоприятного прогноза госпитального периода у больных с ОКС без элевации сегмента ST можно отнести сахарный диабет у мужчин, ИБС, хроническую сердечную недостаточность и артериальную гипертензию в анамнезе. Риск развития ВС, ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС существенно выше у женщин, чем у мужчин, тогда как желудочковые нарушения ритма статистически значимо чаще развиваются у мужчин. Наиболее значимые гендерные отличия в развитии осложненной госпитального периода наблюдаются в группах больных моложе 55 лет.

### Серцева недостатність / Heart failure

Показники обміну заліза в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від їх основних демографічних і клініко-інструментальних характеристик

**Л.Г. Воронков, В.В. Горбачова, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян**

**57** Iron metabolism parameters in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on basic demographic, clinical and instrumental characteristics

**L.G. Voronkov, V.V. Gorbachova, A.V. Liashenko, T.I. Gavrilenko, L.S. Mkhitarян**

Мета – дослідити показники обміну заліза у хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) залежно від основних клінічних характеристик пацієнтів, отриманих у процесі інструментального обстеження. Обстежено 134 стабільних пацієнтів з ХСН (113 (84,3 %) чоловіків, 21 (15,7 %) жінка), віком 18–75 років, що належали до II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з ФВ ЛШ < 40 %, які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності з січня 2016 р. до лютого 2018 р. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації. Якість життя оцінювали за Міннесотською шкалою (MLHFQ), фізичну активність розраховували за індексом Університету Дюка, функціональний статус – шляхом оцінки тесту з шестихвилинною ходьбою та за стандартизованим тестом з розгинанням нижньої кінцівки. Із 134 хворих із ХСН та зниженою ФВ ЛШ феномен залізодефіциту спостерігали у 83 (62 %) пацієнтів. Статистично значущої різниці показників обміну заліза залежно від етіології ХСН та більшості коморбідних станів не було. Наявність анемії асоціювалася з більш низькими рівнями феритину, насичення трансферину залізом (НТЗ) та заліза сироватки крові, а наявність ниркової дисфункції – з двома останніми. Пацієнти III–IV ФК за NYHA мали статистично значущо нижчі рівні НТЗ та сироваткового заліза. Рівень феритину виявився статистично значущо вищим лише у групі пацієнтів з кращою м'язовою витривалістю, в той час як НТЗ та рівень сироваткового заліза були статистично значущо вищими в пацієнтів з більшою дистанцією шестихвилинної ходьби, кращою витривалістю м'язів стегна, більшим індексом фізичної активності та меншою кількістю балів якості життя за Міннесотською шкалою. Виявлено статистично значущу пряму кореляцію вмісту феритину з рівнями сироваткового заліза та гемоглобіну. Рівень НТЗ прямо корелював з рівнем сироваткового заліза, гемоглобіну, витривалістю м'язів нижньої кінцівки, дистанцією шестихвилинної ходьби, індексом фізичної активності та обернено – з кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ. Залізодефіцитний стан спостерігається у 62 % пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Рівень феритину плазми крові нижчий у пацієнтів з анемією та з гіршою м'язовою витривалістю. НТЗ та рівень заліза в сироватці крові нижчі в пацієнтів III–IV ФК за NYHA, з анемією, нирковою дисфункцією, гіршими показниками толерантності до навантаження та з гіршою якістю життя. Встановлено зв'язок рівнів феритину та НТЗ з вмістом гемоглобіну і заліза сироватки крові, а НТЗ додатково – з індексом фізичної активності, дистанцією шестихвилинної ходьби, витривалістю чотирихоголового м'яза стегна та зі ступенем зниження якості життя за анкетною MLHFQ.

Клінічні характеристики пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини  $E/e'$  у спокої і при фізичному навантаженні

**К.М. Амосова, О.В. Василенко, К.П. Лазарева, Н.В. Шишкіна, Ю.О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельніченко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, К.І. Черняєва, І.І. Бурлаченко**

**64** The clinical characteristics of patients with arterial hypertension, symptoms of heart failure and preserved ejection fraction depending on  $E/e'$  at rest and under physical exertion

**K.M. Amosova, O.V. Vasilenko, K.P. Lazareva, N.V. Shyshkina, Yu.O. Sychenko, I.I. Gorda, A.V. Sablin, N.V. Melnichenko, Yu.V. Rudenko, A.B. Bezrodnyi, K.I. Cherniaieva, I.I. Burlachenko**

Мета роботи – порівняти й оцінити структурно-функціональні зміни серця і зміни показників пульсової хвилі у зіставленні з клінічним профілем і функціональним станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка (ЛШ), збереженою фракцією викиду (ФВ), клінічними симптомами й ознаками серцевої недостатності (СН), залежно від величини  $E/e'$  у спокої та після проби з дозованим фізичним навантаженням (ДФН). У проспективне дослідження залучено 103 хворих віком у середньому (65,4±10,8)

року, з клінічними ознаками СН, ФВ ЛШ  $\geq 50\%$  та діастолічною дисфункцією ЛШ, котрим проведено ехокардіографію з тканинною доплерографією, пробу з ДФН, аплаційну тонометрію, визначення рівня NT-проBNP імуноферментним методом. За показником E/e' хворих розподілили на три групи: з E/e'  $> 13$  у спокої (група I), з E/e'  $> 13$  після тесту з ДФН (група II), з E/e'  $< 13$  після тесту з ДФН (група III). До групи I розподілили 64 (62,1 %) пацієнтів, до групи II – 24 (23,3 %), до групи III – 15 (14,5 %). Хворі були зіставні за віком, співвідношенням статей, частотою інфаркту міокарда в анамнезі та середнім рівнем систолічного артеріального тиску (всі  $P > 0,05$ ). У пацієнтів групи I, порівняно хворими груп II і III, частіше визначали фібриляцію передсердь, хронічну хворобу нирок і анемію (усі  $P < 0,01$ ). Частота цукрового діабету 2-го типу та ожиріння у групі II була більшою, ніж у групі III (відповідно  $P < 0,05$  та  $P < 0,01$ ). Тяжкість клінічних ознак СН за критеріями NYHA була найбільшою у пацієнтів групи I, меншою – групи II і найменшою – III (усі  $P < 0,01$ ). Середні величини дистанції шестихвилинної ходьби в пацієнтів груп I, II і III становили відповідно (340,9 $\pm$ 66,9) м; (488,3 $\pm$ 67,0) м і (519,3 $\pm$ 55,2) м ( $P < 0,01$  між групами I і II, I і III, за відсутності відмінностей між групами II і III). Пацієнти групи II порівняно з такими групи III мали гіршу толерантність до фізичного навантаження за даними проби з ДФН за часом навантаження ( $P < 0,01$ ) і потужністю ( $P < 0,02$ ), більший індекс об'єму лівого передсердя ( $P < 0,05$ ), індекс маси міокарда ЛШ ( $P < 0,05$ ) та рівень NT-проBNP. Хворі з E/e'  $> 13$  у спокої відрізняються від пацієнтів з підвищенням E/e' тільки при пробі з ДФН зменшенням толерантності до фізичного навантаження, більшою частотою коморбідних станів. У хворих з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією ЛШ, ФВ ЛШ  $> 50\%$  та симптомами СН незмінений E/e' як у спокої, так і при фізичному навантаженні асоціювався з рівнем NT-проBNP  $< 125$  пг/мл у 60 %, попри зниження діастолічного розслаблення у 73 % таких хворих та дилатацію лівого передсердя у 93 %.

Стан когнітивної функції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від основних клініко-демографічних та гемодинамічних показників

**Л.Г. Воронков, А.С. Солоневич, А.В. Ляшенко**

**75** The state of cognitive function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the main clinical, demographic and hemodynamic parameters

**L.G. Voronkov, A.S. Solonovich, A.V. Liashenko**

Мета – встановити клінічні та інші чинники, асоційовані з когнітивною дисфункцією в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ). Обстежено 124 пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою ( $< 40\%$ ) ФВ ЛШ, II–IV функціонального класу за NYHA, віком менше 75 років. Усім хворим проводили загальноклінічне обстеження, використовували стандартні методи психологічного тестування (коротку шкалу дослідження психічного статусу (Mini-Mental State Examination – MMSE), пробу Шульте, шкалу HADS, опитувальник The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), самооцінку пацієнтами побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка), визначення потокозалежної вазодилаторної відповіді. Критерієм когнітивної дисфункції слугувала набрана кількість балів за шкалою MMSE  $\leq 26$ . Когнітивну дисфункцію за даними тесту MMSE зареєстровано у 85 (68,6 %) обстежених пацієнтів. Не виявлено статистично значущого впливу на стан когнітивної функції статі, наявності фібриляції передсердь, рівня систолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та величини ФВ ЛШ. Водночас статистично значущо нижчу кількість балів за шкалою MMSE та більшу тривалість виконання проби Шульте спостерігали у групі пацієнтів, старших за віком ( $P < 0,001$  для обох показників), з тяжчим функціональним класом за NYHA ( $P < 0,001$  для обох показників), наявністю супутніх артеріальної гіпертензії ( $P = 0,04$  та  $P = 0,012$  відповідно) та ішемічної хвороби серця ( $P < 0,001$  для обох показників стану когнітивної функції), а також з перенесеним інфарктом міокарда ( $P < 0,001$  та  $P = 0,002$  відповідно). Аналіз супутньої патології показав, що серед хворих із цукровим діабетом спостерігалася статистично значущо більша поширеність когнітивного дефіциту ( $P = 0,049$ ). Крім того, статистично значущо гірші показники MMSE та проби Шульте мали досліджувані з анемією ( $P = 0,02$  та  $P < 0,001$  відповідно) і нирковою дисфункцією (швидкістю клубочкової фільтрації  $< 60$  мл/(хв  $\cdot$  1,73 м<sup>2</sup>)) ( $P = 0,003$  та  $P < 0,001$  відповідно). Таким чином, когнітивна дисфункція спостерігається у 68,6 % пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ. Не виявлено статистично значущого впливу частоти серцевих скорочень, рівня систолічного артеріального тиску, величини ФВ ЛШ, фібриляції передсердь, супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на показники когнітивних тестів. Когнітивна дисфункція в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВ ЛШ асоційована зі старшим віком, тяжкістю ХСН, наявністю супутніх артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда в анамнезі, анемії та ниркової дисфункції.

## Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Антиаритмічна ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

**В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич**

**81** Antiarrhythmic efficiency of eplerenon in complex therapy of patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

**V.P. Ivanov, T.D. Danilevych**

Мета – оцінити антиаритмічну ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою (ГХ) та частими рецидивами фібриляції передсердь (ФП). Обстежено 146 пацієнтів з ГХ II стадії і частими рецидивами ФП. Вік пацієнтів – 37–86 років (у середньому (61,2 $\pm$ 0,7) року), 68 (46,6 %) обстежених – чоловіки. Пацієнтам була призначена постійна антиаритмічна терапія. Антиаритмічну ефективність препаратів оцінювали за суб'єктивними відчуттями пацієнтів – шляхом самооцінки пацієнтом частоти

нападів ФП та їх перебігу. Як стартову антигіпертензивну терапію використовували фіксовані комбінації периндоприлу з індапамідом і лосартану з гідрохлоротіазидом. У частини пацієнтів до цих комбінацій додавали еплеренон у дозі 25 мг/добу. Всім пацієнтам визначали рівень альдостерону в плазмі крові і проводили добуве моніторування ЕКГ. Еплеренон забезпечував додатковий антиаритмічний ефект у хворих з пароксизмальною ФП. У пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП додавання до базової терапії еплеренону в дозі 25 мг/добу упродовж 6 місяців приводить до більш суттєвого зменшення частоти рецидивів аритмії і збільшення тривалості періоду між нападами (в 4,8 проти 3,2 разу;  $P=0,04$ ). За даними холтеровського моніторування ЕКГ позитивний антиаритмічний ефект еплеренону супроводжується суттєвим зростанням випадків з повним усуненням зареєстрованих упродовж доби суправентрикулярних екстрасистол і епізодів фібриляції передсердь, більш суттєвим зменшенням частоти зареєстрованих за добу суправентрикулярних екстрасистол і епізодів суправентрикулярної тахікардії / тріпотіння передсердь, зменшенням величини дисперсії інтервалу QT. Ймовірність повної антиаритмічної ефективності при додатковому застосуванні еплеренону статистично значущо зростає в разі адреналового варіанта фібриляції передсердь і зменшується – у разі вагусного. Як найбільш значущі чинники, що підвищують імовірність повної антиаритмічної ефективності еплеренону, можуть бути розглянуті паралельне застосування лосартану в дозі 100 мг/добу і рівень альдостерону в плазмі крові понад 150 пг/мл; як менш значущі – вихідна середньоденна частота скорочень серця понад 78 за 1 хв і відношення розміру лівого передсердя до розміру правого передсердя менше 1,45, а також динаміка систолічного артеріального тиску через 4 тижні лікування за даними офісного вимірювання понад 32 мм рт. ст.

### Функціональна діагностика / Functional diagnosis

Характеристика и результаты использования нового метода клинко-эхокардиографической диагностики обструктивной ишемической болезни сердца с расчетом индекса наличия коронарной обструкции

**Е.А. Коваль, А.В. Хомич, С.В. Романенко, А.С. Скоромная**

**91** New clinical-echocardiographic method to reveal obstructive coronary artery disease presence with index of coronary obstruction calculation: its characteristics and verification

**O.A. Koval, A.V. Khomych, S.V. Romanenko, A.S. Skoromna**

Цель – разработать и оценить комбинированный неинвазивный метод выявления обструктивной ишемической болезни сердца (ИБС) с использованием показателей претестовой вероятности ИБС и характеристики сегментарной систолической функции левого желудочка. Обследован 81 пациент с жалобами на боли в области сердца типичного ангинозного и атипичного характера, отсутствием других известных структурных поражений сердца без инфаркта миокарда или коронарной реваскуляризации в анамнезе (64 % мужчин, средний возраст –  $56,2 \pm 9,9$  года). Выборка состояла из исследуемой (обучающей) и проверочной групп (49 и 32 пациента соответственно), сопоставимых между собой по возрасту, соотношению полов и относительной частоте сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемии). Индекс наличия коронарной обструкции (ИНКО) выражали в условных единицах и рассчитывали как отношение претестовой вероятности ИБС к средней скорости систолического сокращения 12 сегментов миокарда, определенной при тканевой импульсной доплерографии. По данным коронароангиографии обструктивные поражения коронарных артерий были диагностированы у 37 пациентов, в том числе у 23 (47 %) больных исследуемой группы и 14 (44 %) – контрольной. ИНКО исследуемой группы составил  $(7,8 \pm 3,8)$  усл. ед., с бимодальным распределением показателя и дихотомическим значением 8 усл. ед., для которого установлены чувствительность 80 % и специфичность 91 %, площадь под кривой в ROC-анализе – 0,965. Подобные диагностические свойства ИНКО со значениями более 8 усл. ед. были подтверждены при дальнейшем анализе контрольной группы: чувствительность и специфичность составили соответственно 85 и 95 %, площадь под ROC-кривой – 0,971. Предложенный в работе новый комбинированный неинвазивный метод с расчетом ИНКО, который основывается на претестовой вероятности ИБС и результатах тканевой доплерографии, при значениях больше 8 усл. ед. позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью прогнозировать наличие обструктивных поражений коронарных артерий. Определение ИНКО не является затратным методом и может быть целесообразным на ранних этапах доинвазивной диагностики у больных с подозрением на наличие обструктивной ИБС или таких, которые уже перенесли инвазивные вмешательства, для определения дальнейшей тактики лечения.

Ультразвуковий аналіз ритму серця плода: клінічне значення і диференційна діагностика брадіаритмій

**Н.В. Лозинська, Ю.А. Іванів**

**97** Ultrasonographic analysis of the fetal heart rhythm: clinical significance and differential diagnosis of bradyarrhythmias

**N.V. Lozynska, Yu.A. Ivaniv**

Мета роботи – оцінити можливості ультразвукового обстеження серця плода у виявленні й проведенні диференційної діагностики брадіаритмій, вивчити їх вплив на гемодинаміку плода, а також з'ясувати користь пренатальної ультразвукової діагностики брадіаритмій у процесі динамічного спостереження за станом плода з метою визначення оптимальної тактики ведення вагітності. Проведено аналіз ехокардіографічних досліджень серця плода, здійснених з квітня 1996 р. до липня 2016 р. За цей період обстежили 2073 вагітних і виявили 213 випадків аритмій серця плода. Ультразвукове обстеження серця плода проводили за загальним протоколом. Анатомію серця плода оцінювали, базуючись на сегментарному аналізі. Ритм серця плода визначали шляхом одночасної реєстрації

механічних подій (скорочень передсердь і шлуночків), які є наслідком електричної активності, з оцінкою співвідношення між ними, а також вимірювали часові інтервали серцевого циклу з розрахунком їхнього співвідношення. Для цього застосовували різні ультразвукові методики: М-спосіб, кольорова, імпульсно-хвильова і тканинна доплерографія. За період дослідження виявили 45 випадків брадіаритмії плода, що становило 2,2 % від кількості обстежених і 21,1 % від кількості всіх аритмій. З них 20 випадків брадіаритмії зумовлені періодами брадикардії різної тривалості, по 9 випадків синусової брадикардії та атріовентрикулярної блокади III ступеня, 5 випадків блокованої передсердної бігемінії та 2 – атріовентрикулярної блокади II ступеня. Стійка брадикардія плода вимагає проведення ретельного ехокардіографічного обстеження для заперечення органічної патології й оцінки можливих гемодинамічних ускладнень. Брадіаритмії з частотою скорочень шлуночків понад 60 за 1 хв досить добре толеруються плодами за рахунок різних адаптаційних механізмів. Постійні форми брадіаритмії з частотою менше 55 за 1 хв зазвичай призводять до серйозних гемодинамічних ускладнень навіть при відсутності природжених вад серця плода. Наш досвід свідчить, що ультразвукове обстеження серця плода забезпечує не лише виявлення й надійну диференційну діагностику різних видів брадіаритмії плода, а й оцінку її гемодинамічних ускладнень та спостереження за станом плода в пренатальний період. На підставі результатів обирають тактику ведення вагітності, визначають частоту контрольних обстежень, а також планують час, місце і шлях пологів. На підставі нашого досвіду можемо зробити висновок, що більшість брадіаритмій плода є незагрозливим порушенням ритму. Тільки повна атріовентрикулярна блокада серця плода може істотно ускладнити перебіг вагітності або ранній постнатальний період.

### Огляди / Reviews

Кальциноз артерій серця при коронарному атеро- 105 Calcification of the heart arteries in coronary atherosclerosis

**М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко**

**M.I. Lutay, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, T.I. Gavrilenko**

В обзоре показано участие гладкомышечных клеток, макрофагов, стволовых клеток костного мозга в кальцификации артерий, влияние микрокальцификатов и диффузного накопления кальция на уязвимость бляшки. Уточнена связь между кальцификацией коронарных артерий и такими основными факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, гиперхолестеринемия, сахарный диабет. Представлены данные о влиянии воспаления на отложение кальция в сосудистой стенке и действие статинов на кальцификацию атеросклеротических бляшек. Оценка наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и его прогноз. Механизмы кальцификации могут быть мишенями для целенаправленных фармакологических вмешательств, влияние которых позволит в перспективе существенно изменить характер развития и прогрессирования атеросклероза.

### Інформація / Information

До відома авторів

112 Information for authors



УДК 616.127-005.4(477)+(4)"450.5"

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2018.4.1930>

# Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY

М.І. Лутай<sup>1</sup>, О.М. Пархоменко<sup>1</sup>, Г.Ф. Лисенко<sup>1</sup>, І.П. Голікова<sup>1</sup>, N. Greenlaw<sup>2</sup>, R. Ferrari<sup>3, 4</sup>, I. Ford<sup>2</sup>, К.М. Fox<sup>5</sup>, J.-C. Tardif<sup>6</sup>, M. Tendera<sup>7</sup>, Ph.G. Steg<sup>8</sup>, R. Young<sup>2, 5</sup>

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

<sup>2</sup> Центр Робертсона біостатистики, Університет Глазго, Велика Британія

<sup>3</sup> Університетський кардіологічний центр та Центр ЛТТА, Університет Феррарі, Італія

<sup>4</sup> Лікарня Марії Сесилії, Котиньола, Італія

<sup>5</sup> Національний інститут серця і легенів, Королівська лікарня Brompton, Лондон, Велика Британія

<sup>6</sup> Монреальський інститут серця, Університет Монреаля, Канада

<sup>7</sup> Медичний університет Сілезії, Катовіце, Польща

<sup>8</sup> Університет Париж імені Дені Дідро, Париж, Франція

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ішемічна хвороба серця, стенокардія, реєстр CLARIFY, українська та європейська популяції, фактори ризику

CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) – масштабний всесвітній проект за участю пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця (ІХС). Протягом 5 років (2009–2014) у реєстрі взяли участь 32 703 хворих із підтвердженим діагнозом ІХС із 45 країн світу, з Європи, Азії, Африки, Латинської Америки, Австралії та Канади. У тому числі з України – 747 пацієнтів.

Дослідження було присвячене вивченню основних характеристик сучасного амбулаторного пацієнта зі стабільною ІХС, зокрема демографічних та клінічних показників, методів лікування і прогнозу захворювання. Планувалося також оцінити різницю між реальною клінічною практикою та чинними рекомендаціями, що базуються на даних доказової медицини. Дослідження передбачало проведення стандартного обстеження хворих один раз на рік і було суто обсерваційним без будь-якого втручання у процес ведення пацієнтів-учасників [2, 10].

Для України актуальність проблеми, піднятої в реєстрі CLARIFY, пов'язана з тим, що ІХС залишається головною причиною смерті наших

співвітчизників і формує другу за чисельністю (після артеріальної гіпертензії (АГ)) популяцію хворих із серцево-судинною патологією. Такий діагноз мають близько 20 % дорослих мешканців України [1], що потребує відповідних медичних та соціальних ресурсів. Враховуючи європейські прагнення більшості українців, зокрема у сфері охорони здоров'я, ми вважали за доцільне проаналізувати основні характеристики європейських та українських пацієнтів зі стабільною ІХС за даними незалежного світового дослідження.

**Дизайн дослідження.** CLARIFY – п'ятирічне, міжнародне, проспективне, обсерваційне, когортне дослідження із залученням амбулаторних пацієнтів зі стабільною ІХС. Хворі обстежувалися та лікувалися, як було зазвичай прийнято в кожному клінічному центрі. Протокол дослідження не передбачав використання певних особливих діагностичних тестів або терапевтичних стратегій.

Стабільну ІХС діагностували за наявності:

– обструктивного ураження хоча б однієї з вінцевих судин серця за даними ангіографії (> 50 % діаметра);

Лисенко Ганна Федорівна, к. мед. н., ст. наук. співр.  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
Тел. +380 (44) 249-70-09. E-mail: drannalysenkof@gmail.com

- проведених процедур з реваскуляризації міокарда;
- задокументованого інфаркту міокарда (ІМ) в анамнезі;
- болю у грудях з ішемією міокарда, підтвердженою за допомогою стрес-електрокардіографії, стрес-ехокардіографії або інших методів візуалізації міокарда.

Пацієнтів, госпіталізованих у зв'язку із серцево-судинним захворюванням (ССЗ) протягом трьох місяців, що передували дослідженню; хворих, які планували втручання щодо реваскуляризації міокарда, осіб, клінічний стан яких міг би перешкодити 5-річному спостереженню (брак спілкування, недієздатність, тяжке несерцеве захворювання, обмежена очікувана тривалість життя або тяжкі ССЗ – прогресуюча серцева недостатність, тяжкі клапанні вади тощо), у дослідження не залучали.

Кількість пацієнтів реєстру визначали із середнього розрахунку – по 25 (12,5–50) хворих на мільйон населення кожної з країн-учасниць. Усього в дослідженні взяли участь 2898 лікарів, у тому числі 52 – з України<sup>1</sup>. Кожен лікар обстежував та проводив диспансеризацію 10–15 хворих.

Реєстр містив такі дані пацієнтів-учасників: демографічні й антропометричні параметри, анамнез хвороби, відомості щодо факторів ризику та клінічної симптоматики, а також результати об'єктивного обстеження, показники артеріального тиску (АТ) та частоти серцевих скорочень (ЧСС) – пальпаторно і за даними ЕКГ, лабораторні аналізи (глюкоза крові, глікований гемоглобін, холестерин, тригліцериди, креатинін і гемоглобін – за можливості), а також перелік лікарських засобів, які приймалися регулярно.

Збір та аналіз отриманих даних проводив незалежний статистичний центр з Великобританії (The Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow).

**Демографічні показники, фактори серцево-судинного ризику.** Суттєві відмінності між українськими та європейськими хворими за даними реєстру починаються вже з демографічних показників. Хоча більшість учасників CLARIFY і в Європі, і в Україні становили особи чоловічої статі (~80 %) і білої раси, середній вік амбулаторного українського пацієнта зі стабільною ІХС на момент завершення дослідження дорівнював (57,5±9,5) року, тоді як європеєць був приблизно

на 6 років старшим. Дві третини наших співвітчизників – це люди працездатного віку і тільки ~30 % – пенсіонери. Серед європейської популяції спостерігалася прямо протилежна пропозиція: пенсіонери становили 60 % – на початку і 70 % – наприкінці дослідження. Більшість українців, залучених до реєстру, мали вищу освіту (до 70 %), у європейців цей показник був майже утричі меншим (~25 %).

Певні, хоча не дуже значні, відмінності українська та європейська популяції мали стосовно показників здорового способу життя. Так, загальноновизнано, що регулярна фізична активність має суттєвий вплив на перебіг захворювання і прогноз пацієнтів з ІХС. Міжнародні настанови щодо ведення таких хворих рекомендують регулярно займатися аеробними вправами у режимі не менше 30 хв тричі на тиждень. Після попередньої оцінки толерантності до фізичного навантаження відповідні тренування рекомендовані всім пацієнтам зі стабільною ІХС, у тому числі після перенесеного ІМ, аортокоронарного шунтування (АКШ) або стентування вінцевих судин. Проте фізкультура не користувалася великою популярністю серед учасників CLARIFY. Серед європейців регулярними тренуваннями ≥ 3 разів на тиждень, як рекомендовано, займалися тільки 16 % хворих. В Україні цей показник був у чотири рази меншим (приблизно 4 %), причому впродовж 5 років дослідження він навіть мав тенденцію до зниження. Близько 13 % пацієнтів у Європі та 6 % – в Україні фізичними вправами не займалися взагалі (табл. 1).

Пацієнтам з ІХС рекомендовано контролювати масу тіла, оскільки надлишкова маса тіла та ожиріння асоціюються з несприятливим прогнозом. Окрім того, корекція маси тіла має позитивний вплив на рівень АТ, ліпідний та вуглеводний обмін. Проте, судячи з отриманих результатів, більшість українських та європейських учасників CLARIFY не дуже опікувалися цими питаннями. Середні значення індексу маси тіла (ІМТ) на останньому візиті становили 29,5 та 28,6 кг/м<sup>2</sup>, відповідно. Округливість талії (ОТ) в обох популяціях дорівнювала ~99 см. Протягом 5 років спостереження зазначені показники суттєво не змінювалися (див. табл. 1). Враховуючи цільові значення ІМТ – 20–25 кг/м<sup>2</sup> та ОТ < 94 см для чоловіків і < 80 см для жінок, які на теперішній час рекомендуються міжнародними експертами

<sup>1</sup> Список лікарів – учасників дослідження CLARIFY в Україні наведено в додатку в кінці статті.

Таблиця 1

Динаміка показників щодо здорового способу життя в пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними 5-річного реєстру CLARIFY

Показник	Україна		Δ за 5 років	Європа		Δ за 5 років	P (для показників в Україні та Європі)	
	Початок дослідження	Кінець дослідження		Початок дослідження	Кінець дослідження		Початок	Кінець
Фізична активність (≥ 30 хв ≥ 3 рази на тиждень)	4,7 %	4,0 %	-0,7 %	15,8 %	15,9 %	0,1 %	<0,001	<0,001
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,5	29,5	0	28,3	28,6	0,3	0,004*	0,493*
Куріння	13,7 %	11,4 %	-2,3 %	12,6 %	11,3 %	-1,3 %	0,423	0,974

**Примітка.** \* Розраховані в припущенні про нормальний розподіл даних і однакові дисперсії.

з профілактичною метою щодо ССЗ, можна стверджувати, що середньостатистичні учасники реєстру і в Європі, і в Україні мали значну надлишкову масу тіла й ознаки абдомінального ожиріння [5].

Тютюнокуріння вважається одним із потужних незалежних факторів ризику розвитку ССЗ, зокрема й ІХС. Важливо, що відмова від куріння має беззаперечний позитивний ефект і є чи не найбільш перспективним профілактичним заходом, який, наприклад, приводить до зниження смертності пацієнтів після перенесеного гострого ІМ на 36 %. Чинні вітчизняні та європейські настанови щодо ведення хворих зі стабільною ІХС підкреслюють, що всі лікарі повинні звертати увагу на цей фактор ризику, пояснювати пацієнтам його значення, а також позитивні наслідки відмови від куріння [4, 5, 8]. На завершення реєстру CLARIFY Україна не відрізнялася від Європи за чисельністю курців – 11,4 та 11,3 % відповідно (P=0,771). Причому в обох популяціях впродовж 5 років спостереження тільки 2,3 та 1,3 % пацієнтів кинули курити і приблизно стільки ж, більше 2 %, включаючи хворих з клінічними ознаками захворювання (стенокардією), почали курити вперше чи повернулися до цього після перерви (див. табл. 1).

За даними доказової медицини, для хворих зі стабільною ІХС та супутньою АГ цільовий рівень систолічного АТ становить < 140 мм рт. ст., діастолічного АТ – < 90 мм рт. ст. Враховуючи результати досліджень останніх років, оптимальними показниками АТ для таких пацієнтів вважають 130–139/80–85 мм рт. ст. Нижчі рівні АТ, особливо діастолічного < 70 мм рт. ст., можуть погіршувати перфузію міокарда, що має принципове значення в разі обструктивного ураження вінцевих судин. Слід зазначити, що в українській по-

пуляції CLARIFY ~80 % хворих мали діагноз АГ і за даними анамнезу регулярно приймали антигіпертензивні препарати. Разом з тим, незважаючи на лікування, на старті дослідження тиск, вищий за цільові показники, реєструвався у ~60 % пацієнтів. У європейській популяції частка хворих з лікованою АГ – приблизно така сама як в Україні (76 %), але пацієнтів з адекватним контролем АТ на початку дослідження було суттєво більше: 56,4 проти 40,6 % в Україні (P<0,001). Протягом періоду спостереження чисельність українських хворих із відкоригованим тиском (< 140/90 мм рт. ст.) зросла на 19,4 % (P<0,001). Серед європейських учасників реєстру частка пацієнтів, які досягли цільових значень АТ, також збільшилася з 56,4 до 65,3 % (P<0,001; табл. 2). Проте незважаючи на можливість сучасної фармакотерапії та за умови регулярного медичного нагляду, приблизно 40 % хворих з ІХС і АГ в Україні та більше третини (34,7 %) у Європі потребують додаткової корекції лікування щодо контролю АГ.

Серед європейської популяції було більше хворих із супутнім цукровим діабетом 2-го типу (26,5 проти 18,4 % відповідно; P<0,001). Показники вуглеводного обміну, зокрема підвищений рівень глікованого гемоглобіну (≥ 7 %), в обох згаданих популяціях суттєво не відрізнялися – 22,4 та 18,9 % (P=0,425).

Близько 40 % українських учасників реєстру, що завершили дослідження, мали сімейний анамнез передчасного розвитку ССЗ, серед європейців таких було на ~10 % менше. У більшості пацієнтів CLARIFY (близько 80 %), як в Україні, так і в Європі, були порушення ліпідного обміну і у ~10 % в обох популяціях – захворювання периферичних артерій. Частота порушень мозкового кровообігу (інсульти та транзиторні

Таблиця 2

Результати вторинної профілактики в пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними 5-річного реєстру CLARIFY

Показник	Україна		Δ за 5 років	Європа		Δ за 5 років	P (для показників в Україні та Європі)	
	Початок дослідження	Кінець дослідження		Початок дослідження	Кінець дослідження		Початок	Кінець
Цільовий АТ (< 140/90 мм рт. ст.)	40,6 %	60,0 %	19,4 %	56,4 %	65,3 %	8,9 %	<0,001	0,018
Контроль ЧСС у хворих зі стенокардією (< 70 за 1 хв)	47,1 %	59,6 %	12,5 %	52,3 %	70,5 %	18,2 %	0,014	<0,001
Цільові значення ХС ЛПНЩ (< 1,8 ммоль/л)	14,0 %	6,6 %	-7,4 %	16,2 %	20,1 %	3,9 %	0,362	<0,001
Наявність стенокардії	86,5 %	74,0 %	-12,5 %	24,3 %	16,9 %	-7,4 %	<0,001	<0,001
Стенокардія III ФК	41,8 %	31,4 %	-10,4 %	16,9 %	12,4 %	-4,5 %	<0,001	<0,001

**Примітка.** ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності; ФК - функціональний клас.

ішемічні атаки (ТІА)) серед українців та європейців статистично значуще не відрізнялася (відповідно 7,9 проти 6,6 %;  $P=0,262$ ); при цьому кількість випадків діагностованого ураження сонних артерій була вдвічі меншою (4,3 %), ніж у європейській популяції (10,3 %;  $P<0,001$ ).

**ІХС: клінічні характеристики.** Більшість українських пацієнтів до початку дослідження перенесли ІМ (80,5 %). Такий показник можна пояснити особливостями відбору учасників CLARIFY, для яких наявність ІМ в анамнезі була одним із критеріїв залучення до реєстру. Серед європейських хворих післяінфарктний кардіосклероз траплявся також більше ніж у половині випадків (61,5 %). Проте показовою була чисельність пацієнтів в Україні та Європі, яким до моменту залучення в реєстр була проведена ревазуляризація міокарда. Так, черезшкірні коронарні втручання (ЧКВ) перенесли близько 20 % українців та 57,1 % європейців ( $P<0,001$ ), АКШ відповідно – 15,3 та 25,8 % хворих ( $P<0,001$ ). Отже, можна припустити, що в Європі практично кожному хворому з ІМ проводили втручання щодо ревазуляризації міокарда (ЧКВ). Така сучасна міжнародна практика значно покращує прогноз і перебіг захворювання при гострому ІМ, зменшує смертність та розвиток відповідних ускладнень [7]. В Україні ЧКВ виконували приблизно кожному четвертому хворому з ІМ, тому не дивно, що серед українських пацієнтів у три з половиною рази більше осіб з клінічними ознаками серцевої недостатності – 73,8 % проти 22,1 % у європейській популяції. При цьому тяжкий перебіг серцевої недостатності,

що потребував стаціонарного лікування, виникав приблизно в однаковій кількості пацієнтів (5,2 % – в Україні та 4,3 % – у Європі).

ЕКГ у стані спокою з використанням 12 стандартних відведень – рутинне щорічне дослідження для всіх хворих з підтвердженим діагнозом ІХС. Нормальна графіка ЕКГ характерна для великої кількості пацієнтів, навіть за наявності тяжкої стенокардії. Разом з тим, на ЕКГ можуть реєструватися порушення серцевого ритму, рубцеві зміни після ІМ або порушення процесів реполяризації, що відображають ішемію міокарда (наприклад, депресія сегмента ST). За даними CLARIFY, більшість українських хворих мали синусовий ритм, тільки у ~4 % реєструвалася фібриляція передсердь, у 0,5 % – блокада лівої ніжки пучка Гіса і у 0,2 % – встановлені кардіостимулятори (дані на кінець дослідження). У Європі частіше траплялися випадки фібриляції передсердь (5,6 %), блокади лівої ніжки пучка Гіса (4,8 %) та використання кардіостимуляторів (2,6 %).

**Особливості пацієнтів із синдромом стенокардії, враховуючи фактори ризику та клінічні характеристики.** До завершення дослідження українські хворі, які мали стенокардію, практично не відрізнялися від загальної популяції своїх співвітчизників зі стабільною ІХС. Незважаючи на наявність ангінальних нападів, перенесений ІМ і відповідні лікарські рекомендації, кинули курити протягом дослідження не більше 1 % хворих. Так само, як і в загальній групі, ці пацієнти здебільшого вели малорухливий спосіб життя (тільки ~4 % з них регулярно займалися

фізичними вправами  $\geq 3$  разів на тиждень), мали надлишкову масу тіла (середній показник ІМТ – 29,6 кг/м<sup>2</sup>) та ознаки абдомінального ожиріння (ОТ – 99,3 см), без змін протягом 5 років спостереження.

У підгрупі європейців зі стенокардією приблизно третину становили жінки, що на 10 % більше, ніж у відповідній загальній популяції. Середній вік дорівнював ~61 рік, тобто ці хворі були на ~2 роки молодші від загальної європейської популяції, але приблизно на 4 роки старші від українських учасників CLARIFY. Частіше серед європейських хворих з ангінальними нападами траплялися випадки перенесеного ІМ (з різницею у 9 %;  $P < 0,001$ ), і на 5 % було більше осіб з обтяженим за ССЗ сімейним анамнезом ( $P = 0,010$ ). Дещо більшою, хоча і статистично не значуще, серед пацієнтів зі стенокардією, порівняно із загальною європейською популяцією, була частка курців (14,1 проти 11,3 % – дані наприкінці дослідження). Протягом 5 років цей показник у хворих з ангінальними нападами зменшився тільки на 1,8 % ( $P = 0,820$ ). Ймовірно, що через наявність клінічної симптоматики менша кількість хворих (10,6 %) порівняно із загальною групою (16 %) регулярно займалися фізичними вправами, але цей, хоча і відносно невисокий показник, все ж таки у 2,5 разу перевищував український. Європейці зі стенокардією, як і українці, здебільшого мали надлишкову масу тіла (середній ІМТ – 29,5 кг/м<sup>2</sup>) і ознаки абдомінального ожиріння (середні значення ОТ – 98,6 см).

Стенокардія є класичним клінічним проявом ІХС, що суттєво обмежує фізичні можливості пацієнтів, впливає на прогноз і критично погіршує якість життя. За результатами CLARIFY, наявність ангінальних нападів мала значний вплив на прогноз хворих зі статистично значущим зростанням ризику ІМ та смерті від серцево-судинних причин на ~45 % ( $P = 0,01$ ), навіть за відсутності ішемічних змін під час проведення відповідних діагностичних досліджень [11]. З огляду на ці дані оцінка тяжкості клінічної симптоматики в наших співвітчизників – учасників реєстру потребує особливої уваги, оскільки 74 % з них наприкінці дослідження мали напади стенокардії, незважаючи на щорічний диспансерний нагляд і лікування. Слід особливо підкреслити, що протягом 5 років спостереження кількість хворих, у яких клінічний статус значно покращився і ангінальні напади взагалі припинилися, ста-

новила всього 12,5 %. У третини хворих наприкінці дослідження стенокардія напруження за класифікацією Канадського товариства кардіологів відповідала ІІІ ФК, що свідчить про тяжкий перебіг захворювання зі значними обмеженнями фізичної активності, а різниця за часткою таких пацієнтів на початку та після завершення реєстру становила тільки 10,4 % (41,8 та 31,4 % відповідно). Стенокардія ІІ ФК наприкінці дослідження визначалася в половини українських учасників (54,8 %), протягом 5-річного терміну їх кількість зросла на 7,1 %. Чисельність хворих з ІV ФК залишалася на рівні ~1 % протягом усього періоду спостереження (див. табл. 2).

У Європі кількість учасників реєстру, в яких зберігалися напади стенокардії до кінця дослідження, становила всього 16,9 %, тобто у 4,4 разу менше, ніж в Україні ( $P < 0,001$ ). Причому більшість європейських хворих мали стенокардію І (24 %) та ІІ (63,3 %) ФК і тільки 12,4 % хворих – тяжку стенокардію ІІІ ФК та 0,4 % – ІV ФК. Протягом терміну спостереження співвідношення між підгрупами пацієнтів з різними ФК стенокардії практично не змінювалося, за винятком зменшення кількості хворих зі стенокардією ІІІ ФК на 4,5 % та збільшенням з ІІ ФК – на 6,8 % (див. табл. 2).

Незважаючи на достатньо тяжку клінічну симптоматику, що спостерігалася у наших співвітчизників (нагадаємо, що третина з них мали стенокардію напруження на рівні ІІІ ФК, а ~80 % – перенесли ІМ), протягом 5 років дослідження тільки 1,5 % з них додатково виконали ЧКВ і 1,1 % – АКШ. Загалом після закінчення реєстру ревазуляризація міокарда була проведена 17,9 % хворих за допомогою ЧКВ і 13,5 % – АКШ.

Європейська кардіологія суттєво відрізнялася від української за кількісними показниками щодо використання ендovasкулярних та хірургічних методів лікування ІХС. Наприклад, стосовно хворих зі стенокардією та перенесеним ІМ, а саме 70,5 % пацієнтів мали післяінфарктний кардіосклероз і 63,5 % була проведена ревазуляризація (40,4 % – ЧКВ і 23,1 % – АКШ).

**Медикаментозна терапія.** На теперішній час існують чітко визначені стандарти лікування стабільної ІХС. Оптимальна медикаментозна терапія для таких пацієнтів передбачає призначення, як мінімум, одного антиангінального препарату для контролю клінічної симптоматики та засобів для покращення прогнозу захво-

рування, до яких належать статини, ацетилсаліцилова кислота (АСК), і за показаннями – інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) [3, 4, 8].

Важливе значення в сучасній антиангінальній терапії мають лікарські засоби, які впливають на ЧСС хворих. ЧСС – одна з найважливіших детермінант потреби міокарда в кисні, окрім того, вона визначає тривалість діастолі, тобто періоду, протягом якого відбувається кровопостачання/перфузія серцевого м'яза. Зростання ЧСС сьогодні вважають незалежним фактором ризику для пацієнтів з ІХС. Так, за результатами дослідження Beautiful ( $n > 10\,000$ ) у пацієнтів з ЧСС  $> 70$  за 1 хв частота фатальних і нефатальних випадків ІМ збільшувалася на 46 % (відносний ризик (ВР) 1,46; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,11–1,91;  $P=0,066$ ), а ризик смерті від серцево-судинних причин – на 34 % (ВР 1,34; 95 % ДІ 1,10–1,63;  $P=0,0041$ ) [9]. Завдяки впливу на ЧСС, особливо під час фізичних навантажень, до антиангінальних препаратів першого ряду відносять блокатори бета-адренорецепторів (ББ). Досі тривають дискусії щодо прогностичного значення ББ для пацієнтів зі стабільною ІХС/стенокардією без ІМ (спеціальні сучасні великі дослідження з використанням цих засобів не проводилися), проте препарати сприяють покращенню прогнозу хворих, які перенесли ІМ, і мають доведену високу антиангінальну/антиішемічну ефективність. Загально визнано, що при використанні ББ у терапевтичних дозах, рекомендована ЧСС у хворих зі стабільною стенокардією становить 55–60 за 1 хв, у тяжких випадках показник може бути ще нижчим (до 50 за 1 хв) за відсутності симптомів, викликаних брадикардією. Слід зазначити, що за наявними даними тільки ~10 % хворих не можуть приймати ББ у зв'язку з об'єктивними причинами (індивідуальна гіперчутливість, наявність хронічного обструктивного захворювання легень / бронхіальної астми тощо).

Результати дослідження CLARIFY свідчать, що українські лікарі сумлінно-формально виконували чинні рекомендації щодо лікування ІХС і призначали ББ ~85 % своїх пацієнтів, у підгрупі зі стенокардією показник був таким самим. У європейській популяції – подібна ситуація: ББ приймали  $> 75$  % учасників реєстру в загальній популяції і ~80 % хворих, які страждали від ангінальних нападів.

Іншими рекомендованими антиангінальними засобами для контролю ЧСС є недигідропіридинові антагоністи кальцієвих каналів (АКК) – верапаміл і дилтіазем та інгібітори І<sub>f</sub>-каналів синусового вузла – івабрадин. Недигідропіридинові АКК в Україні не користувалися особливим попитом, їх приймали тільки 1 % хворих. Івабрадин, на противагу АКК, у цьому дослідженні виявився популярним препаратом, який призначався в середньому кожному другому пацієнту, протягом усього періоду спостереження. Оскільки більшість українських учасників CLARIFY мали стенокардію, не дивно, що і в цій підгрупі до 60 % хворих приймали івабрадин. Європейські показники для недигідропіридинової АКК та івабрадину в загальній популяції становили 3,8 та 21,7 % відповідно і дещо вищими були щодо івабрадину – 34,3 % серед хворих з ангінальними нападами. Протягом 5 років чисельність пацієнтів, які застосовували івабрадин, зросла на 6,6 % в Україні та на 10 % – у Європі.

Проте ефективність антиангінальної терапії в українській популяції CLARIFY, навіть за простими статистичними показниками, не може вважатися задовільною. Більше 70 % українських хворих, незважаючи на лікування, мали напади стенокардії, причому в третини з них, як уже зазначалося, клінічна симптоматика впродовж усіх 5 років спостереження залишалася тяжкою – на рівні стенокардії ІІІ ФК.

Не був оптимальним в Україні і контроль ЧСС у таких пацієнтів. Навіть показник  $< 70$  за 1 хв наприкінці дослідження мали тільки ~60 % хворих українців (протягом 5 років спостереження кількість таких осіб збільшилася всього на 12,5 %). Отже, 40 %, тобто кожен 2–3-й амбулаторний пацієнт з ІХС в Україні, який приймав ББ, а у деяких випадках ще й івабрадин, мав ЧСС понад 70 за 1 хв.

Серед європейців зазначені показники були в середньому кращими на ~10 %. Так, ЧСС нижче 70 за 1 хв реєстрували у 70,5 % хворих ( $P<0,001$  порівняно з Україною). Протягом дослідження кількість таких пацієнтів збільшилася приблизно на 20 % ( $P<0,001$ ). Слід також зазначити, що кількість хворих, яким призначали відповідні препарати для контролю ЧСС, серед європейської популяції була нижчою. Наприклад, як уже згадувалося, ББ було призначено приблизно 85 % українців та 75 % європейців (див. табл. 2).

Різниця 10 % на користь європейських лікарів зберігалася в підгрупах пацієнтів зі стенокардією щодо цільових значень ЧСС ( $\leq 60$  за 1 хв). Так, серед українців з ангінальними нападами після завершення CLARIFY такі показники ЧСС реєструвалися у 15,3 %, причому впродовж 5-річного періоду спостереження відкоригувати цей показник вдалося тільки у 2,5 % пацієнтів. У Європі на початку дослідження таку ЧСС мали ~24 % учасників реєстру, після завершення – 26 %.

Приблизно 20 % українців та 40 % європейців зі стенокардією використовували дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Значній підгрупі українських хворих (60 %) призначали інші антиангінальні засоби, здебільшого триметазидин ( $> 50$  % у популяції), у Європі подібну терапію приймали всього 15,3 %.

У всьому світі існує проблема прихильності пацієнтів до лікування, далеко не завжди хворі усвідомлюють необхідність ретельного виконання всіх призначень. Проте це не знімає з лікаря обов'язку надавати пацієнту детальну інформацію про сутність його клінічного стану, важливість відповідних діагностичних і терапевтичних заходів, а також щодо наслідків відмови від рекомендованого лікування. Окрім можливої недостатньої прихильності до терапії учасників CLARIFY, отримані результати частково пов'язані з недостатніми дозами лікарських засобів, які зазвичай призначали спеціалісти. Наприклад, за даними реєстру, ББ рекомендували здебільшого в дозах, що становлять 1/2 і менше від визначених максимальних терапевтичних. Вражає також і той факт, що очевидна неефективність лікування, зокрема в Україні (клінічна симптоматика, значення ЧСС тощо під час щорічних візитів протягом 5 років), не спонукала медиків шукати інші можливості та шляхи допомоги своїм пацієнтам.

**Застосування препаратів, які модифікують прогноз.** Наприкінці дослідження більшість українців, як і європейців, застосовували АСК (понад 85 та 80,5 % відповідно). Приблизно така сама ситуація спостерігалася в підгрупах хворих зі стенокардією. Не було суттєвої різниці між Україною та Європою щодо призначення тієнопіридинів (14,1 та 17,3 % відповідно), а також – подвійної антитромбоцитарної терапії з АСК (18,5 та 16,9 % відповідно).

Рівень ХС ЛПНЩ є одним із визначальних прогностичних показників для хворого на ІХС (цільові значення – нижче 1,8 ммоль/л) [6]. Про-

те в українській популяції після завершення CLARIFY тільки 6,6 % хворих мали зазначені показники. Причому протягом дослідження частка таких пацієнтів скоротилася вдвічі: на початку дослідження їх було 14,0 % ( $P < 0,001$ ). Навіть межу 2,6 ммоль/л подолали менше половини (45 %) українських учасників реєстру. Кількість пацієнтів з Європи з цільовими значеннями ХС ЛПНЩ також далека від оптимальної (~20 %), проте втричі більша, ніж в Україні ( $P < 0,001$ ). У 66 % хворих на ІХС європейців значення ХС ЛПНЩ були менше 2,6 ммоль/л.

Українські пацієнти зі стенокардією, які повинні були контролювати показники ліпідного обміну ще більш активно, практично не відрізнялися від основної групи. Тільки у 13,8 % хворих на початку і у 6,2 % – наприкінці дослідження значення ХС ЛПНЩ були менше 1,8 ммоль/л, тобто протягом 5-річного терміну спостереження кількість таких пацієнтів зменшилася у 2,2 разу. ХС ЛПНЩ  $< 2,6$  ммоль/л мали 40,3 % хворих зі стенокардією (див. табл. 2).

У Європі цільових значень ХС ЛПНЩ ( $< 1,8$  ммоль/л) наприкінці дослідження досягли 16,3 % учасників реєстру з ангінальними нападами, що більше порівняно з Україною у 2,6 разу, а показник  $< 2,6$  ммоль/л реєструвався у 59,9 % європейців зі стенокардією. Причому протягом терміну спостереження відстежувалася тенденція щодо покращення ситуації: кількість хворих, які досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ, збільшилася на 5 %, а значень  $< 2,6$  ммоль/л – на 18,1 %.

У більшості пацієнтів (70,6 % в Україні та 77,8 % в Європі) спостерігалися нормальні рівні холестерину ліпопротеїнів високої щільності. Серед хворих зі стенокардією випадки зі зниженим значенням цього показника ( $\leq 1,0$  ммоль/л) траплялися дещо частіше (в українців – 35,6 %, в європейців – 28,1 %).

Отримані в українській популяції результати щодо ліпідознижувальної терапії також виглядають досить дивно з огляду на те, що більшості наших співвітчизників призначалися відповідні лікарські засоби, зокрема статини (77,9 %). Ще одне питання виникає з приводу доцільності використання у 15 % хворих інших гіполіпемічних препаратів, з невизначеним для ІХС впливом на прогноз захворювання. Таку ж ситуацію спостерігали в пацієнтів зі стенокардією, причому в цій підгрупі протягом дослідження частота призначення статинів упала на 13 %, і приблизно

20 % (тобто кожен п'ятий хворий з ангінальними нападами) приймали не статини, а інші гіпохолестеринемічні засоби. Європейські учасники реєстру використовували статини у 88,5 % випадків, і тільки ~2 % застосовували інші медикаменти. За наявності стенокардії хворим призначали виключно статини, і рекомендації не мінялися протягом 5 років спостереження.

Наявність АГ, цукрового діабету, ознак серцевої недостатності в більшості українських та європейських учасників реєстру робить зрозумілим часті призначення інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Так, у загальних популяціях інгібітори АПФ приймали 73,9 % українців та 53,1 % європейців. Серед хворих зі стенокардією в Україні інгібітори АПФ використовували 72,7 %. Протягом 5 років дослідження їх кількість зменшилася на 7 %, зате відповідно виросла частота призначення блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) до 19,4 %. У Європі пацієнтам з ангінальними нападами інгібітори АПФ призначали на 10 % частіше, ніж у загальній популяції, їх чисельність не змінилася протягом терміну спостереження, БРА використовували у 25,3 % випадків.

Під час проведення CLARIFY серед українських учасників спостерігалось різке збільшення кількості пацієнтів, яким призначали інгібітори протонної помпи, – з 8,6 до 31,2 % (у європейській популяції це був сталий показник, ~30 %), а також незначне – нестероїдних протизапальних препаратів (з ~3 до 9 %, у Європі – з 4,8 до 7,1 %).

**Прогноз.** Слід відзначити, що найважливіші прогностичні показники, такі як загальна і серце-

во-судинна (ССС) смертність, в українській, європейській та загальній світовій популяціях реєстру CLARIFY суттєво не відрізнялися (*рисунки*). Протягом 5 років вони відповідно становили: для загальної смертності – 7,8; 7,9 та 7,9 % ( $P=0,4417$ ); для ССС – 5,9; 4,9 та 5,0 % ( $P=0,5285/0,5232$ ).

Проте в українських учасників дослідження порівняно з європейськими вдвічі частіше виникав ІМ, переважно нефатальний (5,0 проти 2,4 %, відповідно; ВР 1,95; 95 % ДІ 1,39–2,72;  $P=0,0001$ ). Подібна ситуація була з порушеннями мозкового кровообігу (інсульт і ТІА) – (3,6±5,0) та (1,6±2,7) % відповідно ( $P=0,0001$ ). Майже вдвічі більше хворих в Україні за цей період потребували стаціонарного лікування у зв'язку із серцево-судинними причинами (52,1 проти 32,8 %,  $P<0,0001$ ) та втричі більше – мали нестабільну стенокардію (29,2 проти 10,5 % відповідно; ВР 2,97; 95 % ДІ 2,58–3,42;  $P<0,0001$ ). Отримані дані частково можна пояснити тим, що наші співвітчизники, які взяли участь у реєстрі, від самого початку мали більш тяжкий клінічний стан (перенесений ІМ, тяжку стенокардію тощо). Як уже зазначалося, менш ефективною в пацієнтів з України була медикаментозна терапія. У дуже незначній кількості хворих до участі в дослідженні та протягом його проведення були виконані процедури щодо реваскуляризації міокарда (ЧКВ та АКШ). Так, за час дії реєстру 11,9 % пацієнтів в Україні та 16,0 % – в Європі пройшли інвазивну коронарографію. ЧКВ проведено у 4,7 проти 7,5 % осіб ( $P=0,0010$ ), АКШ – у 1,2 та 1,45 % ( $P=0,6047$ ) відповідно (*див. рисунок*).

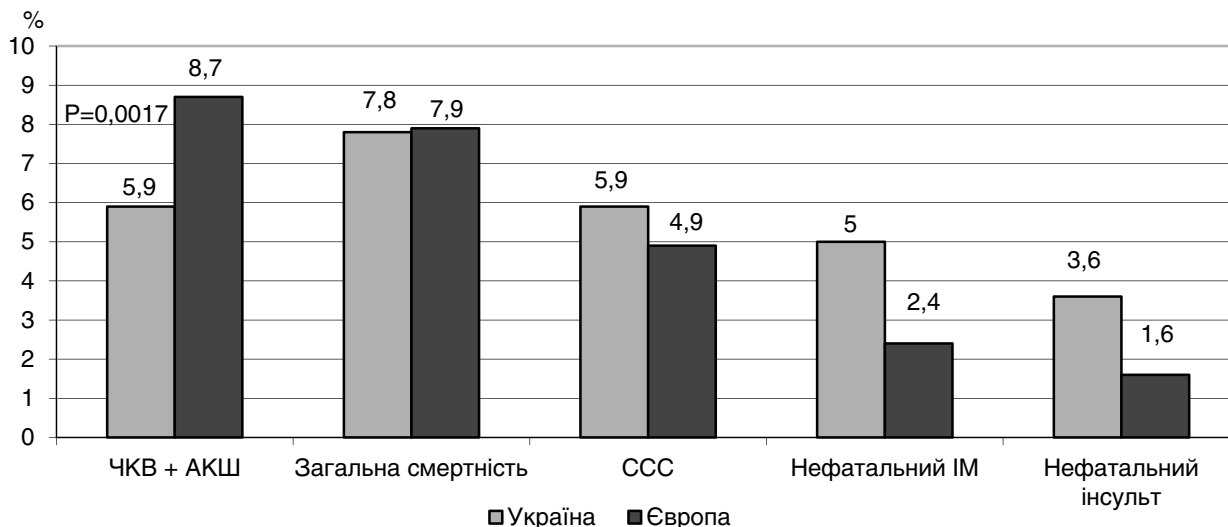


Рисунок. Кінцеві точки в пацієнтів зі стабільною ІХС: за даними 5-річного реєстру CLARIFY.



## Висновки

Дані незалежного світового дослідження CLARIFY засвідчили значні розбіжності між чинними міжнародними настановами щодо ведення хворих зі стабільною ІХС та реальною клінічною практикою. Навіть достатньо забезпечена та стабільна європейська медицина має проблеми з контролем таких показників, як рівень АТ нижче 140/90 мм рт. ст. (неефективно лікується більше третини пацієнтів); вміст ХС ЛПНЩ менше 1,8 ммоль/л (до 80 % хворих, незважаючи на прийом статинів, не досягли цільових показників ліпідного обміну) та ЧСС (близько 30 % учасників реєстру, які приймали ББ, а в деяких випадках ще й інші препарати, у результаті мали ЧСС понад 70 за 1 хв). Не було значної динаміки в європейській спільноті і щодо модифікації способу життя. Більшість європейських хворих вели малорухливий спосіб життя, мали надлишкову масу тіла й ознаки абдомінального ожиріння, приблизно кожен 9-й з них курив, і тільки 1,3 % відмовилися від цієї шкідливої звички протягом дослідження. Наші співвітчизники в середньому були на 6 років молодшими за європейців, утім регулярними фізичними навантаженнями вони займалися в 4 рази рідше (4 і 16 %) та за габітусом практично не відрізнялися – також мали надлишкову масу тіла й ознаки ожиріння, 11,4 % продовжували курити впродовж дослідження.

Набагато драматичніше виглядає оцінка українських та європейських пацієнтів за клінічним статусом та результатами лікування. У більшості наших хворих (74 %) після 5 років спостереження у рамках дослідження зберігалися ангінальні напади, причому кожен третій з них мав тяжку стенокардію на рівні ІІІ ФК, і тільки 12,5 % впродовж цього часу позбулися клінічних симптомів захворювання. Для порівняння: наприкінці дослідження на стенокардію скаржилися 16,9 % європейських пацієнтів, що в 4,4 рази менше, ніж в Україні.

Можна багато говорити про безстроково тяжку економічну ситуацію в нашій державі, проблеми в галузі охорони здоров'я, значні прогалини в поінформованості хворих відносно їх патології, відсутність суспільного розуміння необхідності вести здоровий спосіб життя і вчасно звертатися до лікаря у разі хвороби. Проте слід підкреслити, що і в загальній популяції CLARIFY, до якої увійшли пацієнти з Африки, Азії,

Латинської Америки, тобто люди з різних країн з дуже різними системами охорони здоров'я і матеріальним достатком, напади стенокардії після завершення реєстру мали тільки 12,7 % його учасників. Причому загалом серед учасників CLARIFY чисельність пацієнтів з тяжкою стенокардією (ІІІ ФК) становила 24,1 % в Україні, 2,2 % – у Європі та 1,6 % – у загальній світовій популяції.

Варто також підкреслити, що українські лікарі активно призначали своїм хворим увесь перелік фармпрепаратів, рекомендованих при стабільній ІХС, включаючи АСК, статини, ББ, івабрадин, інгібітори АПФ. Проте контроль ефективності терапії був украй низьким, і не тільки стосовно симптомів захворювання. Так, більше 40 % хворих мали АТ > 140/90 мм рт. ст., близько 40 % – підвищену ЧСС (> 70 за 1 хв). Навіть за наявності ангінальних нападів адекватно контролювали ЧСС тільки ~15 % пацієнтів. У Європі вказані параметри були приблизно на 10 % кращими. Парадоксально в нашій країні виглядає ситуація з показниками ліпідного обміну: за умови призначення статинів ~78 % учасників реєстру цільові значення ХС ЛПНЩ були отримані тільки в ~7 % хворих. Як уже зазначалося, незважаючи на клінічні вияви ІХС, частота хірургічних та ендоваскулярних втручань з метою ревазуляризації міокарда в Україні була дуже низькою – усього 5,9 % за 5-річний період дослідження. У результаті в українських пацієнтів, порівняно з європейськими учасниками реєстру, майже вдвічі частіше виникала потреба в стаціонарному лікуванні, вдвічі більше було випадків нефатального ІМ та гострих порушень мозкового кровообігу (інсульт і ТІА) та втричі – нестабільної стенокардії.

При підсумовуванні даних дослідження CLARIFY постає питання щодо суттєвої оптимізації ведення хворих зі стабільною ІХС в Україні. У першу чергу, це стосується обов'язкового контролю якості терапевтичних заходів у пацієнтів із клінічними симптомами захворювання. Такий підхід передбачає не тільки коректне призначення оптимальної медикаментозної терапії відповідно до сучасних стандартів, а й обов'язкову оцінку її ефективності щодо зменшення кількості ангінальних нападів, аж до повного їх припинення, підвищення толерантності до фізичного навантаження, зниження ФК стенокардії. Згідно з чинними настановами оцінка результатів медикаментозного лікування повинна проводитися протягом першого тижня після його призначен-

ня. У випадках недостатньої ефективності оптимальної медикаментозної терапії необхідно розглянути можливість використання ендovasкулярних/хірургічних методів лікування. Подібний підхід щодо ревазуляризації міокарда рекомендований хворим зі стенокардією III ФК і вище, а також враховуючи індивідуальні потреби (наприклад, професійні) чи побажання пацієнтів. Дуже важливим у роботі лікарів, починаючи з первинної ланки, є пропагування здорового способу життя, корекція факторів серцево-судинного ризику (відмова від тютюнокуріння, підтримання цільових рівнів показників ліпідного обміну), а також заохочення пацієнтів до регулярного прийому призначених ліків, підвищення їх прихильності до терапії. Слід зазначити, що відповідні рекомендації з «Настановою» та «Протоколом» щодо стабільної ІХС затверджені у 2016 р. МОЗ України і чекають на реальне впровадження у клінічну практику.

*Роботу виконано за підтримки компанії «Серв'є».*

*Національні координатори CLARIFY в Україні – М.Л., О.П.*

*Підготовка публікації щодо української популяції пацієнтів реєстру CLARIFY – М.Л., О.П., Г.Л.; оформлення даних – І.Г.*

*Опрацювання та аналіз зарубіжних даних реєстру – N.G., R.F., I.F., K.F., J.-C.T., M.T., Ph.S., R.Y.*

## Література

1. Корнацький В.М. Серцево-судинна захворюваність в Україні та рекомендації щодо покращення здоров'я в сучасних умовах: Аналітично-статистичний посібник.– К., 2012.– 117 с.
2. Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко А.Ф. та ін. Международный регистр CLARIFY больных со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине особенности, проблемы, перспективы // Укр. кардіол. журн.– 2013.– № 3.– С. 13–21.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К., 2016.– 189 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адаптована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.– 2016.– № 2 (46).– С. 113–126.
5. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (29).– P. 2315–2381.
6. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (39).– P. 2999–3058.
7. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J.– 2014 (Advance Access published).– doi:10.1093/eurheartj/ehu278
8. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
9. Fox K., Ford I., Steg P. et al. BEAUTIFUL Investigators. Relationship between ivabradine treatment and cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease and left ventricular systolic dysfunction with limiting angina: a subgroup analysis of the randomized, controlled BEAUTIFUL trial // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 30 (19).– P. 2337–2345.
10. Steg P., Ferrari R., Ford I. et al. CLARIFY Investigators. Heart rate and use of beta-blockers in stable outpatients with coronary artery disease // PLoS One.– 2012.– Vol. 7 (5).– P. 36284.
11. Steg P., Greenlaw N., Tendera M. et al. Prevalence of anginal symptoms and myocardial ischemia and their effect on clinical outcomes in outpatients with stable coronary artery disease: data from the international observational CLARIFY registry // JAMA.– 2014.– Vol. 174 (10).– P. 1651–1659.

Надійшла 24.04.2018 р.

## Пациент со стабильной ишемической болезнью сердца в Украине и Европе: результаты 5-летнего регистра CLARIFY

М.И. Лутай<sup>1</sup>, А.Н. Пархоменко<sup>1</sup>, А.Ф. Лысенко<sup>1</sup>, И.П. Голикова<sup>1</sup>, N. Greenlaw<sup>2</sup>, R. Ferrari<sup>3,4</sup>, I. Ford<sup>2</sup>, K.M. Fox<sup>5</sup>, J.-C. Tardif<sup>6</sup>, M. Tendera<sup>7</sup>, Ph.G. Steg<sup>8</sup>, R. Young<sup>2,5</sup>

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

<sup>2</sup> *Центр Робертсона биостатистики, Университет Глазго, Великобритания*

<sup>3</sup> *Университетский кардиологический центр и Центр ЛТТА, Университет Феррари, Италия*

<sup>4</sup> *Больница Марии Сесилии, Котиньола, Италия*

<sup>5</sup> *Национальный институт сердца и легких, Королевская больница Brompton, Лондон, Великобритания*

<sup>6</sup> *Монреальский институт сердца, Университет Монреаля, Канада*

<sup>7</sup> *Медицинский университет Силезии, Катовице, Польша*

<sup>8</sup> *Университет Париж имени Дени Дидро, Париж, Франция*

CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) – масштабный многоцентровой проект с участием пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС). В течение 5 лет (2009–2014 гг.) в регистре приняли участие 32 703 пациента с подтвержденным диагнозом ИБС из 45 стран мира. Результаты исследования показали значительные различия между действующими международными стандартами по ведению таких пациентов и реальной клинической практикой. Несмотря на

то, что украинские врачи активно назначали своим пациентам весь перечень препаратов, рекомендованных при стабильной ИБС (ацетилсалициловая кислота, статины,  $\beta$ -адреноблокаторы, ивабрадин, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), контроль эффективности терапии был крайне низким, и не только в отношении симптомов заболевания (у 74 % после 5 лет наблюдения в рамках исследования сохранялись ангиальные приступы по сравнению с 16,9 % европейских пациентов). Следует отметить, что клинический статус лиц, включенных в исследование в Украине, по сравнению с общей группой, был более тяжелый: 24,1 % составили пациенты с тяжелой стенокардией (III функционального класса), в Европе – 2,2 %, в мировой популяции – 1,6 %. Частота реваскуляризации миокарда (хирургической, эндоваскулярной) в Украине была очень низкой – всего 5,9 % за 5-летний период исследования. В результате у наших пациентов почти в 2 раза чаще возникала потребность в стационарном лечении, в 2 раза больше было случаев фатального инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения (инсульт и транзиторные ишемические атаки) и в 3 раза – нестабильной стенокардии. Контроль основных факторов риска ИБС, таких как уровни артериального давления < 140/90 мм рт. ст., холестерина липопротеинов низкой плотности < 1,8 ммоль/л, частоты сокращений сердца < 70 в 1 мин, был недостаточным, как в украинской, так и в мировой популяции. Как у украинских, так и у европейских пациентов на протяжении исследования не было динамики в модификации образа жизни (большинство обследованных продолжали вести малоподвижный образ жизни, имели избыточную массу тела и признаки абдоминального ожирения, курили). Учитывая данные исследования CLARIFY, остается открытым вопрос о существенной оптимизации ведения пациентов со стабильной ИБС.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, стенокардия, регистр CLARIFY, украинская и европейская популяции, факторы риска.

## Patient with stable ischemic heart disease in Ukraine and Europe: The CLARIFY registry 5-year results

M.I. Lutay<sup>1</sup>, O.M. Parkhomenko<sup>1</sup>, G.F. Lysenko<sup>1</sup>, I.P. Golikova<sup>1</sup>, N. Greenlaw<sup>2</sup>, R. Ferrari<sup>3,4</sup>, I. Ford<sup>2</sup>, K.M. Fox<sup>5</sup>, J.-C. Tardif<sup>6</sup>, M. Tendera<sup>7</sup>, Ph.G. Steg<sup>8</sup>, R. Young<sup>2,5</sup>

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

<sup>2</sup> Robertson Centre for Biostatistics, University of Glasgow, United Kingdom

<sup>3</sup> Centro Cardiologico Universitario and LTTA Centre, University of Ferrara, Italy

<sup>4</sup> Maria Cecilia Hospital, GVM Care & Research, E.S. Health Science Foundation, Cotignola (RA), Italy

<sup>5</sup> National Heart and Lung Institute, Imperial College, Institute of Cardiovascular Medicine and Science, Royal Brompton Hospital, London, United Kingdom

<sup>6</sup> Montreal Heart Institute, University of Montreal, Canada

<sup>7</sup> School of Medicine, Medical University of Silesia, Katowice, Poland

<sup>8</sup> Universite' Paris Diderot, Paris, France

CLARIFY (The prospective observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease) is a large multicenter project in the patients with a stable coronary artery disease (CAD). Within 5 years (2009–2014) 32,703 patients with confirmed diagnosis of CAD from 45 countries worldwide took part in the registry. Study results have demonstrated the significant differences between the current international standards of management and real-life clinical practice. Despite the fact that Ukrainian doctors actively used the complete list of the medicinal products recommended in the stable CAD (ASA, statins, BBs, ivabradine, ACE inhibitors), the control of therapy efficacy was very low and not only relative to the symptoms (after 5-year follow-up, angina attacks were persistent in 74 % of patients versus 16.9 % of the European patients). It should be noted that the clinical status of patients enrolled in Ukraine was more severe compared with the general group: 24.1 % of patients with the severe angina (III FC), in Europe – 2.2 %, in the world population – 1.6 %. Rate of the myocardial revascularization (surgical, endovascular) was very low in Ukraine as for 5-year study – only 5.9 %. As a result, our patients had 2-fold need in the hospitalization, 2-fold rate of fatal MI and acute cerebrovascular accidents (stroke + TIA) and 3-fold rate of the unstable angina. Control of such main risk factors of CAD, as BP levels < 140/90 mm Hg, LDL cholesterol levels < 1.8 mmol/L, HR < 70 beats per minute was insufficient both in the Ukrainian and global populations. During the study both Ukrainian and European patients have not demonstrated the dynamics in life style modification (majority of subjects continued sedentary lifestyle, were overweight, had signs of the abdominal obesity and smoked). Taking into consideration the results of the CLARIFY study, significant optimization of management of patients with stable CAD is still necessary.

**Key words:** ischemic heart disease, angina, CLARIFY registry, Ukrainian and European populations, risk factors.

**Додаток**

**Список лікарів – учасників дослідження CLARIFY в Україні**

Алексєєнко В.М., Андрєєв Є.В., Бардаченко Л.А., Батушкін В.В., Башкірцев О.В., Білоус Н.М., Бережна Т.Ф., Бурлакова Л.І., Василенко В.В., Вечтомова Н.В., Вишнева Н.В., Власюк Ж.Г., Волошина Л.Г., Волошко Ю.В., Гінзбург В.М., Гуков О.Г., Залізняка О.В., Ілющечкін І.І., Кардашевська Л.І., Кивер Т.П., Коваль В.Г., Ковиршина О.Є., Корнієнко С.І., Коротич Т.М., Кривенкова Е.П., Кузьміна Т.М., Кулик В.А., Кулінич С.Є., Кучерява Л.В., Лафаренко В.А., Лещук О.Б., Лисунець О.М., Михайлів І.А., Молотягіна С.П., Моспан М.П., Огороднійчук А.С., Погребна О.М., Потапська Л.О., Приколота О.О., Пустовіт С.М., Рогожина В.В., Романов С.М., Садикова І.Б., Салімова С.В., Сафонова Л.М., Стасюк О.В., Тихонова С.А., Ткаченко Л.М., Ушаков О.В., Фесенко Т.В., Франскявичине Л.В., Циганков О.В., Чушак С.С.

## Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

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

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гострий коронарний синдром, молодий вік, фактори ризику, госпітальний перебіг

Ішемічна хвороба серця (ІХС) – це основна причина смерті та втрати працездатності у світі [9]. Незважаючи на широке вивчення цієї проблеми, дані літератури щодо розвитку атеросклерозу та гострого інфаркту міокарда (ІМ) у хворих молодого віку досить обмежені. Втім наслідки ІМ можуть бути особливо небезпечними в молодому віці не тільки через те, що вони створюють умови для ранньої інвалідизації хворих та підвищують ризик повторних коронарних катастроф, а й через більший потенційний вплив на психіку пацієнта та його фізичну працездатність, а також у зв'язку з більшою соціально-економічною значущістю. Оскільки молоді пацієнти з ІМ можуть бути основним джерелом доходу в сім'ї, наслідки ІМ також можуть впливати на їх утриманців.

Існує певна різниця в літературі з приводу визначення терміну «молодий» щодо передчасного розвитку ІХС та ІМ. Утім у більшості робіт для визначення поняття «молодого» ІМ використовують граничний вік 45 років [10, 16].

Поширеність гострого коронарного синдрому в осіб молодого віку, за даними літератури, досить невисока – близько 6,3 % у дослідженні Global Registry Of Acute Coronary Events (GRACE) [4] та 7 % за даними реєстру Іспанії [15].

Останніми роками частота виникнення гострого ІМ у молодих людей збільшується [11]. Проте перебіг хвороби відрізняється меншою кількістю ускладнень та кращим прогнозом, ніж у хворих похилого віку [18].

Мета роботи – порівняти клініко-анамнестичні характеристики та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

### Матеріал і методи

Проаналізовано дані 835 хворих, госпіталізованих у період із січня 2000 до грудня 2015 р. з гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST, які проходили клінічне, лабораторне, інструментальне обстеження, лікування і були занесені до єдиної бази даних відділу реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Більшість становили чоловіки – 732 (87,7 %). ІМ передньої локалізації відзначено у 448 (53,7 %) пацієнтів, задньої – у 440 (52,7 %), поширення ІМ на бічну стінку – у 446 (53,4 %). Час від розвитку симптомів до госпіталізації становив  $(5,7 \pm 9,8)$  год.

Залежно від віку на момент госпіталізації хворі були розподілені на дві групи. До першої групи увійшло 189 пацієнтів віком до 45 років, до другої – 646 хворих віком 45 років і старших.

Діагноз ГКС з елевацією сегмента ST встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Комітету експертів ВООЗ, Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [1, 17].

У дослідження не залучали хворих з кардіогенним шоком, набряком легенів (на момент госпіталізації), клапанными вадами, які потребують хірургічного втручання, тяжкою формою цукрового діабету, вираженою нирковою і печінковою недостатністю, бронхіальною астмою, гострим порушенням мозкового кровообігу, гострим (або загостренням хронічного) запальним процесом, кровотечами, онкологічними і системними захворюваннями.

Обстеження передбачало використання стандартних клінічних та інструментальних методів: ЕКГ, двовимірної ехокардіографії, коронароангіографії.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010, статистичної програми Statistica (StatSoftInc 7.0.61.0) та IBM SPSS Statistics 20, з використанням непараметричного тесту Вілкоксона, тесту Фішера, t-критерію Стюдента,  $\chi^2$ -тесту Мантла – Хансела. Дані представлені у вигляді абсолютних і відносних значень, середніх значень та стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У хворих, залучених у дослідження, оцінювали частоту виникнення смерті, рецидиву гострого ІМ, ранньої післяінфарктної стенокардії; гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) II–III класу за класифікацією Т. Killip або порушень серцевого ритму (шлуночкових екстрасистолій (ШЕС), шлуночкових тахікардій, фібриляції передсердь, фібриляції шлуночків) та провідності (атріовентрикулярних (АВ) блокад) за допомогою моніторингу ЕКГ. Основні ускладнення госпітального періоду в обстежених хворих представлено в *табл. 1*.

Усі хворі отримували стандартну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент залу-

Таблиця 1  
Ускладнення госпітального періоду гострого інфаркту міокарда

Показник	Загальна група (n=835)	
<i>Перша доба</i>		
ГЛШН, клас за Killip		
II		201 (24,1 %)
III		31 (3,7 %)
Кардіогенний шок (Killip IV)		22 (2,6 %)
ШЕС (Lown 2–5)		392 (46,9 %)
Шлуночкова тахікардія		68 (8,1 %)
Фібриляція шлуночків		25 (3,0 %)
АВ-блокада (II–III ступеня)		33 (4,0 %)
Рецидив больового синдрому		114 (13,7 %)
<i>Після першої доби</i>		
ГЛШН (Killip II–III)	3-тя доба	183 (21,9 %)
	5-та доба	63 (7,5 %)
	7-ма доба	41 (4,9 %)
ШЕС (Lown 2–5)	3-тя доба	238 (28,5 %)
	5-та доба	92 (11 %)
	7-ма доба	37 (4,4 %)
Шлуночкова тахікардія		18 (2,2 %)
Фібриляція шлуночків		9 (1,1 %)
Фібриляція передсердь		24 (2,9 %)
АВ-блокада (II–III ступеня)		12 (1,4 %)
Післяінфарктна стенокардія		72 (8,6 %)
Нефатальний рецидив ІМ		27 (3,2 %)
Смерть протягом 30 днів		20 (2,4 %)

чення в дослідження і передбачала дезагреганти (ацетилсаліцилову кислоту та/або блокатори  $P2Y_{12}$ -рецепторів), антикоагулянтні препарати,  $\beta$ -адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) першого типу (*табл. 2*).

З огляду на те, що набір хворих проводився у 2000–2015 рр., блокатори  $P2Y_{12}$ -рецепторів тромбоцитів застосовували лише у частини хворих (513 (61,4 %) осіб), також тільки 563 (67,4 %) пацієнти отримували статини, які входять до переліку обов'язкових призначень на сьогодні. Відносно велика частка хворих отримували нітропрепарати, що пов'язано з незначною кількістю ревазуляризаційних процедур на початку 2000-х років за наявності ознак ГЛШН. Ця картина повністю змінилася останнім часом, коли використання нітропрепаратів є епізодичним, а статини, подвійна антитромбоцитарна терапія та інгібітори альдостерону використовуються значно ширше.

Таблиця 2  
Лікування хворих з гострим інфарктом міокарда

Показник	Загальна група (n=835)
Тромболітична терапія	316 (37,8 %)
Фармако-інвазивна стратегія	15 (1,8 %)
Первинне черезшкірне коронарне втручання	242 (29,0 %)
Без реваскуляризації протягом 1-ї доби	262 (31,4 %)
Нефракціонований гепарин	469 (56,2 %)
Низькомолекулярний гепарин	550 (65,9 %)
Фондапаринукс	95 (11,4 %)
Ацетилсаліцилова кислота	761 (91,1 %)
Блокатори P2Y <sub>12</sub> -рецепторів	513 (61,4 %)
Нітрати внутрішньовенно	528 (63,2 %)
Нітрати перорально	418 (50,1 %)
Бета-адреноблокатори	812 (97,2 %)
ІАПФ/БРА	725 (86,8 %)
Статини	563 (67,4 %)
Антагоністи альдостерону	217 (26,0 %)

Аналіз показав, що 22,6 % від загальної кількості хворих, внесених до єдиної бази даних, становили пацієнти віком до 45 років. За даними літератури, частка хворих молодого віку від загальної кількості пацієнтів з гострим ІМ у різних дослідженнях коливається в досить широких діапазонах, що пов'язано з віковими межами, які використовували, регіоном світу та специфікою лікувального закладу, де проводилося дослідження. У дослідженні J.A. Fournier та співавторів пацієнти віком менше 40 років становили 4 % від загальної кількості хворих з гострим ІМ [8]. M. Doughty та співавтори показали, що понад

10 % усіх хворих з гострим ІМ мають вік 45 років і менше [7]. Проте за даними M.E. Loughnan та співавторів, серед хворих, які протягом шести років госпіталізувалися в Мельбурні, Австралія, особи віком менше 55 років становили приблизно 20 % [13].

Досить велику (22,6 %) кількість хворих молодого віку в нашому дослідженні можливо пояснити кількома причинами. По-перше, молоді хворі з ГКС історично є пріоритетною групою, яка госпіталізується в наш центр. Саме ці хворі також у першу чергу залучалися в план наукового обстеження та заносилися до єдиної бази даних відділу. По-друге, наведені дослідження аналізували хворих, яких госпіталізували в середині 1990-х або 2000-х років. Останнім часом кількість хворих молодого віку дещо збільшилася, і це могло вплинути на результати нашого дослідження. У базі даних, яка аналізувалася, така тенденція теж простежувалася. Якщо до 2010 р. хворі молодого віку становили менше 20 % загальної кількості пацієнтів, за останні 5 років цей показник стійко перевищував 25 %.

Проведено порівняльний аналіз клініко-анамнестичних характеристик хворих першої та другої груп (табл. 3). Середній вік хворих, які увійшли до категорії пацієнтів молодого віку, становив (37,8±6,5) року, середній вік у групі порівняння – (59,3±8,1) року (P<0,0001).

В обох групах пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST переважали хворі чоловічої статі (рисунки). Однак серед пацієнтів молодого віку ця тенденція була більш вираженою – 2,6 проти 15,2 % відповідно (P<0,0001) (ВШ 6,581; 95 % ДІ 2,638–16,415). Результати нашого дослі-

Таблиця 3  
Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда

Показник	Перша група (n=189)	Друга група (n=646)	P	ВШ	95 % ДІ
Вік, роки	37,8±6,5	59,3±8,1	<0,0001	–	–
Чоловіча стать	184 (97,4 %)	548 (84,8 %)	<0,0001	6,581	2,638–16,415
Артеріальна гіпертензія	79 (41,8 %)	388 (60,1 %)	<0,0001	0,478	0,344–0,664
Цукровий діабет	8 (4,2 %)	84 (13,0 %)	<0,0001	0,296	0,140–0,622
Куріння	120 (63,5 %)	299 (46,3 %)	<0,0001	2,018	1,445–2,819
Сімейний анамнез передчасного розвитку ІХС	56 (29,6 %)	125 (19,3 %)	0,0029	1,755	1,214–2,536
Післяінфарктний кардіосклероз	15 (7,9 %)	99 (15,3 %)	0,0092	0,476	0,270–0,842
ГПМК в анамнезі	0	27 (4,2 %)	0,0042	–	–
ХСН в анамнезі	3 (1,6 %)	40 (6,2 %)	0,0117	0,244	0,075–0,799
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,7±4,6	27,8±4,2	0,0212	–	–
Індекс маси тіла більше 30 кг/м <sup>2</sup>	63 (33,3 %)	171 (26,5 %)	0,0528	1,389	0,979–1,970

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±σ. ВШ – відношення шансів; ДІ – довірчий інтервал; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ХСН – хронічна серцева недостатність.

дження збігаються з даними попередніх досліджень, які демонструють переважання чоловіків серед молодих пацієнтів з гострим ІМ. Пацієнти чоловічої статі становлять 79–95 % від загальної кількості хворих з гострим ІМ молодого віку [3, 5, 6, 14]. У дослідженні М.У. Chan та співавторів 90 % пацієнтів з гострим ІМ віком 45 років та менше були чоловічої статі порівняно з 68,4 % (ВШ 3,59; 95 % ДІ 2,37–5,44) серед пацієнтів похилого віку [6].

У дослідженні INTERHEART визначено основні фактори ризику гострого ІМ – дисліпідемія та збільшення відношення ароВ/ароА, куріння, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, абдомінальне ожиріння і стрес [19]. З цих факторів ризику найбільш поширеним серед пацієнтів молодого віку було куріння. Курці в цій віковій категорії становили понад 60 %, що було значно більше, ніж у хворих старшої вікової групи (63,5 % у першій групі проти 40,3 % у другій групі;  $P < 0,0001$ ; див. рисунок). Дані літератури також свідчать про те, що куріння може бути найважливішим фактором ризику в пацієнтів молодого віку [5]. S. Yusuf та співавтори продемонстрували, що куріння в 3,33 разу збільшує ймовірність розвитку гострого ІМ у молодому віці порівняно з групою контролю (ВШ 3,33; 95 % ДІ 2,86–3,87), що значно вище, ніж у хворих старших вікових категорій (ВШ 2,44; 95 % ДІ 2,86–3,87) [19]. Поширеність куріння серед хворих молодого віку з ІМ становить від 51 до 89 % у різних дослідженнях [3, 5, 6, 9, 14, 15, 20].

Значну поширеність куріння серед пацієнтів, що звертаються в лікарню з передчасним гострим ІМ, також зареєстровано в дослідженні А. Aggarwal та співавторів [3]. Серед пацієнтів молодого віку з гострим ІМ курців виявляли в п'ять разів частіше, ніж серед пацієнтів відповідного віку та статі, яких госпіталізували з несерцевих причин [3]. На відміну від пацієнтів похилого віку, хворі молодого віку також курили більшу кількість сигарет на день [5]. У групі хворих молодого віку з гострим ІМ з елевацією сегмента ST частота куріння була тим більшою, чим молодшою була досліджувана група [12]. А. Oliveira та співавтори вивчали взаємозв'язок між курінням та розвитком гострого ІМ у чоловіків віком до 45 років, які курили більше 15 сигарет у день. Вони продемонстрували, що відносний ризик розвитку гострого ІМ серед активних курців у 4,5 разу вищий порівняно з колишніми курцями (ВШ 4,56; 95 % ДІ 2,32–9,00) [16].

За даними літератури, сімейний анамнез ІХС або сімейний анамнез передчасної ІХС спостерігається в 41–71 % хворих молодого віку з гострим ІМ [5, 10, 20]. Порівняно з пацієнтами похилого віку сімейний анамнез ІХС відзначають у молодих хворих принаймні вдвічі частіше [10], хоча в деяких роботах різниця була ще більш значущою [6]. Так, у роботі М.У. Chan та співавторів відношення ризиків щодо значущості сімейного анамнезу у хворих віком менше 45 років порівняно зі старшими пацієнтами становило 2,98 (95 % ДІ 2,26–3,94) [6]. F.H. Zimmerman та

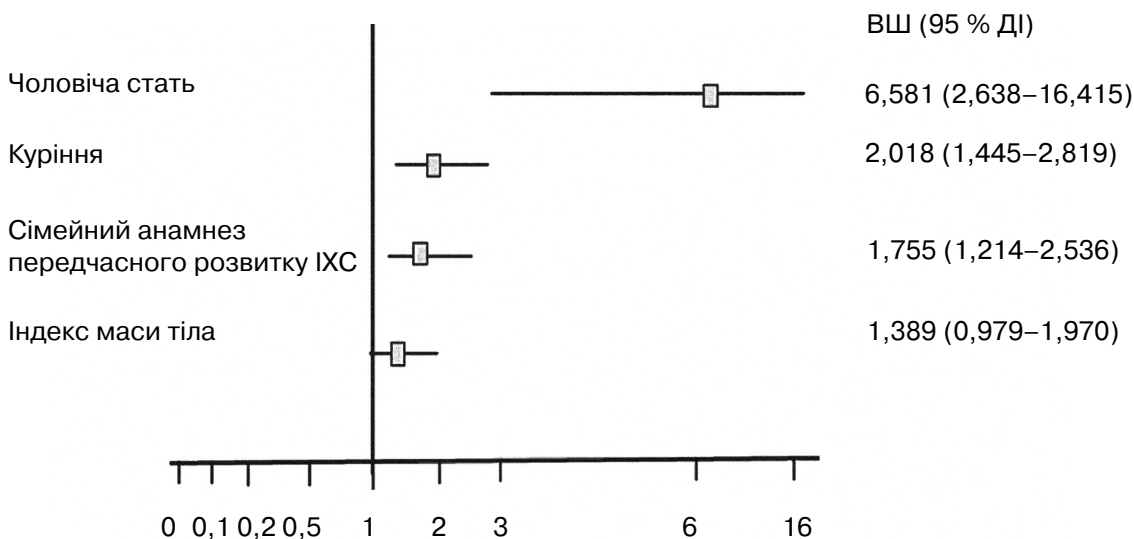


Рисунок. Вплив факторів ризику на розвиток гострого інфаркту міокарда в осіб молодого віку порівняно з хворими віком 45 років і більше.



співавтори зафіксували значущість сімейного анамнезу ІХС для розвитку гострого ІМ у молодому віці тільки в чоловіків і не підтвердили цієї закономірності в пацієнтів жіночої статі [20]. А. Oliveira та співавтори продемонстрували, що в молодих чоловіків частіше реєстрували сімейний анамнез ІМ у родичів першого ступеня порівняно з контрольною групою (ВШ 1,84; 95 % ДІ 1,07–3,17) [16]. Значущість сімейного анамнезу ІХС для передчасного розвитку ІМ підтверджено також у дослідженні INTERHEART [19]. У нашому дослідженні сімейний анамнез передчасного розвитку ІХС (документована ІХС у віці до 60 років у родичів першого ступеня) також значно частіше реєстрували в пацієнтів з гострим ІМ у молодому віці.

Пацієнти молодого віку також характеризувалися підвищеною масою тіла. Середній індекс маси тіла в молодих пацієнтів дорівнював ( $28,7 \pm 4,6$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  порівняно з ( $27,8 \pm 4,2$ )  $\text{кг}/\text{м}^2$  у хворих другої групи ( $P < 0,021$ ) (див. рисунок). Також спостерігали тенденцію до більш частого виявлення пацієнтів з ожирінням (індекс маси тіла  $\geq 30$   $\text{кг}/\text{м}^2$ ) серед хворих першої групи ( $P = 0,053$ ). На жаль, у базі немає даних щодо окружності талії та стегон, що унеможливорює порівняння характеру ожиріння у виділених групах хворих. Отримані дані збігаються з результатами попередніх досліджень, в яких було показано, що пацієнти з гострим ІМ молодого віку мали вищий індекс маси тіла і більш виражене ожиріння порівняно з контрольною групою того ж віку і статі [3, 9]. Отримані дані відповідають інформації щодо зростання поширеності ожиріння серед хворих молодого віку з гострим ІМ [14].

Частота виявлення супутнього цукрового діабету та артеріальної гіпертензії у хворих молодого віку була значно нижчою, ніж у пацієнтів старших вікових груп. Цукровий діабет і артеріальну гіпертензію зафіксовано відповідно у 14,7 і 38,1 % хворих з гострим ІМ молодого віку [14]. Це значно менші показники, ніж у пацієнтів старших вікових категорій [5, 6, 20]. У нашому дослідженні частота випадків цукрового діабету у хворих першої групи становила 4,2 %, артеріальної гіпертензії – 41,8 %. Попередні дослідження також свідчили про те, що пацієнти з ГКС в Україні відрізняються більшою частотою виявлення артеріальної гіпертензії та меншою частотою виявлення цукрового діабету, ніж у країнах Європи і США [2]. За даними літератури, серед молодих пацієнтів значно частіше виявляли хво-

рих з нелікованою артеріальною гіпертензією (ВШ 2,99; 95 % ДІ 2,00–4,46). Це свідчить, що поширеність артеріальної гіпертензії серед хворих молодого віку з гострим ІМ є недооціненою [6]. Поширеність цукрового діабету у хворих молодого віку з ІМ відносно низька, але його наявність, як і у пацієнтів старшого віку, асоціюється з високим ризиком розвитку гострого ІМ (ВШ 8,34; 95 % ДІ 1,67–41,6) порівняно з пацієнтами без цукрового діабету [16]. У дослідженні INTERHEART у хворих віком до 55 років цукровий діабет був незалежним та більш значущим, ніж у хворих старших вікових груп, фактором ризику виникнення гострого ІМ, як у чоловіків, так і у жінок. Артеріальна гіпертензія була більш вагомим фактором розвитку гострого ІМ тільки в жінок молодого віку [19].

Цілком очікувано в молодих хворих значно рідше виявляли перенесені серцево-судинні події (ІМ або інсульт) в анамнезі, та ці пацієнти значно рідше мали супутню хронічну серцеву недостатність (див. табл. 3).

Характеристики гострого ІМ у пацієнтів досліджуваних груп представлені в табл. 4. Передню локалізацію ураження міокарда значно частіше спостерігали в пацієнтів першої групи ( $P = 0,045$ ), при цьому кількість хворих із залученням задньої та бічної стінки суттєво не відрізнялася між групами. Це свідчить про більше поширення (за площею) ураження міокарда при розвитку гострого ІМ у хворих молодого віку. Втім глибина пошкодження міокарда у хворих першої групи в середньому була меншою. Так, ІМ без зубця Q діагностували майже у кожного восьмого хворого молодого віку, тоді як у хворих другої групи кількість дрібновогнищевих ІМ була дуже низькою (12,7 % пацієнтів у першій групі проти 3,9 % пацієнтів у другій групі;  $P < 0,001$ ).

Пацієнтів молодого віку госпіталізували значно пізніше від початку клінічної симптоматики захворювання, ніж хворих старших вікових груп. Так, середній час від розвитку симптомів до госпіталізації у першій групі дорівнював ( $9,7 \pm 7,6$ ) год, а в другій групі був більш ніж удвічі менший – ( $4,5 \pm 5,3$ ) год ( $P < 0,001$ ). Затримка часу може бути обумовлена як причинами з боку пацієнта (пізнє звернення по медичну допомогу через несподіваність, погана поінформованість або соціальне навантаження), так і низькою настороженістю лікарів первинної ланки щодо можливості розвитку гострого ІМ у молодому віці (особливо в жінок).

Таблиця 4

Характеристики перебігу гострого інфаркту міокарда у пацієнтів виділених груп

Показник	Перша група (n=189)	Друга група (n=646)	P
ІМ передньої локалізації	113 (59,8 %)	335 (51,9 %)	0,045
ІМ задньої локалізації	95 (50,3 %)	345 (53,4 %)	0,447
Поширення на бічну стінку	109 (57,7 %)	338 (52,3 %)	0,195
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год	9,7±7,6	4,5±5,3	< 0,0001
Первинна ПТКА	54 (28,6 %)	188 (29,1 %)	0,888
Тромболітична терапія	63 (33,3 %)	253 (39,2 %)	0,146
Фармако-інвазивна стратегія	4 (2,1 %)	11 (1,7 %)	0,685
Без реваасуляризації протягом 1-ї доби	68 (36,0 %)	194 (30,0 %)	0,218
ІМ без зубця Q	24 (12,7 %)	25 (3,9 %)	< 0,001
ІМ з зубцем Q	165 (87,3 %)	621 (96,1 %)	< 0,001

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm \sigma$ . ПТКА – первинна транслюмінальна коронарна ангіопластика.

Таблиця 5

Ускладнення госпітального періоду гострого інфаркту міокарда (перша доба)

Показник	Перша група (n=189)	Друга група (n=646)	P
ГЛШН, клас за Killip			< 0,001
II	24 (12,7 %)	177 (27,4 %)	0,028
III	2 (1,1 %)	29 (4,5 %)	
Кардіогенний шок (Killip IV)	9 (4,7 %)	15 (2,3 %)	0,078
ШЕС (Lown 2–5)	64 (33,9 %)	328 (50,8 %)	< 0,001
Шлуночкова тахікардія	13 (6,9 %)	55 (8,5 %)	0,470
Фібриляція шлуночків	3 (1,6 %)	22 (3,4 %)	0,197
АВ-блокада (II–III ступеня)	4 (2,1 %)	29 (4,5 %)	0,141
Рецидивування больового синдрому	23 (12,2 %)	90 (13,9 %)	0,534

Таблиця 6

Ускладнення госпітального періоду гострого інфаркту міокарда (після першої доби)

Показник	Перша група (n=189)	Друга група (n=646)	P	
ГЛШН (Killip II–III)	3-тя доба	25 (13,2 %)	158 (24,5 %)	0,001
	5-та доба	3 (1,6 %)	60 (9,3 %)	< 0,001
	7-ма доба	2 (1,1 %)	39 (6,0 %)	0,007
ШЕС	3-тя доба	34 (18,0 %)	204 (31,6 %)	< 0,001
	5-та доба	5 (2,6 %)	87 (13,5 %)	< 0,001
	7-ма доба	2 (1,1 %)	35 (5,4 %)	0,010
Шлуночкова тахікардія	5 (2,6 %)	13 (2,0 %)	0,599	
Фібриляція шлуночків	0	9 (1,4 %)	> 0,05	
Фібриляція передсердь	0	24 (3,7 %)	> 0,05	
АВ-блокада (II–III ступеня)	1 (0,5 %)	11 (1,7 %)	0,234	
Післяінфарктна стенокардія	6 (3,2 %)	66 (10,1 %)	< 0,001	
Нефатальний рецидив ІМ	1 (0,5 %)	26 (4,0 %)	0,017	
Смерть	1 (0,5 %)	19 (3,0 %)	0,057	

Незважаючи на більш пізню госпіталізацію, частота проведення реваасуляризаційних процедур у двох групах істотно не відрізнялася. Первинну транслюмінальну коронарну ангіопластику виконали у 54 (28,6 %) хворих першої групи та у 188 (29,1 %) хворих другої групи ( $P=0,888$ ).

Коронароангіографію протягом періоду госпіталізації проведено 83 (43,9 %) хворим молодого віку. Фармако-інвазивну стратегію та тромболітичну терапію застосовували відповідно у 4 (2,1 %) та 63 (33,3 %) пацієнтів першої групи та в 11 (1,7 %) і 253 (39,2 %) пацієнтів другої групи.

Таблиця 7  
Терапія хворих з гострим інфарктом міокарда

Показник	Перша група (n=189)	Друга група (n=646)
Антикоагулянтна терапія	187 (98,9 %)	629 (97,4 %)
Ацетилсаліцилова кислота	171 (92,4 %)	586 (90,7 %)
Блокатори P2Y <sub>12</sub> -рецепторів	106 (57,3 %)	405 (62,7 %)
Нітрати внутрішньовенно	93 (50,3 %)	433 (67,0 %)*
Нітрати перорально	48 (25,9 %)	367 (56,8 %)*
Бета-адреноблокатори	178 (96,2 %)	630 (97,5 %)
ІАПФ/БРА	150 (81,1 %)	571 (88,4 %)
Статини	120 (64,9 %)	440 (68,1 %)
Антагоністи альдостерону	41 (22,2 %)	174 (26,9 %)

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ( $P < 0,001$ ).

Пацієнти молодого віку характеризувалися більш сприятливим перебігом госпітального періоду захворювання, що визначалося меншою кількістю ускладнень як у першу добу гострого ІМ (табл. 5), так і протягом подальшого періоду захворювання (табл. 6).

У дослідження не залучали пацієнтів з кардіогенним шоком або набряком легенів на момент госпіталізації, але в частини хворих ознаки ГЛШН розвинулися вже протягом першої доби в стаціонарі. Як і очікувалося, гостру серцеву недостатність частіше реєстрували у хворих старшого віку. Проте якщо частота реєстрації ГЛШН II–III класу за Killip була значно вищою серед пацієнтів другої групи, то в молодих пацієнтів відзначали тенденцію до більш частого розвитку явищ кардіогенного шоку в першу добу гострого ІМ (4,7 % у пацієнтів першої групи проти 2,3 % у пацієнтів другої групи;  $P=0,078$ ). Це може бути пов'язано з особливостями реактивності пацієнтів молодого віку у відповідь на гостре пошкодження міокарда. Втім тенденція до частішої реєстрації кардіогенного шоку в першу добу гострого ІМ в подальшому не реалізувалася у збільшення летальності від цього захворювання. Протягом госпітального періоду захворювання помер 1 пацієнт віком менше 45 років, що становило 0,5 % від загальної кількості хворих.

Аналіз терапії протягом госпітального періоду захворювання не виявив суттєвої її різниці залежно від віку хворих (табл. 7). Більша частота ішемічних ускладнень та гострої серцевої недостатності протягом госпітального періоду захворювання обумовила частішу необхідність у застосуванні нітропрепаратів у пацієнтів старшої

вікової групи. Незважаючи на меншу кількість пацієнтів з ознаками гострої серцевої недостатності у хворих першої групи застосування блокаторів альдостерону та ІАПФ/БРА у групах було однаковим, що може пояснюватися більшою кількістю випадків ІМ передньої локалізації серед молодих пацієнтів.

## Висновки

Серед клініко-анамнестичних факторів ризику розвитку гострого інфаркту міокарда в пацієнтів найбільше значення мають чоловіча стать (відношення шансів 6,581; 95 % довірчий інтервал 2,638–16,415), куріння (відношення шансів 2,018; 95 % довірчий інтервал 1,445–2,819), спадковість (відношення шансів 1,755; 95 % довірчий інтервал 1,214–2,536). Надлишкова маса тіла (більше 30 кг/м<sup>2</sup>) мала граничне значення (відношення шансів 1,389; 95 % довірчий інтервал 0,979–1,970). Такі фактори ризику, як артеріальна гіпертензія та цукровий діабет, у пацієнтів молодого віку виявляли значно рідше, ніж у старшій віковій категорії. Госпітальний перебіг гострого інфаркту міокарда в пацієнтів молодого віку більш сприятливий та характеризується меншою кількістю ускладнень.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проект дослідження – О.П., Я.Л., О.І., С.К.; збір матеріалу – А.С., Д.Б.; написання тексту, огляд літератури – Я.Л., Д.Б.; статистичне опрацювання даних – Я.Л., Д.Б., О.Ш.; редагування тексту – О.П., Я.Л., О.І., О.С.*

## Література

1. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Даншан Н. Регистр острого інфаркта миокарда – характеристика пациентов, организация медицинской помощи в первые сутки и внутригоспитальная терапия // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 1.– С. 20–24.
3. Aggarwal A., Aggarwal S., Goel A. et al. A retrospective case-control study of modifiable risk factors and cutaneous markers in Indian patients with young coronary artery disease // JRSMB Cardiovasc. Dis.– 2012.– Vol. 1.
4. Avezum A., Makdisse M., Spencer F. et al., GRACE Investigators. Impact of age on management and outcome of acute coronary syndrome: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // Am. Heart J.– 2005.– Vol. 149 (1).– P. 67–73.
5. Barbash G.I., White H.D., Modan M. et al. Acute myocardial

- infarction in the young – the role of smoking. The Investigators of the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial // Eur. Heart J.– 1995.– Vol. 16.– P. 313–316.
6. Chan M.Y., Woo K.S., Wong H.B. et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction // Singapore Med. J.– 2006.– Vol. 47.– P. 27–30.
7. Doughty M., Mehta R., Bruckman D. et al. Acute myocardial infarction in the young – The University of Michigan experience // Am. Heart J.– 2002.– Vol. 143.– P. 56–62.
8. Fournier J.A., Sanchez A., Quero J. et al. Myocardial infarction in men aged 40 years or less: a prospective clinical-angiographic study // Clin. Cardiol.– 1996.– Vol. 19.– P. 631–636.
9. Goliash G., Oravec S., Blessberger H. et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age ( $\leq 40$  years of age) // Eur. J. Clin. Invest.– 2012.– Vol. 42.– P. 631–636.
10. Hoit B.D., Gilpin E.A., Henning H. et al. Myocardial infarction in young patients: an analysis by age subsets // Circulation.– 1986.– Vol. 74.– P. 712–721.
11. Joshi P., Islam S., Pais P. et al. Risk factors for early myocardial infarction in South Asians compared with individuals in other countries // JAMA.– 2007.– Vol. 297 (03).– P. 286–294.
12. Larsen G.K., Seth M., Gurm H.S. The ongoing importance of smoking as a powerful risk factor for ST-segment elevation myocardial infarction in young patients // JAMA Intern. Med.– 2013.– Vol. 173.– P. 1261–1262.
13. Loughnan M.E., Nicholls N., Tapper N.J. Demographic, seasonal, and spatial differences in acute myocardial infarction admissions to hospital in Melbourne Australia // Int. J. Health Geogr.– 2008.– Vol. 7.– P. 56–62.
14. McManus D.D., Piacentine S.M., Lessard D. et al. Thirty-year (1975 to 2005) trends in the incidence rates, clinical features, treatment practices, and short-term outcomes of patients  $< 55$  years of age hospitalized with an initial acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol.– 2011.– Vol. 108.– P. 477–482.
15. Morillas P., Bertomeu V., Paban P. et al., PRIAMHO II Investigators. Characteristics and outcome of acute myocardial infarction in young patients. The PRIAMHO II study // Cardiology.– 2007.– Vol. 107 (4).– P. 217–225.
16. Oliveira A., Barros H., Azevedo A. et al. Impact of risk factors for non-fatal acute myocardial infarction // Eur. J. Epidemiol.– 2009.– Vol. 24.– P. 425–432.
17. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. Task Force on the management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
18. Tamrakar R., Bhatt Y.D., Kansakar S. et al. Acute Myocardial Infarction in Young Adults: Study of Risk factors, Angiographic Features and Clinical Outcome // Nepalese Heart J.– 2013.– Vol. 10 (1).– P. 12–16.
19. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet.– 2004.– Vol. 364.– P. 937–952.
20. Zimmerman F.H., Cameron A., Fisher L.D., Ng G. Myocardial infarction in young adults: angiographic characterization, risk factors and prognosis (Coronary Artery Surgery Study Registry) // J. Am. Coll. Cardiol.– 1995.– Vol. 26.– P. 654–661.

Надійшла 14.05.2018 р.

### Клинико-анамнестическая характеристика и течение госпитального периода заболевания у больных молодого возраста с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST

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

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

**Цель работы** – сравнить клинико-анамнестические характеристики и течение госпитального периода заболевания у больных разных возрастных групп с острым коронарным синдромом (ОКС) с элевацией сегмента ST.

**Материал и методы.** Проанализированы данные 835 больных, госпитализированных в отделение в период с января 2000 по декабрь 2015 г. с диагнозом ОКС с элевацией сегмента ST. В зависимости от возраста больные были разделены на две группы: первая ( $n=189$ ) – пациенты в возрасте меньше 45 лет, вторая ( $n=646$ ) – в возрасте 45 лет и старше. Средний возраст больных первой группы составил ( $37,8 \pm 6,5$ ) года, II группы – ( $59,3 \pm 8,1$ ) года ( $P < 0,0001$ ).

**Результаты.** Среди пациентов I группы отмечено больше мужчин ( $P < 0,0001$ ). Средний индекс массы тела у молодых пациентов составил ( $28,7 \pm 4,6$ ) кг/м<sup>2</sup>, у больных второй группы – ( $27,8 \pm 4,2$ ) кг/м<sup>2</sup> ( $P < 0,021$ ). У больных первой группы чаще наблюдалось ожирение (индекс массы тела  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>) ( $P = 0,053$ ). Частота сахарного диабета у больных первой группы составила 4,2 %, артериальной гипертензии – 41,8 %. Инфаркт миокарда передней локализации зарегистрировали у 59,8 % пациентов первой группы и у 51,9 % – второй группы ( $P = 0,045$ ), при этом частота поражения задней и боковой стенки существенно не отличалась между группами. В первой группе количество случаев инфаркта миокарда без зубца Q было больше, чем во второй (12,7 по сравнению с 3,9 %;  $P < 0,001$ ). Среднее время от развития симптомов до госпитализации у молодых больных составило ( $9,7 \pm 7,6$ ) ч, а во II группе – ( $4,5 \pm 5,3$ ) ч ( $P < 0,001$ ).

**Выводы.** Среди факторов риска развития острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста наибольшее значение имеют курение, избыточная масса тела и наследственность. Артериальную гипертензию и сахарный диабет у пациентов молодого возраста регистрировали значительно реже, чем у лиц старшей возрастной категории. Госпитальное течение острого инфаркта миокарда у пациентов молодого возраста более благоприятное, с меньшим количеством осложнений.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, молодой возраст, факторы риска, госпитальное течение.

## Clinical, anamnestic characteristics and course of in-hospital period in young patients with ST-elevation acute coronary syndrome

O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, O.I. Irkin, D.O. Bilyi, A.O. Stepura, S.P. Kushnir,  
O.A. Skarzhevskiyi, O.V. Shumakov

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

**The aim** – to compare the clinical, anamnestic characteristics and course of in-hospital period in patients of different age groups with ST-elevation acute coronary syndrome.

**Material and methods.** Were analyzed the data of 835 patients with ST-elevation acute coronary syndrome admitted to the emergency departments from January 2000 to December 2015. Patients were divided into two groups: I group – < 45 years of age (n=189), II group ≥ 45 years (n=646).

**Results.** The average age of patients in the I group was (37.8±6.5) years, in the II group – 59.3±8.1 years (P<0.0001). Among the patients in group I there were more men (P<0.0001). The mean body mass index (BMI) in young patients was 28.7±4.6 kg/m<sup>2</sup> compared to 27.8±4.2 kg/m<sup>2</sup> in group II (P<0.021). The frequency of diabetes mellitus in patients of the I group was 4.2 %, arterial hypertension – 41.8 %. Young patients were much less likely to have a history of myocardial infarction or stroke and concomitant heart failure. The anterior localization of myocardial infarction in group I patients was registered in 59.8 % cases vs 51.9 % in the II group, P=0.045; there were no significant differences regarding frequency of posterior and lateral infarctions. The average time from the development of symptoms to hospitalization in the I group was 9.7±7.6 hours, and in group II – 4.5±5.3 hours (P<0.001).

**Conclusions.** Patients under 45 years of age with ST-elevation acute coronary syndrome are heterogeneous. The most important risk factors for the development of AMI in these patients are smoking, overweight and heredity. Hypertension and diabetes mellitus in young patients were much less frequent than in the older age group. In-hospital course of AMI in young patients was more favorable with fewer complications.

**Key words:** acute coronary syndrome, young age, risk factors, in-hospital period.

# Ближайшие и отдаленные результаты наблюдения за пациентами, перенесшими острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST и urgentное стентирование венечных артерий

Л.Н. Бабий, В.А. Шумаков, Е.П. Погурельская, Ю.О. Хоменко, Л.Ф. Кисилевич

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, перкутанное коронарное вмешательство, стентирование инфарктобусловившей артерии, сроки стентирования, результаты лечения

Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (ST-elevation myocardial infarction – STEMI) является одной из наиболее тяжелых форм ишемической болезни сердца, которая занимает ведущие позиции среди основных причин смертности больных в Украине, в первую очередь преждевременной [2]. На оказание неотложной помощи и последующее лечение таких пациентов тратится значительная часть бюджета здравоохранения Украины. Согласно последним данным Реестра перкутанных вмешательств 2016 г., в Украине количество вмешательств у экстренных пациентов со STEMI составляло 190 на 1 млн населения (для сравнения в странах, входящих в Европейское общество кардиологов, эта цифра составляет 373 на 1 млн населения). Вместе с тем, на каждый миллион населения Украины в 2016 г. приходилось 1136 пациентов с острым коронарным синдромом и последующим развитием острого инфаркта миокарда (ИМ) [6].

Первостепенное значение ранней госпитализации и быстрого открытия инфарктобусловившей артерии в настоящее время не вызывает сомнения и нашло отражение в последних рекомендациях Европейского общества кардиологов по ведению пациентов со STEMI [9].

В Украине основной проблемой остается организация системы доставки пациентов со STEMI в специализированные клиники в максимально ранние сроки от начала симптомов. Согласно Реестру перкутанных вмешательств 2016 г., только 50 % больных со STEMI поступают в специализированную клинику для проведения перкутанной реперфузии в период до 4 часов [6]. Большие экономические затраты на лечение больных со STEMI требуют и оценки результатов проведенного лечения как в непосредственно ближайший срок при выписке из стационара, так и в отдаленный период. Следует учитывать и то, что ожидаемые результаты лечения могут зависеть не только от сроков проведения вмешательства и быстрого открытия инфарктобусловившей артерии, но и от гендерных, возрастных особенностей и сопутствующих заболеваний [1, 4, 5, 7, 8, 10, 11].

Цель работы – определить основные клинико-функциональные характеристики у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, особенности поражения венечного русла, гендерные и возрастные характеристики, состояние внутрисердечной гемодинамики в зависимости от времени проведения перкутанного коронарного вмеша-

Бабій Ліана Миколаївна, д. мед. н., проф., пров. наук. співр. відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: [liana\\_babiy@ukr.net](mailto:liana_babiy@ukr.net)

тельства; оценить конечные точки в течение одного года.

## Материал и методы

В одноцентровое, срезовое, проспективное исследование были включены 108 пациентов со STEMI, проходивших лечение в период с февраля по май 2015 г. в отделении инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины и выписанных из стационара, которым была проведена коронароангиография (КАГ). Ургентную КАГ и эндоваскулярные вмешательства (преимущественно стентирование инфарктоусловившей артерии) выполняли в отделении интервенционной кардиологии ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Среди обследованных было 84 (78 %) мужчины и 24 (22 %) женщины в возрасте от 34 до 82 лет; медиана возраста составила 58,5 года, первый – третий квартили – 52–67 лет. При этом в возрасте до 40 лет было 3 (2,78 %) больных, 40–49 лет – 16 (14,8 %), 50–59 лет – 41 (38 %), 60–69 лет – 27 (25 %), старше 70 лет – 21 (19,4 %) пациент.

ИМ с зубцом Q развился у 86 (79,6 %) пациентов, включенных в исследование, ИМ без зубца Q – у 12 (11 %). Повторный ИМ отмечен у 11 (10,2 %) больных. ИМ задней локализации имел место у 52 (48,1 %) пациентов, передней локализации – у 48 (44,4 %), переднезадней локализации – у 7 (6,5 %), без установленной локализации – у одного пациента. Гипертоническая болезнь в анамнезе зарегистрирована у 89 (82,4 %) лиц, сопутствующий сахарный диабет (СД) 2-го типа – у 21 (19,4 %).

При проведении КАГ у 45 (41,7 %) больных выявили однососудистое поражение, у 34

(31,5 %) – двухсосудистое поражение, у 29 (26,9 %) – трехсосудистое поражение. Поражение основного ствола левой венечной артерии (ЛВА) отмечено у 7 (6,5 %) больных.

По виду вмешательства: установка одного стента в инфарктоусловившую артерию выполнена у 98 (90,7 %) из 108 пациентов, двух стентов – у 2 (1,9 %) (рис. 1). Тромбосакцию без установки стента провели одному пациенту. Семи пациентам реканализацию не проводили, у пяти из них при многососудистом поражении было рекомендовано проведение аортокоронарного шунтирования (АКШ) в плановом порядке, у одного пациента ранее установленный стент был проходим, еще у одного пациента провести стентирование технически не удалось.

Все пациенты получали стандартную медикаментозную терапию:  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, двойную антитромбоцитарную терапию (преимущественно в виде тикагрелора или реге – клопидогреля) и ацетилсалициловой кислоты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II при непереносимости ИАПФ, триметазидин, блокаторы протонной помпы (пантопразол), нитраты, антагонисты минералокортикоидных рецепторов и мочегонные по показаниям.

В исследование были включены те пациенты, которые выжили на этапе лечения в блоке реанимации и интенсивной терапии, были переведены для реабилитации в отделение инфаркта миокарда и восстановительного лечения и выписаны из стационара.

Основные показатели внутрисердечной гемодинамики определяли на ультразвуковом сканере Medison SAA 9900 (Южная Корея). Рассчитывали функциональные объемы левого желудочка (ЛЖ) – конечносистолический (КДО),

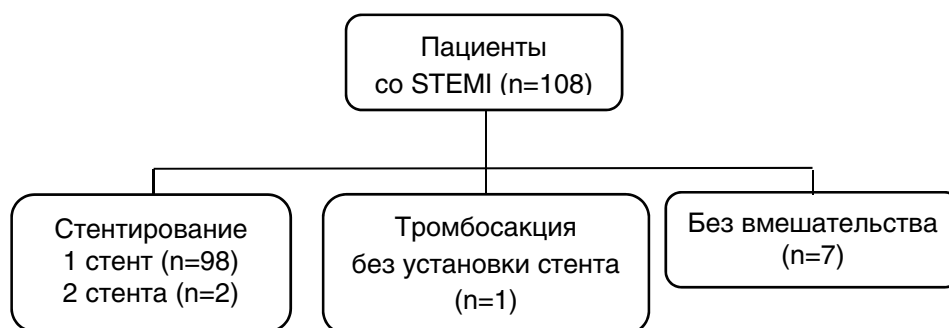


Рис. 1. Проведенные вмешательства у обследованных больных.

Таблиця 1

Распределение пациентов в зависимости от времени от начала болевого синдрома до проведения эндоваскулярного вмешательства

Период	Количество больных
До 2 ч	22 (20,4 %)
2,1–6 ч	67 (62,0 %)
6,1–12 ч	17 (15,7 %)
Свыше 12 ч	2 (1,9 %)

конечнодиастолический (КДО), ударный – и фракцию выброса (ФВ) по Симпсону (1989 г.).

Информацию о состоянии пациентов получали при повторном амбулаторном визите, а у части больных – при телефонном опросе. Информация о состоянии через 12 месяцев была доступна у 100 (92,6 %) из 108 лиц.

Статистическую значимость различий анализируемых показателей оценивали с использованием программы Statistica 6.0. Центральную тенденцию и вариацию показателей определяли как медиану и межквартильный интервал (первый и третий квартили), поскольку большинство количественных признаков отличались от нормального распределения. Для сравнения групп использовали критерий Стьюдента ( $P < 0,05$ ) для независимых выборок. Качественные признаки вычисляли как количество случаев и частоту в процентах. Для сравнения качественных характеристик применяли точный критерий Фишера для таблиц  $2 \times 2$ . Различия показателей считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Медиана времени от момента возникновения ангинозных болей (по данным анамнеза) до начала процедуры КАГ и поступления пациента в катетеризационную лабораторию (согласно протоколу исследования) составила 3,5 ч, квартили – 2,5–5,0 ч, что означает, что половина больных поступает в первые 3,5 ч. В срок до 90 мин поступили лишь 6 (5,6 %) пациентов. Стентирование в первые 2 ч провели 22 (20,4 %) больным, включенным в исследование. Основная часть пациентов поступила в более поздние сроки: от 2 до 6 часов – 63 (58,3 %). После 6 ч поступило 19 (17,6 %) больных (табл. 1). Таким образом, 106 (98 %) пациентов были взяты для проведения ургентного стентирования в период до 12 ч от момента возникновения болей. По видимому, увеличение доли пациен-

тов, поступающих в ранние сроки (0–2 ч) в реальных условиях системы доставки больных со STEMI, сегодня в Украине проблематично. Это подтверждают данные Реестра перкутанных вмешательств в Украине [4–6], согласно которому доля пациентов, поступивших в период 0–2 ч в 2014 г. составила 21 %, в 2015 г. – 18 %, в 2016 г. – 16 %. В то же время, вмешательство до 3 ч в нашем исследовании проведено 46 (42,6 %) пациентам.

При анализе гендерных особенностей пациентов, включенных в исследование, установлено, что средний возраст женщин был на 10 лет больше, чем у мужчин (68 (61,5–72,5) по сравнению с 56,5 (50,5–65) года); практически у всех женщин (95,8 %) выявлена сопутствующая гипертоническая болезнь (по сравнению с 75 % случаев у мужчин;  $P = 0,0278$ ); имелась тенденция к более частой встречаемости СД 2-го типа по сравнению с мужчинами (33,3 по сравнению с 15,5 %;  $P = 0,0530$ ). Медиана времени вмешательства составила 3,5 ч у мужчин и 3,25 ч у женщин (табл. 2).

Развитие ИМ с зубцом Q отмечено у 67 (79,8 %) мужчин и 19 (79,2 %) женщин, ИМ без зубца Q – у 8 (9,5 %) мужчин и 2 (8,3 %) женщин. Повторный ИМ был у 10 (11,9 %) мужчин и у 1 (4,2 %) женщины. Среди мужчин у 50 % развился ИМ задней локализации, у 42,9 % – передней локализации, а среди женщин – у 50 % – передней локализации и 41,6 % – задней локализации.

По данным КАГ статистически значимых различий в поражении венечного русла у мужчин и женщин не выявлено (табл. 3). Как у мужчин, так и у женщин чаще имело место однососудистое поражение (40,5 и 45,8 % соответственно), поражение двух сосудов отмечено у 34,5 % мужчин и 20,8 % женщин, трех сосудов – у 1/4 мужчин и у 1/3 женщин. Поражение ствола ЛВА с сужением  $\geq 50$  % выявили у 5 (6,0 %) мужчин и 1 (4,2 %) женщины, поражение с сужением ПМЖВ ЛВА 90–100 % – соответственно у 43 (51,1 %) и 15 (62,5 %), с сужением ПВА 90–100 % – соответственно у 42 (50 %) и 11 (45,8 %), поражение ОВ ЛВА с сужением 90–100 % – соответственно у 9 (10,7 %) и 6 (25 %).

При оценке поражения венечного русла в двух возрастных группах: до 50 лет и 50 лет и старше установлено, что даже у лиц в возрасте до 50 лет (32–49 лет) находили трехсосудистое поражение (у 15,8 %), двухсосудистое пораже-



Таблица 2

Гендерные особенности пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Мужчины (n=84)	Женщины (n=24)	P
Возраст, годы	56,5 ( 50,5–65)	68 ( 61,5–72,5)	0,000013
Время поступления, ч	3,5 (2,5–5,5)	3,25 (2,75–5,0)	H3
Гипертоническая болезнь	63 (75 %)	23 (95,8 %)	0,0278
СД 2-го типа	13 (15,5 %)	8 (33,3 %)	0,0530
ИМ с зубцом Q	67 (79,8 %)	19 (79,2 %)	H3
ИМ без зубца Q	8 (9,5 %)	2 (8,3 %)	H3
Повторный ИМ	10 (11,9 %)	1 (4,2 %)	H3
Локализация ИМ			
Передняя	36 (42,9 %)	12 (50 %)	H3
Задняя	42 (50 %)	10 (41,6 %)	H3
Переднезадняя	5 (6,0 %)	1 (4,2 %)	H3
Без локализации	1 (1,1 %)	1 (4,2 %)	H3

**Примечание.** Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде медианы (первого – третьего квартиля). H3 – статистически незначимые различия между группами.

Таблица 3

Гендерные особенности поражения венечного русла у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	Мужчины (n=84)	Женщины (n=24)
Количество пораженных артерий		
Одна	34 (40,5 %)	11 (45,8 %)
Две	29 (34,5 %)	5 (20,8 %)
Три	21 (25 %)	8 (33,3 %)
Ствол ЛВА	6 (7,1 %)	1 (4,2 %)
Стеноз < 50 %	1 (1,2 %)	0 (0 %)
Стеноз ≥ 50 %	5 (6,0 %)	1 (4,2 %)
ПМЖВ		
Нет поражения	19 (22,6 %)	3 (12,5 %)
Стеноз < 50 %	1 (1,2 %)	1 (4,2 %)
Стеноз ≥ 50 %	64 (76 %)	20 (83,3 %)
Стеноз 90–100 %	43 (51,2 %)	15 (62,5 %)
ПВА		
Нет поражения	28 (33,3 %)	10 (41,7 %)
Стеноз < 50 %	0	0
Стеноз ≥ 50 %	56 (66,7 %)	14 (58,3 %)
Стеноз 90–100 %	42 (50 %)	11 (45,8 %)
Огибающая ветвь ЛВА		
Нет поражения	56 (66,7 %)	15 (62,5 %)
Стеноз < 50 %	3 (3,6 %)	1 (4,2 %)
Стеноз ≥ 50 %	25 (29,8 %)	8 (33,3 %)
Стеноз 90–100 %	9 (10,7 %)	6 (25 %)
1-я диагональная ветвь (стеноз ≥ 50 %)	2 (2,4 %)	1 (4,2 %)
2-я диагональная ветвь (стеноз ≥ 50 %)	2 (2,4 %)	0

**Примечание.** Различия между группами для всех показателей статистически незначимы. ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь; ПВА – правая венечная артерия.

ние выявляли у 36,8 %, а однососудистое поражение – у 47,4 % пациентов (табл. 4). В возрастной группе 50 лет и старше (50–82 года) трехсосудистое поражение отмечали уже у 29,2 %

Таблица 4

Характеристика особенностей поражения венечного русла у обследованных пациентов в зависимости от возраста

Показатель	До 50 лет (n=19)	50 лет и старше (n=89)
Количество пораженных артерий		
Одна	9 (47,4 %)	36 (40,4 %)
Две	7 (36,8 %)	27 (30,3 %)
Три	3 (15,8 %)	26 (29,2 %)
Стеноз ≥ 50 %		
Один сосуд	9 (47,4 %)	36 (40,4 %)
Два сосуда	7 (36,8 %)	22 (24,7 %)
Три и более сосудов	2 (10,5 %)	23 (25,8 %)
Субокклюзия/окклюзия (стеноз 90–100 %) трех сосудов	0	5 (19,2 %)*

**Примечание.** \* – различия показателя между группами статистически значимы (P=0,0398).

больных, двухсосудистое – 30,3 %, а однососудистое – у 40,4 %.

У лиц в возрасте до 50 лет (34–49 лет) при трехсосудистом поражении не было пациентов с сужением 90–100 % трех артерий, в то время как среди лиц 50 лет и старше тяжелое поражение трех артерий со стенозом 90–100 % было выявлено у 5 (19,2 %) больных (P=0,0398).

В группе пациентов с развившимся повторным ИМ (n=10) по сравнению с группой пациентов с первым ИМ (n=98) закономерно выявляли более значимое поражение венечного русла: реже наблюдали однососудистое поражение (9,1 по сравнению с 45,4 %; P=0,0222), а поражение основного ствола ЛВА имело место у 18 % пациентов по сравнению с 4 % при первом

Таблиця 5

Показатели внутрисердечной гемодинамики при выписке из стационара у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, в зависимости от времени проведения вмешательства

Показатель	1,5–2 ч (n=22)	2,1–6 ч (n=67)	Больше 6 ч (n=19)	P
	1	2	2	
КДО ЛЖ, мл	101,4 (93,2–116,0)	121,0 (98,9–145,0)	135,5 (96,2–149,0)	$P_{1-3}=0,005$ $P_{2-3}=0,0477$
КСО ЛЖ, мл	49,2 (40,4–57,6)	57,6 (45,5–79,4)	69,7 (40,2–83,5)	$P_{1-2}=0,032$ $P_{1-3}=0,006$
ФВ ЛЖ, %	54,0 (49,0–57,0)	52,0 (45,5–56,4)	49,0 (43,0–58,0)	$P_{1-3}=0,1051$
ФВ ЛЖ < 40 %	0	4 (6,0 %)	3 (15,8 %)	$P_{1-3}=0,060$
ФВ ЛЖ 40–49 %	6 (27,3 %)	24 (35,8 %)	7 (36,8 %)	НЗ
ФВ ЛЖ ≥ 50 %	16 (72,7 %)	39 (58,2 %)	9 (47,4 %)	$P_{1-3}=0,106$
Небольшая локальная аневризма	1 (4,5 %)	7 (10,4 %)	5 (26,3 %)	$P_{1-3}=0,0558$
Большая острая аневризма + тромб	0	3 (4,5 %)	1 (5,2 %)	НЗ
Хроническая аневризма (ранее перенесенный ИМ)	0	2 (3,0 %)	0	НЗ

**Примечание.** Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде медианы (первого – третьего квартиля).

ИМ ( $P=0,0547$ ). Двухсосудистое поражение выявлено у 54,5 % пациентов с повторным ИМ по сравнению с 28,9 % – у больных с первым ИМ, трехсосудистое поражение при повторном ИМ – у 36,4 %, при первом ИМ – у 25,8 %.

Среди пациентов с СД 2-го типа (13 мужчин и 8 женщин) выявляли наиболее тяжелое поражение венечных артерий: у 10 (47,6 %) больных было поражение трех сосудов, в то время как среди пациентов без СД – у 19 (21,8 %) лиц ( $P=0,0184$ ). Среди пациентов с СД 2-го типа показание к проведению АКШ с критическими стенозами трех артерий было у 5 (23,8 %) лиц.

Из 100 пациентов, которым были установлены стенты, только у 47 больных было однососудистое поражение или наличие стенозов в других артериях < 50 %, у 45 пациентов отмечены стенозы ≥ 70 % в других артериях. Необходимость в проведении хирургического вмешательства на сердце и сосудах по данным КАГ (многососудистое поражение, аневризма ЛЖ) имела у 14 (13 %) пациентов и только у 5 из них (1/3 пациентов) операция была выполнена на протяжении года после острого ИМ.

У большей половины (59,2 %) включенных в исследование пациентов, прошедших urgentное стентирование, при выписке из стационара (12–16-е сутки) ФВ ЛЖ была 50 % и больше, у 1/3 – в пределах 40–49 %, и только у семи (6,5 %) пациентов имела место сниженная систолическая функция ЛЖ с ФВ менее 40 %, у двоих из которых ИМ был повторным (рис. 2).

Раннее открытие венечной артерии (до двух часов) приводило к меньшим нарушениям вну-

трисердечной гемодинамики со статистически значимо меньшими величинами КДО, КСО и тенденцией к меньшему числу случаев развития сниженной систолической функции ЛЖ (ФВ < 40 %) у пациентов, поступивших в первые 2 ч от развития болевого синдрома, по сравнению с пациентами, поступившими после 6 ч (табл. 5).

Аневризму ЛЖ при ультразвуковом исследовании сердца диагностировали у 19 пациентов, из них у 16 – передней стенки ЛЖ, у 3 – задней стенки, из их числа хроническую аневризму ЛЖ вследствие ранее перенесенных ИМ диагностировали у 2 больных. Большую острую аневризму с внутрисердечным тромбообразованием выявили у 4 (3,7 %) лиц, острую небольшую

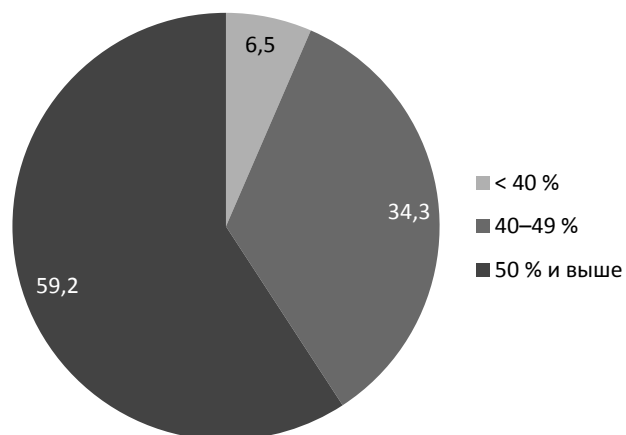


Рис. 2. Систолическая функция левого желудочка у пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST, при выписке из стационара.

локальну аневризму – у 13. Случаи выявления как больших аневризм с внутрисосудистым тромбообразованием, так и небольших локальных аневризм зарегистрированы среди лиц, которым эндоваскулярное вмешательство проведено после 2 ч.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов по ведению больных со STEMI [9], к пациентам с низким риском (критерий PAMI-II), имеющим перспективу ранней выписки из стационара, отнесены лица в возрасте меньше 70 лет, с ФВ ЛЖ больше 45 %, одноили двухсосудистым поражением, успешным стентированием и отсутствием персистирующей аритмии. Таким критериям в нашем исследовании отвечали только 36 (33 %) больных.

При динамическом наблюдении в течение 12 мес от развития ИМ из 100 пациентов, доступных к контакту, зафиксировано 3 (3 %) случая смертельных исходов вследствие кардиальных причин (развитие повторного фатального ИМ) и 1 случай нефатального ИМ, 2 случая госпитализации с нестабильной стенокардией, 1 случай острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) и 1 случай желудочно-кишечного кровотечения (ЖКК), потребовавшего госпитализации (рис. 3).

Анализ исходных клинико-функциональных параметров пациентов, которые умерли в течение года после развития ИМ, показал, что случаи смертельных исходов имели место у пациентов с первым ИМ с зубцом Q передней локализации, которым вмешательство проводили после 3,5 ч, преимущественно с однососудистым поражением. Один пациент имел стеноз 60 % в не инфарктоусловившей артерии (правой венечной артерии). Всем пациентам были установлены стенты. У пациентов, которые умерли в течение года, ФВ ЛЖ при выписке из стационара была в пределах 40–42 %, у одного из них имелась локальная небольшая аневризма ЛЖ. Очевидно, что эти больные не нуждались в проведении дальнейших эндоваскулярных или хирургических вмешательств.

Проведенные нами ранее исследования [3] по изучению выживания в течение 2 и 5 лет у пациентов, перенесших ИМ в тот период, когда urgentное стентирование инфарктоусловившей артерии проводили только у незначительной части (22 %) больных, показали, что факторами развития смертельных исходов были наличие ранней постинфарктной стенокардии, снижение ФВ ЛЖ < 45 %, наличие сердечной

недостаточности IIА стадии. Очевидно, что тактика ранней реперфузии при STEMI, безусловно, позволяет значительно снизить количество таких пациентов. Интересными были и данные о том, что в этом исследовании лицам, умершим в течение двух лет после ИМ, не проводили КАГ и эндоваскулярные вмешательства [3].

Анализ данных о конечных точках включал также получение информации о проведении в течение года после ИМ эндоваскулярных вмешательств (стентирований). Среди 100 пациентов, обследованных через год, стентирование в бассейне не инфарктоусловивших артерий провели в течение года у 5 (5 %) лиц, операцию АКШ – у 5 (5 %).

В последние годы в Украине широко внедряются современные протоколы и стандарты лечения пациентов со STEMI, неотъемлемой частью которых является более раннее открытие инфарктоусловившей артерии с выполнением urgentной КАГ и стентированием венечных артерий, неуклонно растет число центров с возможностью их проведения, работающих по системе 24/7, то есть круглосуточно 7 дней в неделю [4–6]. Большие материальные затраты государства на лечение больных со STEMI требуют и постоянной динамической оценки качества и результатов лечения, в том числе и мониторинга госпитальной летальности, времени от начала

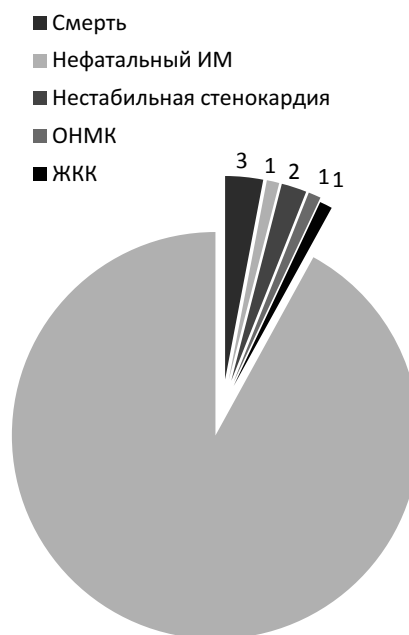


Рис. 3. Основные конечные точки за год наблюдения у включенных в исследование пациентов, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (n=100).

болевого синдрома до проведения эндоваскулярного вмешательства, доли пациентов, которым выполнены urgentные коронарные вмешательства. Большое внимание в оценке качества лечения уделяется временным показателям, в том числе и введению понятия так называемого «нулевого» времени от начала контакта пациента с врачом до постановки диагноза STEMI. Немаловажное значение в оценке качества лечения имеют определение доли пациентов с ФВ ЛЖ меньше 40 % и применение у таких пациентов ацетилсалициловой кислоты в низких дозах, ингибиторов рецепторов P2Y<sub>12</sub> (тикагрелора или клопидогреля), использование высокоинтенсивной стратегии назначения статинов, ИАПФ или блокаторов рецепторов ангиотензина II и β-адреноблокаторов [9].

## Выводы

1. Половине пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST эндоваскулярные вмешательства и стентирование выполняют в течение 3,5 ч, в оптимальные сроки до 2 ч – только 20,4 %, от 2 до 6 часов – 60 % больных. Только у 47 % пациентов проводится полная реваскуляризация, но у 40 % имеются стенозы ≥ 70 % в других артериях, что в последующем, вероятно, потребует повторных процедур стентирования, а у 14 % пациентов имеется тяжелое поражение венечного русла с необходимостью проведения аортокоронарного шунтирования, у 4 % больных – формирование больших аневризм левого желудочка с тромбообразованием и необходимостью их оперативного лечения.

2. Гендерными особенностями пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST являлись старший (на десять лет) возраст женщин, большая частота выявления у женщин сопутствующей гипертонической болезни и сахарного диабета.

3. К пациентам с низким риском по критериям PAMI-II относились только 33 % пациентов, имевших перспективу ранней выписки из стационара. В течение года 3 % пациентов умерли от повторного фатального инфаркта миокарда, причем категорию умерших составили лица с одно- и двухсосудистым поражением и стентированием инфарктобусовившей артерии. Только 1/3 пациентов, которым пока-

зано проведение аортокоронарного шунтирования, выполняют операцию в течение года.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование текста – В.Ш., Л.Б.; сбор материала – Е.П., Ю.Х., Л.К.; обработка материала, написание текста, статистическая обработка данных – Л.Б., Е.П.*

## Литература

1. Гарганеева А.А., Округин С.А., Борель К.Н. Программа ВОЗ «Регистр острого инфаркта миокарда» – возможности и перспективы в изучении прогноза исходов социально значимых патологий на популяционном уровне // Сибирский мед. журн.– 2015.– Т. 30, № 2.– С. 125–130.
2. Пархоменко А.Н., Лутай Я.М., Дашан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 1 (81).– С. 21–24.
3. Следзевська І.К., Бабій Л.М., Савицький С.Ю. та ін. Оцінка виживання хворих з перенесеним інфарктом міокарда за даними п'ятирічного спостереження // Укр. кардіол. журн.– 2011.– № 3.– С. 7–11.
4. Соколов Ю.Н., Соколов М.Ю., Терентьев В.Г. и др. Влияние фактора времени на результаты реперфузионной терапии (первичного перкутанного коронарного вмешательства) у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 1.– С. 15–23.
5. Соколов М.Ю. и др. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: сравнительный анализ 2014–2015 гг. Региональные реперфузионные сети в Украине – динамика развития // Серце і судини.– 2016.– № 3.– С. 14–34.
6. Соколов М.Ю. и др. Реестр перкутанных вмешательств: расширенный сравнительный анализ результатов 2016 года // Серце і судини.– 2017.– № 3.– С. 14–31.
7. Belle L., Cayla G., Cottin Y. et al. FAST-MI 2015 investigators. French Registry on Acute ST-elevation and non-ST-elevation Myocardial Infarction 2015 (FAST-MI 2015). Design and baseline data // Arch. Cardiovasc. Dis.– 2017.– Vol. 110.– P. 366–378.
8. Corrada E., Ferrante G., Mazzali C. et al. Eleven-year trends in gender differences of treatments and mortality in ST-elevation acute myocardial infarction in northern Italy, 2000 to 2010 // Am. J. Cardiol.– 2014.– Vol. 114.– P. 336–341.
9. Ibanez B., James S., Manuel S.A. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (Issue 2, 7).– P. 119–177.
10. Li J., Li X., Wang Q. et al. China PEACE Collaborative Group. ST-segment elevation myocardial infarction in China from 2001 to 2011 (the China PEACE-Retrospective Acute Myocardial Infarction Study): a retrospective analysis of hospital data // Lancet.– 2015.– Vol. 385.– P. 441–451.
11. Schoenenberger A.W., Radovanovic D., Windecker S. et al. AMIS Plus Investigators. Temporal trends in the treatment and outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 1304–1311.

## Найближчі та віддалені результати спостереження за пацієнтами, що перенесли гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST та ургентне стентування вінцевих артерій

Л.М. Бабій, В.О. Шумаков, О.П. Погурельська, Ю.О. Хоменко, Л.Ф. Кисілевич

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

**Мета роботи** – визначити основні клініко-функціональні характеристики у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI), особливості ураження вінцевого русла, гендерні та вікові характеристики, стан внутрішньосерцевої гемодинаміки залежно від часу проведення перкутанного коронарного втручання; оцінити кінцеві точки протягом одного року.

**Матеріал і методи.** В одноцентрове проспективне дослідження залучили 108 пацієнтів зі STEMI, яким було проведено коронароангіографію та стентування вінцевих артерій та які проходили лікування у відділенні інфаркту міокарда і відновлювального лікування в період з лютого до травня 2015 р. й були виписані зі стаціонару. Кінцеві точки (смертельні наслідки, розвиток повторного нефатального інфаркту міокарда або нестабільної стенокардії, інсульту, шлунково-кишкової кровотечі) проаналізували через 12 місяців після STEMI у 100 (92,6 %) пацієнтів.

**Результати.** У половини пацієнтів ендоваскулярне втручання при STEMI проводять протягом 3,5 год, в оптимальні терміни (до 2 год) – тільки у 20,4 %, від 2 до 6 годин – у 60 %. Тільки у 47 % хворих здійснюють повну реваскуляризацію, але у 40 % є стенози  $\geq 70$  % у інших артеріях, у 14 % пацієнтів спостерігається тяжке ураження вінцевого русла з необхідністю проведення аортокоронарного шунтування, у 4 % – формування великих аневризм лівого шлуночка з тромбоутворенням. Гендерними особливостями були старший вік жінок, більша частота виявлення в жінок супутньої артеріальної гіпертензії і цукрового діабету. До пацієнтів з низьким ризиком за критеріями PAMI-II належали тільки 33 % пацієнтів, що мали перспективу раннього виписування зі стаціонару. Протягом одного року 3 % пацієнтів померло від повторного фатального інфаркту міокарда, причому категорію померлих становили особи з одно- або двосудинним ураженням і стентуванням інфарктзалежної артерії. Тільки в 1/3 пацієнтів, яким показано аортокоронарне шунтування, операцію виконали протягом року.

**Висновки.** Дані дослідження дозволяють оцінити характеристики хворих зі STEMI при проведенні перкутанних коронарних втручань, а також найближчі (при виписуванні зі стаціонару) і віддалені (річні) результати лікування.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, перкутанне коронарне втручання, стентування інфарктзалежної артерії, терміни стентування, результати лікування.

## Short- and long-term outcomes in patients after ST-elevation myocardial infarction with urgent percutaneous coronary intervention

L.M. Babii, V.O. Shumakov, O.P. Pogurelska, Yu.O. Khomenko, L.F. Kisilevich

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

**The aim** – to study clinical and functional characteristics of patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), the terms of urgent percutaneous coronary intervention (PCI), the coronary artery lesions, gender and age, the parameters of intracardiac hemodynamics depending on the time to PCI; to assess the end-points at 1 year follow-up.

**Material and methods.** Between Feb till May 2015 we conducted a single-center prospective study and enrolled 108 patients with STEMI that underwent PCI (coronary angiography with stenting). We analyzed the terms of PCI after acute coronary syndrome symptoms onset, demographic, anamnestic, clinical, echocardiographic, angiographic data, as well as characteristics of interventions. We studied end-points, such as death, recurrent non-fatal MI, unstable angina, at 12 months follow-up after STEMI. Data on clinical outcomes were available in 100 of 108 patients (92.6 %).

**Results.** According to the study results, half of STEMI patients underwent PCI within 3.5 hours; only 20.4 % patients – within the optimal time window (up to 2 hours); 60 % of patients – from 2 to 6 hours. Only 47 % of patients underwent complete revascularization. However, stenotic lesions  $\geq 70$  % were identified in 40 % of patients. Severe coronary lesions, suitable for CABG, were detected in 14 % of cases. Large LV aneurysm with intramural thrombus formation was diagnosed in 4 % of patients. Females, compared to males, were older, with the more prevalent concomitant hypertension and diabetes mellitus. Only 33 % of patients were judged as low-risk patients, according to the PAMI-II criteria. At 1 year follow-up, 3 % patients died from recurrent MI. These patients had single- or two-vessel disease, with stenting of the culprit artery. Among patients suitable for CABG, surgical revascularization was performed only in 1/3 cases.

**Conclusions.** The registry data allow to assess the profile of STEMI patients undergoing PCI, as well as short-term (at discharge) and long-term (at 1 year follow-up) outcomes.

**Key words:** myocardial infarction, percutaneous coronary intervention, culprit-artery stenting, terms of stenting, treatment outcomes.

# Острый коронарный синдром без стойкой элевации сегмента ST на электрокардиограмме: клиничко-анамнестические факторы неблагоприятного прогноза госпитального периода

Н.В. Довгань, А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый коронарный синдром, госпитальный период, осложнения, факторы прогноза

За последние десять лет в Украине наблюдается стойкая тенденция к увеличению показателей заболеваемости и смертности от болезней системы кровообращения, существенное место в структуре которых занимает острый коронарный синдром (ОКС). Данные глобальных регистров показали, что среди больных, госпитализированных с диагнозом ОКС, большую часть составляют пациенты с ОКС без подъема сегмента ST, ежегодное количество которых составляет 3 случая на 1000 человек населения [1]. В то время как заболеваемость ОКС с элевацией сегмента ST в последнее десятилетие значительно снизилась, количество больных с ОКС без подъема сегмента ST увеличилось [12]. И если пациенты с ОКС без подъема сегмента ST имеют более низкую краткосрочную смертность, то отдаленные исходы (при наблюдении в течение 1–2 лет) становятся сопоставимыми с таковыми для ОКС с элевацией сегмента ST [18].

Известно, что пациенты с ОКС без подъема сегмента ST представляют собой очень неоднородную группу, как по наличию сопутствующих заболеваний, возрасту, течению госпитального периода, так и по данным длительного наблюдения. Среди факторов риска развития осложнений течения ОКС без подъема сегмента ST выделяют возраст пациентов, наличие сопут-

ствующих заболеваний, таких как сахарный диабет (СД), хроническая болезнь почек. При этом нет четких данных относительно половых различий, как в плане особенностей развития ОКС, так и в плане отдаленных осложнений. При этом в ряде исследований, проведенных ранее, показано, что госпитальная смертность от инфаркта миокарда (ИМ) выше среди женщин, чем среди мужчин [19]. Особенно это касается женщин моложе 65 лет. По некоторым данным, наличие традиционных факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС) отрицательно коррелировало со смертностью у больных с ОКС без подъема сегмента ST [14].

Цель работы – изучить факторы риска неблагоприятного прогноза и выделить группы больных с высокой степенью риска развития осложнений течения острого коронарного синдрома.

## Материал и методы

Данная работа базируется на проспективном наблюдении 490 больных с ОКС без подъема сегмента ST (365 (74,49 %) мужчин и 125 (25,51 %) женщин) в возрасте от 30 до 75 лет (в среднем  $(58,78 \pm 0,44)$  года), которые были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Пархоменко Олександр Миколайович, д. мед. н., проф.,  
зав. відділу реанімації та інтенсивної терапії  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5. Тел. +380 (44) 249-70-15.  
E-mail: aparkhomenko@yahoo.com

Критериями включения в исследование было наличие типичного ангинозного болевого синдрома в покое продолжительностью 10–30 мин в течение последних 24 ч до госпитализации с изменениями ЭКГ покоя (депрессия сегмента ST 1 мм и более или инверсия зубца T 2 мм и более как минимум в двух смежных отведениях) или при отсутствии изменений ЭКГ, в том числе на фоне постинфарктного кардиосклероза (патологический зубец Q на ЭКГ). В исследование включали больных, у которых де-стабилизация клинического состояния носила острый характер и возникла не более чем за 72 ч до поступления в стационар. Диагноз острого ИМ и нестабильной стенокардии (НС) устанавливали на основании данных клинических, электрокардиографических и биохимических обследований, согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов [15]. С диагнозом НС было включено 262 пациента, с ОКС без подъема сегмента ST – 228 пациентов.

В исследование не включали больных с кардиогенным шоком, повреждением миокарда другой этиологии, тяжелыми формами СД, хронической болезнью почек (скорость клубочковой фильтрации менее 45 мл/мин) и выраженной печеночной недостаточностью, бронхиальной астмой, недавно перенесенным острым нарушением мозгового кровообращения, травмами или хирургическими вмешательствами, острыми воспалительными процессами, онкологическими и системными заболеваниями.

Течение госпитального периода анализировали по следующим клиническим признакам: наличие возвратной стенокардии (ВС), которая оценивалась как рецидивы ангинозного болевого синдрома в состоянии покоя длительностью более 10 мин после 24 ч от начала стандартной антиангинальной терапии, требовавшего введения наркотических анальгетиков или дополнительной внутривенной инфузии нитратов; рецидив острого ИМ или развитие нового ИМ у больных с НС; наличие острой левожелудочковой недостаточности (ОЛЖН) по классификации Killip (2–4 класса); регистрация при мониторинговании ЭКГ желудочковых нарушений ритма (ЖНР) – желудочковых экстрасистол высоких градаций по классификации Lown (II–V класса), идиовентрикулярного ритма, желудочковой тахикардии; развитие сердечно-сосудистой смерти (ССС) в госпитальный период.

В исследовании определяли анамнестические и клинические факторы, влияющие на течение госпитального периода. Конечными точками (КТ) исследования, кроме вышеуказанных клинических признаков течения этого периода, нами были дополнительно сформированы комбинированные КТ: ИМ/ССС/ВС, ИМ/ССС/ОЛЖН, ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС.

Статистический анализ результатов проводили с использованием электронных таблиц Microsoft Excel 2010 и статистических программ SPSS.12 (США). Статистическую значимость различий определяли на основе t-критерия Стьюдента. Для оценки влияния различных факторов риска на возможность развития осложнений рассчитывали относительный риск (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ). Значение  $P < 0,05$  считали статистически значимым.

## Результаты

Среди включенных в исследование пациентов большинство имели АГ (77,35 %) и ИБС (72,04 %) в анамнезе, в том числе перенесенный ИМ – 43,06 %, курили на момент госпитализации 34,08 % больных и 53,88 % были курильщиками в прошлом (табл. 1). Избыточная масса тела (индекс массы тела  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) выявлена у 16,53 % лиц, сахарный диабет 2-го типа – у 16,12 % больных. Около 35 % пациентов постоянно принимали ацетилсалициловую кислоту до госпитализации. Пациенты мужского пола были статистически значимо старше женщин: соответственно (63,12±0,44) и (57,29±0,52) года ( $P < 0,001$ ). Медикаментозная терапия больных на протяжении госпитального периода представлена в табл. 2.

Учитывая определенные различия в течении госпитального периода у женщин и мужчин, в первую очередь проанализировали влияние пола на возникновение КТ (табл. 3).

ОЛЖН, ИМ, смерть выявлялись с одинаковой частотой, независимо от пола (см. табл. 3). В то же время следует отметить, что ВС чаще развивалась у женщин, чем у мужчин (46,4 и 29,3 % случаев соответственно,  $P < 0,001$ ). ОР развития ВС у женщин был на 24 % выше, чем у мужчин ( $P < 0,001$ ; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,92). Риск развития таких комбинированных КТ, как ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС, был также на 24 % выше у женщин, чем у мужчин в обоих случаях ( $P < 0,05$ ; ОР 0,76; 95 % ДИ 0,62–0,92 и  $P < 0,05$ ; ОР

Таблица 1

Характеристика больных с ОКС, включенных в исследование

Показатель	Количество пациентов
Мужчины/женщины	365 (74,49 %)/125 (25,51 %)
АГ	379 (77,35 %)
СД 2-го типа	79 (16,12 %)
Курение	
В настоящее время	167 (34,08 %)
В анамнезе	264 (53,88 %)
ИБС в анамнезе	355 (72,04 %)
ИМ в анамнезе	194 (39,59 %)
ХСН II–III ФК по NYHA	51 (10,41 %)
Избыточная масса тела	81 (16,53 %)
Прием АСК до госпитализации (> 1 недели)	171 (34,90 %)

**Примечание.** АГ – артериальная гипертензия; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; АСК – ацетилсалициловая кислота.

0,76; 95 % ДИ 0,63–0,92). В то же время ЖНР чаще развивались у мужчин – соответственно у 15,1 и 6,4 % ( $P < 0,05$ ; ОР 1,1; 95 % ДИ 1,03–1,18).

Также был проведен анализ влияния пола в разных возрастных группах на те же КТ. Статистически значимые различия наблюдали только у больных в возрасте до 55 лет (33,9 % пациентов): ВС чаще выявлялась у женщин – 50,1 % по сравнению с 21,5 % у мужчин ( $P < 0,05$ ; ОР 0,28; 95 % ДИ 0,1–0,73). Комбинированные КТ также чаще развивались у женщин: ИМ/ССС/ВС – у 52,3 % по сравнению с 23,1 % у мужчин ( $P < 0,05$ ; ОР 0,28; 95 % ДИ 0,1–0,73); ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС – у 54,1 и 24,5 % соответственно ( $P < 0,05$ ; ОР 0,29; 95 % ДИ 0,11–0,76). В возрастных группах 55–64,9 года (34,9 % пациентов) и старше 65 лет (31,2 % пациентов) статистически значимых различий не выявлено.

При исследовании влияния СД на течение госпитального периода получены следующие

Таблица 2

Лечение пациентов на протяжении госпитального периода ( $n=490$ )

Препараты	Количество пациентов
Антитромбоцитарные препараты	490 (100 %)
Ацетилсалициловая кислота	437 (89,18 %)
Тиенопиридины	143 (29,18 %)
Низкомолекулярные гепарины	357 (72,86 %)
Нефракционированный гепарин	78 (15,92 %)
Бета-адреноблокаторы	404 (82,45 %)
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	347 (70,82 %)
Нитраты перорально	337 (68,78 %)
Нитраты внутривенно	311 (63,47 %)
Липидснижающая терапия	203 (48,78 %)

результаты: у мужчин с СД на протяжении госпитального периода чаще, чем у женщин, развивалась ОЛЖН (соответственно у 22,2 и 11,1 %), в том числе прогрессирующая – соответственно у 11,1 и 3,7 % ( $P < 0,05$  в обоих случаях). Риск развития прогрессирующей или суммарной ОЛЖН был на 9 и 15 % выше у мужчин с СД, чем у женщин ( $P < 0,01$ ; ОР 1,09; 95 % ДИ 1,0–1,19 и  $P < 0,01$ ; ОР 1,15; 95 % ДИ 1,01–1,32 соответственно). У 48,2 % мужчин с СД и у 29,6 % женщин развивалась ВС ( $P < 0,01$ ). Риск развития ВС на 34 % был выше у мужчин с СД, чем у женщин ( $P < 0,01$ ; ОР 1,34; 95 % ДИ 1,05–1,71). Комбинированные КТ статистически значимо чаще выявляли у мужчин с СД, чем у женщин (табл. 4).

У мужчин наличие СД более чем в 2 раза увеличивало ОР развития ОЛЖН в течение госпитального периода по сравнению с мужчинами без СД ( $P < 0,01$ ; ОР 4,84; 95 % ДИ 1,6–14,67;  $P < 0,05$ ; ОР 2,68; 95 % ДИ 1,19–6,04). Риск развития ВС увеличивался в 2 раза ( $P < 0,05$ ; ОР 2,07; 95 % ДИ 1,09–3,94). ОР развития ком-

Таблица 3

Частота выявления конечных точек в группах мужчин и женщин с ОКС без подъема сегмента ST

Показатель	Мужчины (n=365)	Женщины (n=125)	P	ОР	95 % ДИ
ЖНР	15,1	6,4	<0,05	1,1	1,03–1,18
ОЛЖН в 1-е сутки	7,4	9,6	>0,05		
ОЛЖН	11,2	14,4	>0,05		
ВС	29,3	46,4	<0,001	0,76	0,62–0,92
ИМ	2,5	4,0	>0,05		
ССС	1,1	3,2	>0,05		
ИМ/ССС/ВС	32,9	53,6	<0,001	0,76	0,62–0,92
ИМ/ССС/ОЛЖН	14,8	21,6	>0,05		
ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС	44,1	68,0	<0,01	0,76	0,63–0,92



Таблица 4

Влияние сахарного диабета на течение госпитального периода ОКС без подъема сегмента ST в группах мужчин и женщин

Показатель	Мужчины (n=54)	Женщины (n=27)	P	ОР	95 % ДИ
ЖНР	12,9	14,8	>0,05	–	–
ОЛЖН в 1-е сутки	11,1	7,4	>0,05	–	–
ОЛЖН	22,2	11,1	<0,05	1,15	1,01–1,32
ВС	48,2	29,6	<0,01	1,34	1,05–1,71
ИМ	5,6	3,7	>0,05	–	–
ССС	3,7	3,7	>0,05	–	–
ИМ/ССС/ВС	57,5	37,0	<0,01	1,34	1,05–1,71
ИМ/ССС/ОЛЖН	31,5	18,5	>0,05	–	–
ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС	79,7	48,1	<0,01	1,37	1,08–1,76

бинированных КТ также существенно увеличился у мужчин при наличии СД: риск ИМ/ССС/ВС – в 2 раза ( $P < 0,05$ ; ОР 2,07; 95 % ДИ 1,09–3,94), риск ИМ/ССС/ОЛЖН – почти в 5 раз ( $P < 0,01$ ; ОР 4,6; 95 % ДИ 1,65–12,78), а риск ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС – более чем в 2 раза ( $P < 0,05$ ; ОР 2,22; 95 % ДИ 1,17–4,21).

При анализе влияния СД на течение госпитального периода в зависимости от возраста отмечено, что в группе больных до 55 лет, при наличии СД статистически значимо чаще развивались ВС – соответственно у 53,3 и 22,2 % ( $P < 0,05$ ; ОР 4; 95 % ДИ 1,34–11,93) и комбинированные КТ: ИМ/ССС/ОЛЖН (53,3 и 22,2 %;  $P < 0,05$ ; ОР 0,28; 95 % ДИ 0,1–0,73), ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС (53,3 и 23,0 %  $P < 0,05$ ; ОР 3,83; 95 % ДИ 1,29–11,41) по сравнению с больными без СД в той же возрастной категории. В группе больных старше 65 лет наличие СД увеличивало риск развития ОЛЖН в течение госпитального периода в 2,9 раза (33,3 и 14,6 %;  $P < 0,05$ ; ОР 2,92; 95 % ДИ 1,18–7,25). У больных среднего возраста (55–64,9 года) различий не выявлено.

Анализ влияния ИБС в анамнезе на осложнения госпитального периода у больных с ОКС без подъема сегмента ST выявил ее статистически значимое влияние на прогрессирование ОЛЖН (6,6 по сравнению с 0,9 % без ИБС в анамнезе;  $P < 0,05$ ; ОР 1,06; 95 % ДИ 1,03–1,1), развитие ВС (37,7 по сравнению с 23,7 % без ИБС в анамнезе;  $P < 0,01$ ; ОР 1,23–95 % ДИ 1,07–1,4) и комбинированные КТ – ИМ/ССС/ВС (37,7 по сравнению с 23,7 % без ИБС в анамнезе;  $P < 0,01$ ; ОР 1,23; 95 % ДИ 1,07–1,4), ИМ/ССС/ОЛЖН (7,2 по сравнению с 1,8 % без ИБС в анамнезе;  $P < 0,05$ ; ОР 1,06; 95 % ДИ 1,02–1,1), ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС (38,4 по сравнению с 23,7 % без ИБС в анамнезе;  $P < 0,01$ ; ОР 1,24; 95 % ДИ 1,08–1,42).

ХСН в анамнезе увеличивала риск развития ОЛЖН в течение госпитального периода на 28 %: ОЛЖН развилась у 29,4 % пациентов с ХСН в анамнезе и лишь у 9,8 % пациентов без ХСН ( $P < 0,001$ ; ОР 1,28; 95 % ДИ 1,06–1,53). При этом у четверти пациентов с ОКС без подъема сегмента ST и ХСН в анамнезе в первые сутки развилась ОЛЖН и лишь у 5,5 % без ХСН ( $P < 0,001$ ; ОР 1,26; 95 % ДИ 1,07–1,48). Наличие ХСН статистически значимо не влияло на прогрессирование ОЛЖН. ВС и такие комбинированные КТ, как ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС, статистически значимо чаще развивались в группе больных с ХСН в анамнезе (табл. 5). Наличие ХСН не влияло на частоту развития ИМ, смертность от ИМ и риск развития ЖНР.

Отмечено также выраженное влияние сопутствующей АГ на развитие осложнений в течение госпитального периода – ВС (у 38,0 по сравнению с 21,6 % без АГ;  $P < 0,01$ ) и прогрессирование ОЛЖН (соответственно у 6,1 и 1,8 %;  $P < 0,05$ ). Наличие АГ увеличивает ОР развития ВС на 26 % ( $P < 0,01$ ; ОР 1,26; 95 % ДИ 1,1–1,44).

## Обсуждение

Во многих исследованиях показано, что у женщин реже развивается ИМ, однако смертность у женщин при развитии ИМ выше, чем у мужчин. По нашим данным, среди пациентов, госпитализированных по поводу ОКС без подъема сегмента ST, большинство (74,49 %) составили мужчины. Это отражает распространенность заболевания и выборку по критериям включения в исследование. В различных популяционных исследованиях, основанных на госпитальных регистрах, показано, что впервые возникший ИМ чаще развивается у мужчин, чем у женщин, тогда как случаи ИС чаще наблюдаются

Таблиця 5

Влияние ХСН в анамнезе на течение госпитального периода ОКС без подъема сегмента ST

Показатель	ХСН (n=51)	Без ХСН (n=439)	P	ОР	95 % ДИ
ЖНР	13,7	12,8	>0,05		
ОЛЖН в 1-е сутки	23,5	5,5	<0,01	1,26	1,07–1,48
ОЛЖН	29,4	9,8	<0,01	1,28	1,06–1,53
ВС	47,1	29,6	0,01	1,58	1,14–2,19
ИМ	3,9	2,7	>0,05		
ССС	2,0	1,4	>0,05		
ИМ/ССС/ВС	53,0	33,7	0,01	1,58	1,14–2,19
ИМ/ССС/ОЛЖН	35,3	13,9	>0,05		
ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС	82,4	43,5	0,01	1,57	1,13–2,17

у женщин [3, 13]. Среди лиц, поступивших в кардиологические отделения с диагнозом ОКС, большинство составляют мужчины. При анализе данных с поправкой на возраст в ряде исследований показано, что гендерные различия статистически значимы только у более молодых пациентов [4, 5, 7, 11]. По другим данным, среди лиц, госпитализированных по поводу ИМ, диагноз чаще подтверждается у мужчин, чем у женщин, независимо от возраста [10]. По нашим данным, ОЛЖН, ИМ и ССС развивались с одинаковой частотой независимо от пола. В то же время ВС и комбинированные КТ – ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС – чаще развивались у женщин, чем у мужчин. Риск развития этих осложнений на госпитальном этапе был на 24 % выше у женщин. Эти различия проявлялись в основном за счет женщин моложе 55 лет и нивелировались в группе пациентов среднего и пожилого возраста. По данным некоторых авторов, ранняя смертность от ИМ одинакова у мужчин и женщин, независимо от возраста [8]. По другим данным, риск развития ССС выше у женщин моложе 65 лет с ОКС, а женский пол в этой возрастной подгруппе является предиктором ранней смерти (отношение шансов 2,0; 95 % ДИ 1,2–3,5;  $P < 0,01$ ) [4]. При этом в исследовании не разделяли ОКС на подтипы. Анализ данных исследования GUSTO IIb [10] показал, что риск смерти или повторного ИМ в течение 30 дней был одинаков у женщин и мужчин при ОКС без подъема сегмента ST, независимо от возраста (отношение шансов 0,93; 95 % ДИ 0,72–1,21;  $P = 0,61$ ). Женский пол ассоциировался с протекторным эффектом при ИМ (отношение шансов для смерти или ИМ 0,65; 95 % ДИ 0,49–0,87;  $P = 0,003$ ). В исследовании TIMI IIIb не было статистически значимых различий между женщинами и мужчинами с ИМ без стойкой элева-

ции сегмента ST по частоте развития КТ, несмотря на то, что женщины были старше по возрасту и имели большее количество сопутствующих заболеваний [9]. По другим данным, смертность при ОКС без подъема сегмента ST была выше среди женщин. В исследовании V. Vaccarino показано, что после ИМ среди более младших по возрасту женщин (но не старших) показатели смертности в госпитальный период выше, чем у мужчин того же возраста [19]. Чем младше возраст пациентов, тем выше риск смерти у женщин относительно мужчин. У женщин чаще развиваются ОЛЖН, кардиогенный шок, острая митральная регургитация, асистолия, различные блокады, пароксизмы фибрилляции предсердий, инсульты. У мужчин чаще отмечают развитие жизнеугрожающих желудочковых аритмий. Гендерные различия связывают с более старшим возрастом женщин на момент развития ИМ, большим количеством коморбидных заболеваний у женщин, а также тем, что женщин реже доставляют в отделения кардиореанимации, им реже проводят тромболизис и они реже подвергаются хирургическому лечению [19].

По данным исследования INTERHEART, наличие сопутствующего СД выявлялось у 30,2 % больных с ИМ [20]. СД по некоторым данным, чаще встречается у мужчин с ОКС, по другим – среди женщин с данной патологией. Наличие СД считается неблагоприятным прогностическим фактором у женщин после перенесенного ИМ по сравнению с мужчинами, так как может нивелировать протекторное действие эстрогенов [16]. По данным National Registry of Myocardial Infarction 2, статистически значимой взаимосвязи между полом и СД в развитии ИМ не выявлено [19]. По нашим данным, у мужчин с СД чаще развиваются ОЛЖН и ВС, чем у женщин. В группе мужчин с наличием СД был увели-

чен риск развития ОЛЖН в 4 раза, тогда как риск развития осложнений по комбинированным КТ был увеличен в 2 раза по сравнению с мужчинами без СД. У женщин мы не выявили существенного влияния СД на риск возникновения осложнений.

Наличие ИБС в анамнезе увеличивало риск прогрессирования ОЛЖН, риск развития ВС и комбинированных КТ по сравнению с больными без достоверно известной ИБС. Однако при исключении из анализа больных с перенесенным ранее ИМ такая зависимость нивелировалась. Это может быть связано с более выраженным действием на развитие осложнений других факторов риска, таких как СД, АГ, ухудшающих течение заболевания. Среди включенных в исследование пациентов большинство имели АГ (77,35 %), 18,16 % – избыточную массу тела, у 16,53 % – СД 2-го типа, курили на момент госпитализации 34,08 % больных и 53,88 % были курильщиками в прошлом. По нашим данным, в группе мужчин наличие СД увеличивало риск развития ОЛЖН в 4 раза, риск развития ВС и осложнений по комбинированным КТ – в 2 раза по сравнению с мужчинами без СД. Наличие АГ статистически значимо увеличивало ОР развития ВС на 26 %. По данным различных авторов, от 80 до 90 % пациентов с ОКС имеют от 1 до 4 модифицируемых факторов риска ИБС, таких как АГ, СД, дислипидемия и курение [20]. По данным J.G. Canto, наиболее часто встречающимся фактором риска у пациентов с впервые развившимся ИМ была АГ (52,3 % случаев) [2]. В исследовании INTERHEART АГ выявлялась у 29,6 % больных с ИМ [20]. В то же время далеко не всегда пациенты с ОКС имеют традиционные факторы риска. В нескольких исследованиях показана обратная взаимосвязь между количеством факторов риска ИБС и смертностью от ИМ [2, 14]. На прогрессирование заболевания могут влиять другие факторы, такие как предиабет, резистентность к инсулину, абдоминальное ожирение, психосоциальные факторы, плохое питание, гиподинамия или совокупность нескольких факторов. По данным IMPROVE-IT, увеличение как сердечно-сосудистой, так и общей смертности среди пациентов с ИС или ИМ без элевации сегмента ST связано с наличием большего количества сопутствующих заболеваний, таких как многососудистое поражение венечных артерий, ХСН, СД, хроническая болезнь почек и хроническое обструктивное заболевание легких [6].

По нашим данным, наличие у больных с ОКС без подъема сегмента ST в анамнезе СД, ХСН или ИБС существенно увеличивало риск развития ОЛЖН, а также комбинированных КТ – ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС в течение госпитального периода.

По данным других авторов, ОЛЖН является частым и тяжелым осложнением ОКС, которое ассоциируется с 3–4-кратным увеличением частоты смерти на госпитальном этапе и на протяжении 6 мес после ОКС любого типа. Госпитальная смертность составила 21,6 % у пациентов с ИМ, осложненным СН [12]. Во многих исследованиях показано, что развитие СН в госпитальный период ИМ ухудшает дальнейший прогноз заболевания [17].

Таким образом, по нашим данным, к общеклиническим факторам неблагоприятного прогноза госпитального периода заболевания у больных с ОКС без подъема сегмента ST можно отнести СД у мужчин, наличие в анамнезе стенокардии напряжения, ХСН и АГ. Риск развития ВС, ИМ/ССС/ВС и ИМ/ССС/ОЛЖН/ВС существенно выше у женщин, чем у мужчин, тогда как ЖНР статистически значимо чаще развиваются у мужчин. Наиболее значимые гендерные отличия в развитии осложнений госпитального периода наблюдаются в группах больных в возрасте меньше 55 лет.

## Выводы

1. Острая левожелудочковая недостаточность, сердечно-сосудистая смерть и инфаркт миокарда с одинаковой частотой развиваются у мужчин и женщин с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST. Риск развития возвратной стенокардии, а также комбинированных конечных точек существенно выше у женщин, чем у мужчин, тогда как желудочковые нарушения ритма статистически значимо чаще развиваются у мужчин. Наиболее значимые различия в развитии осложнений госпитального периода наблюдаются в группах больных в возрасте меньше 55 лет. В группах среднего и старшего возраста статистически значимых различий не отмечалось.

2. На фоне сахарного диабета 2-го типа у мужчин чаще, чем у женщин, развивалась или прогрессировала острая левожелудочковая недостаточность, возвратная стенокардия и исследуемые комбинированные конечные точки. У мужчин наличие сахарного диабета в 2 раза

увеличивает риск развития острой левожелудочковой недостаточности на протяжении госпитального периода, в 4 раза – риск ее прогрессирования, в 2 раза – риск возвратной стенокардии, инфаркта миокарда / сердечно-сосудистой смерти / возвратной стенокардии, инфаркта миокарда / сердечно-сосудистой смерти / острой левожелудочковой недостаточности / возвратной стенокардии и почти в 5 раз – риск инфаркта миокарда / сердечно-сосудистой смерти / острой левожелудочковой недостаточности. Статистически значимые различия в течение госпитального периода наблюдаются у лиц моложе 55 лет и старше 65 лет. У больных среднего возраста различия отсутствовали.

3. Ишемическая болезнь сердца в анамнезе статистически значимо увеличивает прогрессирование острой левожелудочковой недостаточности, развитие возвратной стенокардии и частоту исследуемых комбинированных конечных точек.

4. Хроническая сердечная недостаточность в анамнезе статистически значимо увеличивает риск развития острой левожелудочковой недостаточности на протяжении госпитального периода острого коронарного синдрома, а также риск развития острой левожелудочковой недостаточности в 1-е сутки заболевания, развитие возвратной стенокардии и исследуемых комбинированных конечных точек.

5. Наличие сопутствующей артериальной гипертензии статистически значимо увеличивает риск развития возвратной стенокардии (на 26 %;  $P < 0,01$ ) и прогрессирование острой левожелудочковой недостаточности ( $P < 0,05$ ).

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование текста, формирование выводов – А.П.; сбор материала, написание статьи – Н.Д., Я.Л.; обзор литературы – Н.Д.*

## Литература

1. Benjamin E., Virani S., Callaway C. et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*.– 2018.– Vol. 137 (12).– P. e67–e492.
2. Canto J., Kief C., Rogers W. et al. Number of coronary heart disease risk factors and mortality in patients with first myocardial infarction // *JAMA*.– 2011.– Vol. 306 (19).– P. 2120–2127.
3. Cunningham M., Lee T., Cook E. et al. The effect of gender on the probability of myocardial infarction among emergency department patients with acute chest pain: a report from the

Multicenter Chest Pain Study Group // *J. Gen. Intern. Med.*– 1989.– Vol. 4.– P. 392–398.

4. Demirovic J., Blackburn H., McGovern P. et al. Sex differences in early mortality after acute myocardial infarction (the Minnesota Heart Survey) // *Am. J. Cardiol.*– 1995.– Vol. 75.– P. 1096–1101.
5. Dittrich H., Gilpin E., Nicod P. et al. Acute myocardial infarction in women: influence of gender on mortality and prognostic variables // *Am. J. Cardiol.*– 1988.– Vol. 62.– P. 1–7.
6. Giugliano R., Cannon C., Blazing M. et al. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) // *Circulation*.– 2018.– Vol. 137 (15).– P. 1571–1582.
7. Greenland P., Reicher-Reiss H., Goldbourt U., Behar S. In-hospital and 1-year mortality in 1524 women after myocardial infarction: comparison with 4315 men // *Circulation*.– 1991.– Vol. 83.– P. 484–491.
8. Griffith D., Hamilton K., Isles J. Early and late mortality after myocardial infarction in men and women: prospective observational study // *Heart*.– 2005.– Vol. 91.– P. 305–307.
9. Hochman J., McCabe C., Stone P. et al. Outcome and profile of women and men presenting with acute coronary syndromes: a report from TIMI IIIb // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 30.– P. 141–148.
10. Hochman J., Tamis J., Thompson T. et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators // *N. Engl. J. Med.*– 1999.– Vol. 341 (4).– P. 226–232.
11. Maynard C., Litwin P., Martin J., Weaver W. Gender differences in the treatment and outcome of acute myocardial infarction: results from the Myocardial Infarction Triage and Intervention Registry // *Arch. Intern. Med.*– 1992.– Vol. 152.– P. 972–976.
12. McManus D., Gore J., Yarzebski J. et al. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI // *Am. J. Med.*– 2011.– Vol. 124.– P. 40–47.
13. Murabito J., Evans J., Larson M., Levy D. Prognosis after the onset of coronary heart disease: an investigation of differences in outcome between the sexes according to initial coronary disease presentation // *Circulation*.– 1993.– Vol. 88.– P. 2548–2555.
14. Roe M., Chen A., Thomas L. et al. Predicting long-term mortality in older patients after non-ST-segment elevation myocardial infarction: the CRUSADE long-term mortality model and risk score // *Am. Heart J.*– 2011.– Vol. 162 (5).– P. 875–883.
15. Roffi M., Patrono C., Collet J. et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (3).– P. 267–315.
16. Sowers J. Diabetes mellitus and cardiovascular disease in women // *Arch. Intern. Med.*– 1998.– Vol. 158 (6).– P. 617–621.
17. Steg P., Dabbous O., Feldman L. et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) // *Circulation*.– 2004.– Vol. 109 (4).– P. 494–499.
18. Terkelsen C., Lassen J., Norgaard B. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 18–26.
19. Vaccarino V., Parsons L., Peterson E. et al. Sex differences in mortality after acute myocardial infarction // *Arch. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 169 (19).– P. 1767–1774.
20. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet*.– 2004.– Vol. 364 (9438).– P. 937–952.

## Гострий коронарний синдром без стійкої елевації сегмента ST на електрокардіограмі: клініко-анамнестичні фактори несприятливого прогнозу госпітального періоду

Н.В. Довгань, О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай

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

**Мета роботи** – вивчити фактори ризику несприятливого прогнозу і виділити групи хворих з високим ступенем ризику розвитку ускладнень перебігу гострого коронарного синдрому (ГКС).

**Матеріал і методи.** Обстежено 490 хворих, госпіталізованих з ГКС без стійкої елевації сегмента ST на ЕКГ (74,49 % чоловіків і 25,51 % жінок), віком у середньому (58,78±0,44) року, в яких дестабілізація клінічного стану мала гострий характер і виникла не більше ніж за 72 год до госпіталізації. Діагноз гострого інфаркту міокарда (ІМ) та нестабільної стенокардії встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних обстежень, згідно із сучасними рекомендаціями. Виявляли анамнестичні й клінічні фактори, що впливають на перебіг госпітального періоду. Кінцевими точками (КТ) дослідження, крім клінічних ознак перебігу цього періоду, були додатково сформовані комбіновані КТ: інфаркт міокарда /серцево-судинна смерть/зворотна стенокардія (ІМ/ССС/ЗС), інфаркт міокарда /серцево-судинна смерть/гостра лівошлуночкова недостатність (ІМ/ССС/ГЛШН), інфаркт міокарда /серцево-судинна смерть/гостра лівошлуночкова недостатність/зворотна стенокардія (ІМ/ССС/ГЛШН/ЗС).

**Результати.** Серед залучених в дослідження пацієнтів більшість мали артеріальну гіпертензію – АГ (77,35 %) та ішемічну хворобу серця – ІХС в анамнезі (72,04 %), в тому числі перенесений ІМ – 43,06 %. Курили на момент госпіталізації 34,08 % хворих, 53,88 % були курцями в минулому, надлишкова маса тіла виявлена у 16,53 % осіб, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – у 16,12 % хворих. ГЛШН, ІМ, ССС виявлялися з однаковою частотою, незалежно від статі. ЗС частіше розвивалася у жінок, ніж у чоловіків (46,4 і 29,3 % випадків відповідно;  $P < 0,001$ ). Шлуночкові порушення ритму (ШПР) частіше розвивалися у чоловіків, ніж у жінок (15,1 і 6,4 % відповідно,  $P < 0,05$ ). На тлі ЦД 2-го типу в чоловіків частіше, ніж у жінок, розвивалася або прогресувала ГЛШН, ЗС і такі КТ, як ІМ/ССС/ЗС, ІМ/ССС/ГЛШН і ІМ/ССС/ГЛШН/ЗС. У чоловіків наявність ЦД удвічі збільшує ризик розвитку ГЛШН ( $P < 0,05$ ) протягом госпітального періоду, в 4 рази – ризик прогресування ГЛШН ( $P < 0,01$ ), в 2 рази – ризик ЗС, ІМ/ССС/ЗС, ІМ/ССС/ГЛШН/ЗС ( $P < 0,05$ ) і майже в 5 разів – ризик ІМ/ССС/ГЛШН ( $P < 0,01$ ). ІХС в анамнезі статистично значуще збільшує ризик прогресування ГЛШН, розвиток ЗС і частоту виникнення досліджуваних комбінованих КТ. Хронічна серцева недостатність (ХСН) в анамнезі статистично значуще збільшувала ризик розвитку ГЛШН протягом госпітального періоду ГКС, а також ризик розвитку ГЛШН протягом 1-ї доби захворювання, розвиток ЗС і комбінованих КТ: ІМ/ССС/ЗС, ІМ/ССС/ГЛШН/ЗС. Наявність АГ статистично значуще збільшувала ризик розвитку ЗС на 26 %.

**Висновки.** До факторів несприятливого прогнозу госпітального періоду у хворих з ГКС без елевації сегмента ST можна віднести ЦД у чоловіків, ІХС, ХСН і АГ в анамнезі. Ризик розвитку ЗС, ІМ/ССС/ЗС і ІМ/ССС/ГЛШН/ЗС суттєво вищий у жінок, ніж у чоловіків, тоді як ШПР статистично значуще частіше розвиваються у чоловіків. Найбільш значущі відмінності щодо розвитку ускладнень госпітального періоду спостерігаються в групах хворих віком менше 55 років.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, госпітальний період, ускладнення, фактори прогнозу.

## Acute coronary syndrome without ST-segment elevation on electrocardiogram: clinical and anamnestic factors of poor prognosis at hospital period

N.V. Dovgan, O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutay

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

**The aim** – to study the risk factors of an unfavorable prognosis and identify patients groups with high risk of complications after acute coronary syndrome (ACS).

**Material and methods.** A total of 490 patients (pts) hospitalized with ACS without ST-segment elevation (74.49 % men and 25.51 % women, average age 58.78±0.44 yrs) with acute clinical destabilization that occurred no more than 72 hours before admission to the hospital were examined. The diagnosis of acute myocardial infarction (MI) or unstable angina pectoris was established according to the ESC guidelines. The anamnestic and clinical factors affecting the course of the hospital period were identified. The end points of the study, in addition to the clinical signs, were additionally formed combined endpoint: MI/cardiovascular death/recurrent angina pectoris (MI/CVD/RAP), MI/CVD/acute heart failure (MI/CVD/AHF), MI/CVD/AHF/RAP.

**Results.** Most patients had arterial hypertension (AH) (77.35 %) and ischemic heart disease (IHD) (72.04 %) in the anamnesis, including a previous MI – 43.06 %. There were 34.08 % active smokers and 53.88 % – smokers in the past;

overweight was detected in 16.53 %, type II diabetes mellitus (DM) – in 16.12 %. Acute HF, MI and death were detected with similar frequency in men and women. RAP developed in women more often than in men (46.4 % vs 29.3 %, respectively,  $P < 0.001$ ). Ventricular arrhythmias (VA) were registered more often in men (15.1 % vs 6.4 %,  $P < 0.05$ ). There were no significant differences in the middle and older groups. AHF, RAP, and MI/CVD/RAP, MI/CVD/AHF and MI/CVD/AHF/RAP have developed or progressed more often in men with DM than in women. In men, the presence of DM in 2 times increases AHF developing risk ( $P < 0.05$ ) during the hospital period, 4 times the risk of progression AHF ( $P < 0.01$ ), 2 times the risk of RAP, MI/CVD/RAP, MI/CVD/AHF/RAP ( $P < 0.05$ , in all cases) and almost 5 times the risk of MI/CVD/AHF ( $P < 0.01$ ). Significant differences during the hospital period are observed in pts younger than 55 yrs and older than 65 yrs. There were no differences in middle age pts. The IHD history significantly increased the AHF progression, RAP development and the frequency of combined endpoint: MI/CVD/RAP, MI/CVD/AHF, MI/CVD/AHF/RAP. The previous MI did not affect the development of the hospital period complications of ACS without ST elevation. Chronic heart failure (CHF) in the history significantly increased the risk of AHF development during the hospital period of ACS, as well as the risk of AHF developing on the 1st day of the disease, the development of RAP and combined CT: MI/CVD/RAP, MI/CVD/AHF/RAP. The presence of AH significantly increased RAP development risk by 26 %.

**Conclusions.** Factors of poor prognosis of the hospital period in patients with ACS without ST segment elevation include DM in men, IHD, CHF and AH in the history. The risk of RAP, MI/CVD/RAP, MI/CVD/AHF/RAP are significantly higher in women than in men, while VA reliable more frequently develop in men. The most important gender differences regarding development of hospital complications are observed in patients younger than 55 yrs.

**Key words:** acute coronary syndrome, hospital period, complications, prognosis factors.

# Показники обміну заліза в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від їх основних демографічних і клініко-інструментальних характеристик

Л.Г. Воронков, В.В. Горбачова, А.В. Ляшенко, Т.І. Гавриленко, Л.С. Мхітарян

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *серцева недостатність, залізодефіцит, залізо, феритин, насичення трансферину залізом*

Незважаючи на сучасні досягнення в лікуванні хронічної серцевої недостатності (ХСН), її клінічний прогноз залишається незадовільним, а пацієнти потерпають від низької якості життя, зумовленої, насамперед, зниженням їх функціональних можливостей [2, 16].

Одним із клінічно значущих метаболічних розладів, притаманних ХСН, є залізодефіцит (ЗД) [13]. Як відомо, залізо являє собою метаболічно активний мікроелемент, що відіграє ключову роль не тільки в транспорті кисню (як компонент гемоглобіну), а й у його депонуванні (як компонент міоглобіну), беручи активну участь в оксидативному метаболізмі міокарда, скелетних м'язів та як важливий компонент респіраторного ланцюга [9]. Загальна кількість заліза, що потрапляє в організм з їжею, розподіляється на функціональний (тобто такий, що активно використовується) пул (80 %) та пул депонованого заліза (20 %). Домінування функціонального пулу репрезентоване залізом, що а) використовується для синтезу гемоглобіну, б) міститься в ензимах дихального ланцюга, в) входить до складу м'язового білка міоглобіну та г) перебуває у зв'язаному із білком трансферином стані, який виконує роль його транспортера до тканин, що його утилізують [7]. Трансферин отримує та приєднує до себе залізо у трьохвалентному вигляді з

ентероцитів, гепатоцитів та макрофагів, які депонують його у зв'язаному з білком феритином вигляді [7]. Низький (при ХСН нижче 100 нг/мл) рівень феритину в плазмі крові свідчить про так званий істинний ЗД, пов'язаний із виснаженням депо феруму. При цьому збереження нормального рівня феритину в поєднанні зі зниженням показника насичення трансферину залізом характеризує так званий функціональний ЗД, в основі якого лежить блокування транспорту заліза всередині еритроцитів та, в першу чергу, пригнічення його вивільнення з депо в макрофагах та гепатоцитах в умовах системної активації прозапальних факторів (цитокіни, бактеріальні полісахариди) [8]. Зазначений функціональний ЗД може спостерігатися поряд з істинним при низці хронічних системних захворювань, зокрема і ХСН [1].

Останніми роками було показано, що феномен ЗД при ХСН значно більш поширений, ніж анемія [17], і може негативно впливати на клінічний стан та якість життя таких пацієнтів [12].

Мета роботи – дослідити показники обміну заліза у хворих з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від основних клінічних характеристик пацієнтів, отриманих у процесі інструментального обстеження.

## Матеріал і методи

Обстежено 134 гемодинамічно стабільних пацієнтів з ХСН (113 чоловіків, 21 жінка) віком 18–75 років, що належали до II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, з фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) < 40 %, які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

У дослідження не залучали хворих з набутими клапанными вадами серця, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда, гострими формами ішемічної хвороби серця (ІХС), онкологічною патологією, гострим порушенням мозкового кровообігу, цукровим діабетом 1-го типу, давністю ХСН менше 3 місяців, хронічним органічним ураженням нирок (гломерулонефрит, пієлонефрит), нефротичним синдромом, макропротеїнурією > 30 мг за добу, хронічною нирковою недостатністю V стадії (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 15 мл/хв), кровотечею будь-якої локалізації впродовж останніх 6 місяців, штучним водієм ритму, кардіо-ресинхронізуювальною терапією, макроцитарною анемією, тяжкою анемією (гемоглобін < 80 г/л).

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів та відповідними рекомендаціями Асоціації кардіологів України [5, 24]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації.

До обов'язкових методів обстеження пацієнтів належали ехокардіографія за стандартною методикою [6], рутинна електрокардіографія, стандартні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), відповідно до чинних стандартів діагностики [5, 24]. Визначення інтерлейкіну-6, гепсидину-25, інсуліну проводили на базі лабораторії клінічної імунології за допомогою імуноферментного методу, а цитруліну – на базі лабораторії клінічної біохімії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Рівні феритину, заліза сироватки крові та насичення трансферину залізом (НТЗ) проводили на базі лабораторій «Діла» та «НеоЛаб». Критеріями ЗД слугували рівень феритину в плазмі крові < 100 нг/мл, а при нормальних значеннях феритину (100–299 нг/мл) – рівень НТЗ < 20 % [24]. Анемію

діагностували в разі рівня гемоглобіну в жінок менше 120 г/л, у чоловіків – менше 130 г/л, згідно з критеріями ВООЗ [23]. Стан азотовидільної функції нирок оцінювали за показником ШКФ, який розраховували за формулою СКД-ЕРІ [18]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту з 6-хвилинною ходьбою та стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки, за результатами якого оцінювали витривалість чотирьохголого м'яза стегна. Якість життя оцінювали за допомогою Міннесотської анкети для оцінювання якості життя при серцевій недостатності (MLHFQ) [21], а рівень побутової фізичної активності – за допомогою опитувальника університету Дюка [16]. Лікування здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Української асоціації кардіологів [5, 24], як правило, воно передбачало діуретики,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту або сартани, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою пакета прикладних програм Excel, Statistica [3, 4]. Застосовували такі методи описової статистики, як точний критерій Фішера. Гіпотезу про вірогідність різниці значень показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. У разі нормального розподілу даних описували середні значення і середні відхилення, при ненормальному розподілі – медіану і нижній та верхній квартилі. Для виявлення та оцінювання зв'язку між явищами використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

## Результати

Із 134 хворих з ХСН та зниженою ФВЛШ феномен ЗД спостерігали у 83 (61,9 %) пацієнтів. Порівняльний аналіз показників обміну заліза у 134 хворих із ХСН та зниженою ФВЛШ продемонстрував відсутність статистично значущої різниці між ними залежно від етіології ХСН та більшості коморбідних станів. Лише наявність анемії асоціювалася з більш низькими рівнями феритину, НТЗ та сироваткового заліза, а наявність ниркової дисфункції – з двома останніми. Водночас спостерігали статистично значущо нижчий рівень феритину в жінок, за відсутності гендерних відмінностей інших показників. Пацієнти III–IV ФК за NYHA мали статистично зна-



Таблиця 1

Показники обміну заліза в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від статі, етіології ХСН, наявності супутньої серцево-судинної патології та коморбідних станів, медіана (нижній; верхній квартилі)

Групи пацієнтів	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки крові, ммоль/л
Чоловіки (n=113)	135 (6; 816)	20 (2; 66)	14 (2; 54)
Жінки (n=21)	80 (10; 805)**	14 (4,6; 39,7)	11 (3,6; 25)
ІХС (n=103)	119 (13; 816)	19 (2; 66,5)	13 (1,9; 54)
ДКМП (n=22)	102 (6; 285)	18 (3; 42)	15 (3,2; 28)
АГ (n=97)	129 (17; 817)	20 (2; 66,5)	13 (2; 54)
Без АГ (n=37)	115 (5,9; 805)	19 (2; 42)	15 (1,9; 28)
II ФК за NYHA (n=45)	138 (5,9; 816)	26 (3; 48)	17 (3,2; 38)
III-IV ФК за NYHA (n=89)	113 (13; 805)	18 (2; 66,5)**	12 (2; 54)**
ІМ (n=55)	141 (12,5; 805)	19 (2; 66,5)	13 (2; 54)
Без ІМ (n=79)	110 (5,6; 817)	20 (2; 48)	14 (2; 37,6)
Синусовий ритм (n=68)	107 (5,9; 805)	20 (2; 66,5)	13 (2; 37,6)
ФП (n=66)	127 (13; 817)	19 (2; 65)	13 (2; 54)
ХОЗЛ (n=27)	118 (32; 459)	19 (8; 37,8)	15 (5,4; 28)
Без ХОЗЛ (n=107)	122 (5,9; 816)	20 (2; 66,5)	13 (2; 54)
ЦД (n=38)	145 (10; 805)	18 (7; 39,7)	14 (4,8; 30)
Без ЦД (n=96)	114 (5,9; 817)*	20 (2; 66,5)	13 (2; 54)
Анемія (n=39)	74 (6; 516)	12 (2; 65)	9 (2; 54)
Без анемії (n=95)	131 (17; 817)***	23 (6; 66,5)**	15 (4,8; 38)***
Ниркова дисфункція <sup>1</sup> (n=53)	113 (10; 805)	15 (4,6; 40)	11 (3,6; 24)
Без ниркової дисфункції (n=81)	135 (5,9; 816)	23 (2; 66,5)***	16 (2; 54,3)***

**Примітка.** <sup>1</sup> ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>). Статистично значуща різниця показників між групами порівняння: \* – P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001. ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; АГ – артеріальна гіпертензія; ІМ – інфаркт міокарда; ФП – фібриляція передсердь; ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень; ЦД – цукровий діабет.

чущо нижчі рівні НТЗ та сироваткового заліза (табл. 1).

Показники обміну заліза залежно від параметрів гемодинаміки, вазодилатаційної функції ендотелію, азотовидільної функції нирок та рівня гемоглобіну наведені в табл. 2. У пацієнтів з ЧСС ≥ 73 за 1 хв рівень НТЗ виявився статистично значущо нижчим; пацієнти із САТ менше 110 мм рт. ст. мали нижчий рівень НТЗ та сироваткового заліза. При ШКФ менше 64 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) нижчими були рівні НТЗ, сироваткового заліза, в той час як рівень гемоглобіну менше 144 г/л (медіана) асоціювався зі статистично значущо нижчим значенням усіх трьох згаданих вище показників. Різниці значень залежно від ФВЛШ, ПЗВД ПА та віку не виявлено.

Рівень феритину виявився статистично значущо вищим лише в групі пацієнтів з кращою м'язовою витривалістю, в той час як НТЗ та рівень сироваткового заліза були статистично значущо вищими в пацієнтів з більшою дистанцією 6-хвилинної ходьби, кращою витривалістю м'язів стегна, більшим індексом фізичної активності та меншою (кращою) кількістю балів якості життя за Міннесотською шкалою (табл. 3).

Виявлено статистично значущу пряму кореляцію вмісту феритину з рівнями сироваткового

заліза (r=0,333; P=0,00008), гемоглобіну (r=0,351; P=0,00003) та індексом маси тіла (r=0,238; P=0,0055). З іншими клінічними і гемодинамічними параметрами, а також з показниками якості життя і рівня фізичної активності феритин не виявляє статистично значущих зв'язків.

На відміну від рівня феритину в плазмі, для НТЗ, поряд із показниками обміну заліза, зареєстровано цілу низку статистично значущих кореляційних зв'язків з багатьма ключовими параметрами стану пацієнтів, отриманими в результаті інструментального й лабораторного обстеження. Рівень НТЗ прямо корелював з рівнями сироваткового заліза (r=0,891; P<0,001), гемоглобіну (r=0,406; P<0,001), витривалістю м'язів нижньої кінцівки (r=0,344; P=0,004), дистанцією 6-хвилинної ходьби (r=0,313; P<0,001), індексом фізичної активності (r=0,198; P=0,02), та обернено – з кількістю балів порушення якості життя за MLHFQ (r=-0,275; P=0,001).

## Обговорення

Виконане нами дослідження підтвердило той факт, що, на відміну від анемії, залізодефіцитний стан притаманний більшості пацієнтів [10, 20] з ХСН та зниженою ФВЛШ.

Таблиця 2

Показники обміну заліза в пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від віку хворих, стану вазодилатаційної функції ендотелію, азотовидільної функції нирок і рівня гемоглобіну, медіана (нижній; верхній кuartилі)

Групи пацієнтів	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л
Вік ≥ 63 роки (n=68)	120 (12,8; 805)	19 (2; 66,5)	13 (2; 54)
Вік < 63 роки (n=66)	121 (6; 817)	20 (2; 48)	15 (2; 37,6)
ЧСС ≥ 73 за 1 хв (n=68)	119 (10; 805)	18 (2; 39,6)	13 (2; 25)
ЧСС < 73 за 1 хв (n=66)	122 (6; 817)	23 (2; 66,5)*	15 (2; 54)
САТ ≥ 110 мм рт. ст. (n=96)	135 (5,9; 820)	24 (2; 66,5)	15 (2; 54)
САТ < 110 мм рт. ст. (n=38)	96 (13; 805)	14 (2; 42)*	11 (2; 23)*
ФВЛШ ≥ 28 % (n=67)	135 (13; 817)	23 (2; 65)	15 (2; 54)
ФВЛШ < 28 % (n=67)	115 (6; 805)	18 (2; 66,5)	13 (2; 37,6)
ШКФ ≥ 64 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> ) (n=71)	138 (6; 817)	24 (2; 66,5)	16 (2; 54)
ШКФ < 64 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> ) (n=63)	113 (10; 805)	16 (2; 39,7)**	11 (2; 25)**
ПЗВД ПА ≥ 5,17 % (n=67)	118 (6; 817)	19 (2; 48)	14 (2; 37,6)
ПЗВД ПА < 5,17 % (n=67)	130 (10; 805)	20 (2; 66,5)	13 (2; 54)
Гемоглобін ≥ 144 г/л (n=68)	139 (32; 817)	24 (8; 66,5)	16 (5; 35,8)
Гемоглобін < 144 г/л (n=66)	94 (6; 805)**	15 (2; 65)**	11 (2; 54)**

**Примітка.** Статистично значуща різниця показників між групами порівняння: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,001$ . ЧСС – частота скорочень серця; САТ – систолічний артеріальний тиск; ПЗВД ПА – потокозалежна вазодилатація плечової артерії.

Таблиця 3

Показники обміну заліза в пацієнтів з ХСН і зниженою ФВЛШ залежно від показників їх функціонального стану та якості життя, медіана (нижній; верхній кuartилі)

Групи пацієнтів	Феритин, нг/мл	НТЗ, %	Залізо сироватки, ммоль/л
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м ≥ 360 (n=70)	130 (5,9; 817)	24 (2; 66,5)	15,7 (2; 54)
Дистанція 6-хвилинної ходьби, м < 360 (n=64)	114 (10; 805)	17 (2; 39,7)**	11,4 (2; 30)**
Витривалість 3-голового м'яза стегна, кількість розгинань ≥ 27 (n=68)	137 (6; 817)	24 (2; 66,5)	16 (2; 54)
Витривалість 4-голового м'яза стегна, кількість розгинань < 27 (n=66)	95 (10; 805)*	16 (2; 38,7)**	11 (2; 30)**
Індекс фізичної активності ≥ 19 балів (n=67)	130 (6; 817)	22 (3; 66,5)	16 (3; 37,6)
Індекс фізичної активності < 19 балів (n=67)	115 (13; 805)	17 (2; 65)**	11 (2; 54)**
Кількість балів за MLHFQ ≥ 52 (n=68)	114 (6; 805)	17 (2; 65)	11 (2; 54)
Кількість балів за MLHFQ < 52 (n=66)	130 (10; 817)	24 (7; 66,5)**	16 (6; 37,6)**

**Примітка.** Статистично значуща різниця показників між групами порівняння: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ .

Привертає увагу те, що як нижчим рівням НТЗ, так і нижчому вмісту заліза у сироватці крові відповідає тяжчий клінічний стан пацієнтів за ФК за NYHA, їх гірші фізичні можливості (дистанція 6-хвилинної ходьби, м'язова витривалість, індекс фізичної активності) та гірший стан якості життя. При цьому НТЗ продемонструвало низку кореляційних зв'язків з відповідними показниками, що відображають клініко-функціональний стан пацієнтів. Водночас рівень феритину плазми, окрім рівня гемоглобіну, мав зв'язок лише з одним з досліджуваних показників (м'язова витривалість). Поясненням цього може слугувати той факт, що серед 83 пацієнтів з виявленим ЗД 24 (30 %) мали нормальний (>100 нг/мл) рівень цього маркера, тобто належали до категорії осіб зі згаданою вище «функціональною» нестачею заліза, зумов-

леною блокадою вивільнення останнього з депо [14]. Тому вбачається, що саме показники НТЗ та заліза сироватки, що відображають функціональний пул заліза в організмі, тісно пов'язані з тими клінічними характеристиками пацієнтів, які відображають їх функціональні можливості. З огляду на це, саме НТЗ і, можливо, загальний вміст заліза в сироватці вбачаються, на відміну від рівня феритину, тими біомаркерами, на які варто в першу чергу орієнтуватися при прийнятті клінічного рішення щодо корекції ЗД за допомогою внутрішньовенних препаратів заліза [24] у пацієнтів з ХСН без анемії.

У нашому дослідженні пацієнти з ХСН та супутнім ЦД мали статистично значущо вищі рівні феритину в плазмі крові за відсутності різниці з особами без ЦД за іншими показниками

(НТЗ, залізо сироватки). У цьому сенсі варто згадати дослідження, в яких встановлена роль накопичення заліза як фактора ризику розвитку ЦД [15, 19], а також продемонстровано більш високі рівні феритину в пацієнтів з переддіабетичним станом та ЦД порівняно з пацієнтами групи контролю [22]. Виявлені нами статистично значущо нижчі рівні феритину в жінок потребують подальшого уточнення та інтерпретації.

Відсутність зв'язку параметрів обміну заліза зі ступенем вираження систолічної дисфункції лівого шлуночка (величиною ФВЛШ), етіологією ХСН, наявністю фібриляції передсердь та перенесеним інфарктом міокарда можуть свідчити на користь пріоритетної ролі системних патофізіологічних механізмів у формуванні ЗД у пацієнтів з ХСН.

## Висновки

1. У гемодинамічно стабільних пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залізодефіцит спостерігається у 61 % випадків.

2. Рівень феритину в плазмі крові статистично значущо нижчий у жінок, пацієнтів з анемією та гіршою м'язовою витривалістю.

3. Насичення трансферину залізом та рівень заліза в сироватці крові нижчі у пацієнтів III–IV функціонального класу за NYHA, з анемією, нирковою дисфункцією, гіршими показниками толерантності до навантаження (дистанція 6-хвилинної ходьби, м'язова витривалість, індекс фізичної активності) та з гіршою якістю життя.

4. На відміну від рівня феритину в плазмі крові, який корелює лише з рівнем гемоглобіну та показниками обміну заліза, насичення трансферину залізом має зв'язок не тільки із зазначеними параметрами, а й з індексом фізичної активності, дистанцією 6-хвилинної ходьби, витривалістю чотириохвального м'яза стегна (прямий зв'язок) та зі ступенем зниження якості життя за анкету MLHFQ (обернений зв'язок).

5. У пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка показники обміну заліза не залежать від її ступеня (тобто від фракції викиду лівого шлуночка), віку, етіології хронічної серцевої недостатності, наявності фібриляції передсердь, перенесеного інфаркту міокарда та хронічного обструктивного захворювання легень.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – Л.В.; формування бази даних, статистичне опрацювання даних, написання статті – В.Г.; координація клінічного дослідження, аналіз бази даних – А.Л.; імуноферментний аналіз біомаркерів – Т.Г.; визначення вмісту цитруліну в плазмі крові та його клінічна інтерпретація – Л.М.*

## Література

1. Воронков Л.Г. Анемия у пациентов с ХСН: как оценивать и лечить? // Серцева недостатність. – 2015. – № 2. – С. 5–12.
2. Воронков Л.Г., Парашенюк Л.П., Яновський Г.В. та ін. Предиктори якості життя у хворих з хронічною серцевою недостатністю III функціонального класу за NYHA // Серце і судини. – 2009. – № 1. – С. 81–85.
3. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. – К.: Геотар-мед, 2003. – 143 с.
4. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медисфера, 2002. – 305 с.
5. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності / За ред. Л.Г. Воронкова та ін. – К., 2017.
6. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В.М. Коваленка та ін. – К., 2015.
7. Anker S.D., von Haehling S. Anaemia in chronic heart failure. – 1st ed. – Bremen: UNI-MED, 2009.
8. Arezes J., Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches // Intern. J. Laboratory Hematology. – Vol. 37. – 2015. – P. 92–98.
9. Chua A., Graham R., Trinder D., Olynyk J. The regulation of cellular iron metabolism // Crit. Rev. Clin. Lab. Sci. – 2007. – Vol. 44. – P. 413–459.
10. Fitzsimons S., Doughty R.N. Iron deficiency in patients with heart failure // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 1. – P. 58–64. DOI: 10.1093/ehjcvp/pvu016
11. Hlatky M.A., Boineau R.E., Higginbotham M.B. A brief self-administrated questionnaire to determine functional capacity (The Duke Activity Status Index) // Am. J. Cardiol. – 1989. – Vol. 64. – P. 651–654.
12. Jankovska E., Rozentryt P., Witkowska A. et al. Iron deficiency: an ominous sigh in patients with systolic chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31. – P. 1872–1880. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq158
13. Jankovska E., von Haeling S., Anker S. et al. Iron deficiency and heart failure: diagnostic dilemmas and therapeutic perspectives // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 816–826. DOI 10.1093/eurheartj/ehs224
14. Jankowska E., Malyszko J., Ardehali H. et al. Iron status in patients with chronic heart failure // Eur. Heart J. – 2013. – Vol. 34. – P. 827–834. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs37
15. Jiang F., Sun Z., Tang Y. et al. Hepcidin expression and iron parameters change in type 2 diabetic patients // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2011. – Vol. 93. – P. 43–48.
16. Kalra P., Bolger A., Francis D. et al. Effect of anemia on exercise tolerance in chronic heart failure in men // Am. J. Cardiol. – 2003. – Vol. 91. – P. 888–891.
17. Klip I.T., Comin-Colet J., Voors A.A. et al. Iron deficiency in chronic heart failure: an international pooled analysis // Am. Heart J. – 2013. – Vol. 165. – P. 575–582 e3. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.01.017

18. Levey A.S., Stevens L.A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150. – P. 604–612.
19. Martinelli N., Traglia Y., Campostrini N. et al. Increased serum hepcidin levels in subjects with the metabolic syndrome: a population study // *PLoS One.* – 2012. – 7. – P. e48–250.
20. Okonko D., Mandal A., Missouri C., Poole-Wilson P. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure: prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 58. – P. 1241–1251.
21. Rector T.S., Kubo S.H., Cohn J.N. Patients self-assessment of their congestive heart failure. Part 2: Content, reliability and validity of a new measure, the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire // *Heart Failure.* – 1987. – Vol. 3. – P. 198–207.
22. Vela D., Leshoski J., Vela Z. et al. Insulin treatment corrects hepcidin but not YKL-40 levels in persons with type 2 diabetes mellitus matched by body mass index, waist-to-height ratio, C-reactive protein and Creatinine // *BMC Endocrine disorders.* – 2017. DOI 10.1186/s12902-017-0204-4
23. WHO. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. Geneva, World Health Organization, 2011 (WHO/NMH/NHD/MNM/11.1). ([http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_ru.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_ru.pdf))
24. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. – 2016. DOI: 10.1002/ejhf.592

Надійшла 9.07.2018 р.

### Показатели обмена железа у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от их основных демографических и клинико-инструментальных характеристик

Л.Г. Воронков, В.В. Горбачева, А.В. Ляшенко, Т.И. Гавриленко, Л.С. Мхитарян

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

**Цель работы** – изучить показатели обмена железа у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) в зависимости от основных клинических характеристик пациентов, полученных в процессе инструментального обследования.

**Материалы и методы.** Обследовано 134 стабильных пациента с ХСН (113 (84,3 %) мужчин, 21 (15,7 %) женщина) в возрасте 18–75 лет, II–IV функционального класса (ФК) по NYHA, с ФВ ЛЖ < 40 %, которые наблюдались на базе отдела сердечной недостаточности ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с 13 января 2016 г. по 28 февраля 2018 г. Пациентов включали в исследование в фазу клинической компенсации. Качество жизни оценивали по Миннесотской шкале (MLHFQ), физическую активность рассчитывали по индексу Университета Дюка, функциональный статус – путем оценки теста с 6-минутной ходьбой и стандартизированным тестом с разгибанием нижней конечности.

**Результаты.** Феномен железодефицита отмечен у 83 (62 %) пациентов. Не выявлено статистически значимых различий для показателей обмена железа в зависимости от этиологии ХСН и большинства коморбидных состояний. Наличие анемии ассоциировалось с более низкими уровнями ферритина, насыщения трансферрина железом (НТЗ) и сывороточного железа, а наличие почечной дисфункции – с двумя последними. Пациенты III–IV ФК по NYHA имели статистически значимо более низкие уровни НТЗ и сывороточного железа. Уровень ферритина был статистически значимо выше только в группе пациентов с лучшей мышечной выносливостью, в то время как НТЗ и уровень сывороточного железа были статистически значимо выше у пациентов с большей дистанцией 6-минутной ходьбы, лучшей выносливостью мышц бедра, большим индексом физической активности и меньшим количеством баллов качества жизни по Миннесотской шкале. Показана статистически значимая прямая корреляция содержания ферритина с уровнем сывороточного железа и гемоглобина. Уровень НТЗ прямо коррелировал с уровнем сывороточного железа, гемоглобина, выносливостью мышц нижней конечности, дистанцией 6-минутной ходьбы, индексом физической активности и обратно – с количеством баллов нарушения качества жизни по MLHFQ.

**Выводы.** Железодефицитное состояние наблюдается у 62 % пациентов с ХСН и сниженной ФВ ЛЖ. Уровень ферритина плазмы крови ниже у пациентов с анемией и с худшей мышечной выносливостью. НТЗ и уровень железа в сыворотке крови ниже у пациентов III–IV ФК по NYHA, с анемией, нарушением функции почек, худшими показателями толерантности к нагрузке и худшим качеством жизни. Установлена корреляционная связь уровня ферритина и НТЗ с уровнем гемоглобина и железа плазмы крови, а НТЗ дополнительно – с индексом физической активности, дистанцией 6-минутной ходьбы, выносливостью четырехглавой мышцы бедра и со степенью снижения качества жизни по анкете MLHFQ.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, железодефицит, железо, ферритин, насыщение трансферрина железом.

## Iron metabolism parameters in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on basic demographic, clinical and instrumental characteristics

L.G. Voronkov, V.V. Gorbachova, A.V. Liashenko, T.I. Gavrilenko, L.S. Mkhitarian

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

**The aim** – to study the iron metabolism parameters in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (rLVEF) depending on main clinical characteristics of patients obtained during the instrumental study.

**Material and methods.** During period from January 2016 till February 2018, 134 stable patients with CHF (113 (84.3 %) of men and 21 (15.7 %) of women), 18–75 years old, NYHA class II–IV, with left ventricular ejection fraction < 40 % were screened. Patients were included at a clinical compensation phase. Quality of life was assessed by the Minnesota living with heart failure questionnaire (MLHFQ), physical activity was estimated by the Duke University index, functional status – by assessing the 6-minute walking test (6MWT) and a standardized lower limb extension test.

**Results and discussion.** Iron deficiency was found in 83 (62 %) of 134 patients with CHF and rLVEF. There were no significant differences of iron metabolism in regard to CHF etiology and most co-morbidities. The presence of anemia was associated with lower ferritin, transferrin saturation (TSAT) and serum iron levels, and the presence of renal dysfunction – with the latter two. Patients in NYHA III–IV class had significantly lower TSAT and serum iron levels. The ferritin level was significantly higher only in group of patients with better muscular endurance, while TSAT and serum iron levels were also significantly higher in patients with greater 6-minutes walking distance, better hip muscles endurance, greater physical activity index and fewer scores by the Minnesota quality of life scale. Ferritin has shown a significant correlation with serum iron levels and hemoglobin. TSAT level correlated with a serum iron level, hemoglobin, limb muscles endurance, 6-minute walking test result, physical activity index and MLHFQ score.

**Conclusions.** Iron deficiency has been revealed in 62 % of patients with CHF and rLVEF. The plasma ferritin level is lower in patients with anemia and with worse muscle endurance. TSAT and serum iron levels are lower in patients with NYHA III–IV class, anemia, renal dysfunction, worse physical tolerance indicators and poorer quality of life. Both ferritin and TSAT demonstrate a relation to hemoglobin and iron plasma level, additionally TSAT – with physical activity index, 6-minutes walking test distance (6MWT), quadriceps femoris muscle endurance and MLHFQ quality of life.

**Key words:** heart failure, iron deficiency, iron, ferritin, transferrin saturation.

# Клінічні характеристики пацієнтів з артеріальною гіпертензією, симптомами серцевої недостатності та збереженою фракцією викиду залежно від величини $E/e'$ у спокої і при фізичному навантаженні

К.М. Амосова<sup>1</sup>, О.В. Василенко<sup>1</sup>, К.П. Лазарева<sup>1</sup>, Н.В. Шишкіна<sup>1</sup>, Ю.О. Сиченко<sup>2</sup>, І.І. Горда<sup>2</sup>, А.В. Саблін<sup>2</sup>, Н.В. Мельніченко<sup>2</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, А.Б. Безродний<sup>1</sup>, К.І. Черняєва<sup>1</sup>, І.І. Бурлаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ

<sup>2</sup> Олександрівська клінічна лікарня міста Києва

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка, серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду, діастолічна дисфункція лівого шлуночка, проба з дозованим фізичним навантаженням*

Поширення серцевої недостатності (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), як мінімум, не поступається такому для СН зі зниженою ФВ ЛШ [1] при настільки ж несприятливому прогнозі [1]. За останні 20 років завдяки впровадженню нових ефективних методів лікування суттєво покращилася виживаність хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ на відміну від пацієнтів із СН зі збереженою ФВ (СНзФВ).

Незадовільні результати всіх клінічних досліджень у таких хворих обумовлені як відсутністю до недавнього часу чітких критеріїв неінвазивної діагностики, що змушувало до постановки цього діагнозу методом заперечення [7, 10], так і множинністю патофізіологічних механізмів СН та відповідно, гетерогенністю її фенотипів [6, 9, 11].

Сучасний алгоритм діагностики СНзФВ Європейського товариства кардіологів (ЄТК), опублікований у 2016 р., передбачає підвищення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) понад 125 пг/мл і наявність мінімум одного з трьох критеріїв: двох структурних

(гіпертрофія ЛШ та дилатація лівого передсердя (ЛП)) і функціонального – швидкостей руху септальної ( $e'_{\text{септ}}$ ) та латеральної ( $e'_{\text{лат}}$ ) ділянок фіброзного кільця мітрального клапана в діастолу, а також середньої від них ( $e'$ ), та величини показника  $E/e' > 13$  за даними тканинної доплерографії [24].

Слід відзначити емпіричний характер вибору рівня біохімічного маркера, значно нижчого, ніж у попередніх рекомендаціях (W.J. Paulus, 2007) та критеріях, використаних багатьма експертами (TOPCAT, 1-Preserve та інші), що знижує його специфічність [4, 8, 10]. Сумніви викликає й те, що функціональні критерії відображають діастолічне розслаблення і рівень тиску в ЛП у спокої, що не дозволяє діагностувати початкову СН, коли у спокої кінцеводіастолічний тиск (КДТ) у ЛШ та тиск у ЛП – нормальні, але збільшуються при фізичному навантаженні (ФН). Дослідники, що проводили стрес-тест з інвазивним вимірюванням КДТ ЛШ та/або тиску заклинювання легеневих капілярів, встановили такий феномен приблизно в половини хворих із симптомами та

Василенко Ольга Володимирівна,  
аспірант кафедри внутрішньої медицини № 2  
E-mail: [ola.vasylenko@gmail.com](mailto:ola.vasylenko@gmail.com)

© К.М. Амосова, О.В. Василенко, К.П. Лазарева, Н.В. Шишкіна, Ю.О. Сиченко, І.І. Горда, А.В. Саблін, Н.В. Мельніченко, Ю.В. Руденко, А.Б. Безродний, К.І. Черняєва, І.І. Бурлаченко, 2018

ознаками СНзФВ ЛШ і незмінним тиском наповнення ЛШ у спокої й нормальним рівнем NT-proBNP [1, 5, 16, 17]. М. Obokata та співавтори дійшли висновку, що чутливість критеріїв ЄТК 2016 р. [24] становить лише 60 %, при специфічності 75 %, у той час як приєднання до них одного показника діастолічної функції –  $E/e' > 14$  при ФН – підвищувало чутливість до 90 % при незначному зниженні специфічності (71 %) [17].

Хворих із симптомами й ознаками СНзФВ та погіршенням діастолічного наповнення з  $E/e' > 14$  тільки при ФН S.J. Shah та співавтори запропонували виділити в окремий фенотип СН, на відміну від фенотипів з підвищенням тиску наповнення ЛШ у спокої та вираженою легеневою гіпертензією і правошлуночковою недостатністю [27]. Однак порівняльну характеристику фенотипів за клінічним профілем хворих, характером та тяжкістю структурних і функціональних змін серця, рівнем NT-proBNP та відповідністю сучасним (2016) критеріям діагнозу СНзФВ ЛШ у хворих із симптомами та ознаками СН, залежно від оцінки наявності й ступеня порушення діастолічного наповнення ЛШ у спокої при ФН, за даними доплер-ехокардіографії не проводили.

Мета роботи – порівняти й оцінити структурно-функціональні зміни серця і зміни показників пульсової хвилі у зіставленні з клінічним профілем і функціональним станом пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпертрофією лівого шлуночка, збереженою фракцією викиду, клінічними симптомами й ознаками серцевої недостатності, залежно від величини  $E/e'$  у спокої та після проби з дозованим фізичним навантаженням.

## Матеріал і методи

До проспективного дослідження послідовно залучено 103 хворих віком від 43 до 85 років (середній вік  $(65,4 \pm 10,8)$  року), госпіталізованих у інфарктні відділення та відділення реабілітації Олександрівської клінічної лікарні м. Києва із січня 2015 р. до квітня 2017 р. Критеріями залучення в дослідження були: наявність клінічних симптомів і ознак СН [31], ФВ ЛШ  $\geq 50$  % та ознаки діастолічної дисфункції (ДД) ЛШ за даними ехокардіографії. До критеріїв незалучення належали вік понад 85 років, резистентна артеріальна гіпертензія (АГ), тахісistolічний варіант фібриляції передсердь (ФП), атривентрикулярна блокада II–III ступеня, органічні ураження клапанів серця, інфаркту міокарда (ІМ) або пору-

шення мозкового кровообігу впродовж останніх 6 міс, посттромбоемболічна легенева гіпертензія та інші вияви венозного тромбоемболізму, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) III–IV стадії за GOLD, хронічна анемія з рівнем гемоглобіну  $< 80$  г/л, тяжкі захворювання нирок за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/(хв  $\cdot$   $1,73$  м<sup>2</sup>).

У перший день госпіталізації хворим було проведено клінічне обстеження, стандартні загальноклінічні та біохімічні дослідження крові, визначення рівня NT-proBNP імуноферментним методом. СН встановлювали за алгоритмом ЄТК (2016) [24]. За класифікацією NYHA I функціональний клас (ФК) СН не визначався у жодного пацієнта, II ФК встановлено у 56 (54,3 %) пацієнтів, III ФК – у 47 (45,6 %) пацієнтів. ФП була наявна у 31 (30,1 %) хворого. АГ виявили у 100 (97,0 %) осіб, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу – у 37 (35,9 %).

Ішемічну хворобу серця (ІХС) встановлювали за даними медичної документації, у разі наявності гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій за даними ангіографії, ІМ, аортокоронарного шунтування, стентування коронарних артерій в анамнезі та у 36 (34,9 %) хворих – за результатами тесту з дозованим фізичним навантаженням (ДФН).

Хронічну хворобу нирок (ХХН) зі ШКФ за формулою СКД-ЕРІ [13] менше  $60$  мл/(хв  $\cdot$   $1,73$  м<sup>2</sup>) виявили у 26 (25,2 %) хворих. У 29 (28,1 %) пацієнтів за даними визначення функції зовнішнього дихання встановлено діагноз ХОЗЛ [32]. За величиною індексу маси тіла  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup> у 47 (45,6 %) хворих діагностували ожиріння.

На момент залучення в дослідження петльові діуретики були призначені 59 (57,2 %) хворим,  $\beta$ -адреноблокатори – 97 (94,1 %), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – 77 (74,7 %), блокатори рецепторів ангіотензину II – 23 (22,3 %), блокатори кальцієвих каналів – 33 (32,0 %) пацієнтам. Усі хворі були гемодинамічно стабільні. Призначене їм раніше лікування не змінювалося не менш ніж 2 тижні.

У перший день госпіталізації всім пацієнтам проведено трансторакальну ехокардіографію на апараті Aloka ProSound F 75 (Aloka, Японія) з визначенням стандартних показників та оцінюванням діастолічної функції ЛШ за показниками  $E/e'$ , швидкостей діастолічного руху септальної та латеральної ділянок фіброзного кільця

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від величини  $E/e'$  у стані спокою та після проби з дозованим фізичним навантаженням

Показник	Група I (n=64)	Група II (n=24)	Група III (n=15)
Вік, років	66,0±15,2	63,4±11,3	67,0±9,4
Вік > 70 років	23 (35,9 %)	7 (29,1 %)	5 (33,3 %)
Чоловіки	32 (50 %)	16 (66,6 %)	9 (60 %)
Жінки	32 (50 %)	8 (33,3 %)	6 (40 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м <sup>2</sup>	30,3±5,1	31,1±5,5	28,6±3,4
ФК СН за NYHA			
II	23 (35,9 %)	8 (75 %)**	15 (100 %)**°
III	41 (64,0 %)	6 (25 %)**	0**°
ІМ в анамнезі	22 (34,3 %)	9 (37,5 %)	5 (33,3 %)
ІМ із зубцем Q	12 (18,7 %)	7 (29,1 %)	5 (33,2 %)
CAT, мм рт. ст.	147,4±11,6	140,1±10,5	130,3±8,8*
ФП	29 (45,3 %)	2 (8,3 %)**	0**
Прийом петльових діуретиків	52 (81,2 %)	6 (25 %)**	1 (6,6 %)**°
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	67,9±16,1	80,9±18,0*	72,7±13,7
ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	16 (25 %)	3 (12,5 %)*	2 (12,3 %)*
ЦД 2-го типу	21 (32,8 %)	12 (50 %)*	4 (26,6 %)°
ХОЗЛ	19 (29,6 %)	4 (16,6 %)*	6 (40 %)**°
Анемія	15 (23,4 %)	0*	1 (6,6 %)**

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи I: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи II: °  $P < 0,05$ ; °°  $P < 0,01$ .

мітрального клапана, методом тканинної доплерографії відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з візуалізації серцево-судинної системи Американського товариства фахівців з ехокардіографії з визначення діастолічної функції ЛШ [19, 24].

Усім хворим під час госпіталізації проводили аналіз пульсової хвилі за даними апplanationної тонометрії за допомогою системи Sphygmo-CorPx (AtCorMedical, Австралія), за стандартних умов з визначенням таких показників: центральний систолічний (CAT), діастолічний та пульсовий (ПАТ) артеріальний тиск, індекс аугментації, розрахований на частоту серцевих скорочень 75 за 1 хв ( $AIx75$ ), тиск аугментації (AP), швидкість поширення пульсової хвилі (ШППХ).

Хворі були розподілені на групи залежно від величини показника  $E/e'$ . До групи I віднесли пацієнтів з  $E/e' > 13$  у стані спокою. Для розподілу пацієнтів з величиною  $E/e'$  у спокої від 9 до 13, тобто в межах так званої «сірої зони», нами проведено тест з ДФН з повторним визначенням  $E/e'$  після досягнення пацієнтом субмаксимальної частоти серцевих скорочень (ЧСС) або припинення тесту з інших причин [9]. За його результатами хворих з величиною  $E/e'$  після ФН 13 і більше розподілили до групи II, тих, у кого цей показник залишився менше 13, – до групи III.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу SPSS 22.0. Статистичну значущість відмінностей показників середніх величин у групах порівняння оцінювали з використанням непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних використовували критерій  $\chi^2$ .

## Результати

За результатами обстеження до групи I розподілили 64 (62,1 %) пацієнтів, групи II – 24 (23,3 %), групи III – 15 (14,5 %). Клінічну характеристику хворих трьох груп наведено в табл. 1. Групи були зіставні за віком, співвідношенням статей, частотою ІМ в анамнезі та середнім рівнем CAT (усі  $P > 0,05$ ). При зіставленні частоти коморбідних станів у пацієнтів групи I, порівняно з такими груп II і III, частіше реєстрували ФП, ХХН і анемію (усі  $P < 0,01$ ). Частота ЦД 2-го типу була найбільшою в групі II, а ХОЗЛ – в групі III, порівняно з двома іншими групами (усі  $P < 0,05$ ). Тяжкість клінічних ознак СН за критеріями NYHA була найбільшою в пацієнтів групи I, меншою – групи II і найменшою – III (усі  $P < 0,01$ ; див. табл. 1).

Проба з ДФН у пацієнтів груп II і III була припинена внаслідок ішемії відповідно в 1 (4,1 %) і 2



(13,3 %) випадках ( $P>0,05$ ), унаслідок задишки, слабкості й втоми – у 12 (50 %) і 2 (13,3 %) ( $P<0,01$ ), досягнення субмаксимальної ЧСС – у 12 (50 %) і 11 (73,3 %) випадках відповідно ( $P>0,05$ ).

Дані щодо середньої величини дистанції шестихвилинної ходьби в пацієнтів трьох груп наведено на рис. 1. У пацієнтів групи I вона була значно меншою, ніж у групах II і III (відповідно  $(340,9\pm66,9)$ ,  $(488,3\pm67,0)$  і  $(519,3\pm55,2)$  м;  $P<0,01$ ), за відсутності відмінностей між групами II і III ( $P>0,05$ ).

За даними проби з ДФН у пацієнтів групи II порівняно з такими групи III толерантність до ФН за часом і потужністю навантаження була гіршою: відповідно  $(7,2\pm1,7)$  і  $(8,6\pm1,9)$  хв ( $P<0,01$ ) та  $(50,0\pm19,9)$  і  $(68,3\pm22,0)$  Вт ( $P<0,01$ ) (рис. 2, 3).

За результатами аналізу величин показників структурно-функціонального стану ЛШ у пацієнтів усіх груп (табл. 2), від «найлегшої» (група III) до «найважчої» (група I), відзначено прогресивне збільшення КДІ (котрий, однак, залишився в

межах  $< 97$  мл/м<sup>2</sup>) і КСІ, ТЗС ЛШ, ІММЛШ (усі  $P<0,05$ ). Прогресивно збільшувався ІОЛП, як несприятливий структурний показник підвищеного тиску в ЛП, а також швидкості діастолічного руху септальної ( $e'_{\text{септ}}$ ) та латеральної ( $e'_{\text{лат}}$ ) частин фіброзного кільця мітрального клапана, як показники діастолічного розслаблення міокарда (усі  $P<0,01$ ).

ШТР не визначалася у 20 пацієнтів групи I (31,2 %), 10 (45,5 %) – групи II і 6 (40 %) – групи III ( $P>0,05$ ). При аналізі середніх величин ШТР у решти пацієнтів простежувалося їх статистично значуще прогресивне збільшення від групи III до I, як показник підвищеного систолічного тиску в ЛА, внаслідок його зростання в ЛП у результаті ДД ЛШ ( $P<0,01$ ).

ДД ЛШ була наявна у всіх пацієнтів групи I. Унаслідок неможливості оцінки ШТР, значна частина пацієнтів групи II – 7 (31,8 %) і III – 13 (86,6 %) підпадали в категорію тих, у яких за цим алгоритмом визначення ДД було неможливим. Тому ідентифікація її наявності у 15 (68,8 %) пацієнтів групи II і 1 (6,6 %) пацієнта групи III, за відсутності ще в одного пацієнта цієї групи, не мала клінічного значення. При порівнянні середніх величин рівня NT-proBNP у трьох групах виявлене його прогресивне збільшення від  $(134,3\pm53,3)$  пг/мл<sup>2</sup> у пацієнтів групи III до  $(422,8\pm93,8)$  пг/мл<sup>2</sup> і  $(1057,3\pm746,0)$  пг/мл<sup>2</sup> у хворих груп II і I (усі  $P<0,01$ ).

Частка пацієнтів з наявністю критеріїв діагнозу СНзФВ ЛШ за алгоритмом ЄТК 2016 р. у трьох групах наведена в табл. 3.

Результати оцінки показників пульсової хвилі за даними апланаційної тонометрії наведено в табл. 4. За відсутності відмінностей брахіального САТ і ПАТ, у пацієнтів групи I відзначено підви-

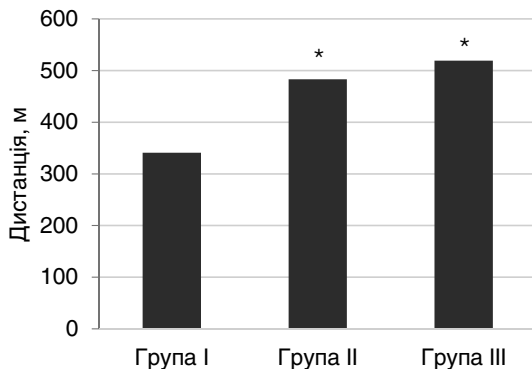


Рис. 1. Результати тесту з шестихвилинною ходьбою у групах хворих залежно від величини показника  $E/e'$ . \*  $P<0,01$  порівняно з групою I.

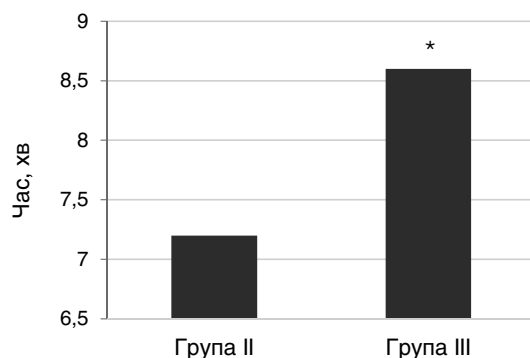


Рис. 2. Тривалість проби з дозованим фізичним навантаженням у групах хворих залежно від величини показника  $E/e'$ . \*  $P<0,01$  порівняно з групою II.

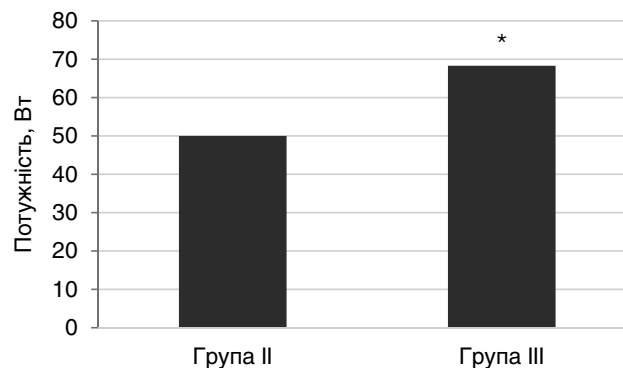


Рис. 3. Потужність виконаного навантаження під час проби з дозованим фізичним навантаженням у групах хворих залежно від величини показника  $E/e'$ . \*  $P<0,01$  порівняно з групою II.

Таблиця 2

Ехокардіографічні й доплер-ехокардіографічні показники структурно-функціонального стану серця і частота їхніх відхилень у пацієнтів залежно від величини  $E/e'$  у стані спокою та після проби з дозованим фізичним навантаженням

Показник	Група I (n=64)	Група II (n=24)	Група III (n=15)
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	79,6±10,3	70,1±5,3**	60,4±7,8***
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	32,5±7,6	29,1±3,9	24,7±8,9*°
ТЗС ЛШ, см	1,3±0,1	1,2±0,1*	1,1±0,1***°
ВТС ЛШ	0,40±0,03	0,42±0,08*	0,44±0,05**
ФВ ЛШ, %	53,0±0,1	55,9±5,3	60,0±3,8*
ЮЛП, мл/м <sup>2</sup>	45,7±7,4	38,7±1,0**	35,3±1,2***°
ЮЛП > 34 мл/м <sup>2</sup>	64 (100 %)	24 (100 %)	14 (93,3 %)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	153,3±29,9	138,7±13,7**	128,0±35,1***°
Систолічний тиск у ЛА, мм рт. ст.	47,3±14,3	34,7±4,9**	27,8±4,6***°
Систолічний тиск у ЛА > 35 мм рт. ст.	52 (81,2 %)	4 (16,6)**	0***°
Діаметр ПШ, см	3,20±0,41	2,71±0,28*	2,58±0,17***°
ШТР, м/с	3,87±0,70	3,08±0,10**	2,7±0,2***°
ШТР > 2,8 м/с	44 (68,7 %)	7 (29,1 %)*	1 (6,6 %)**°
$E/e'$ у спокої	16,1±1,8	11,82±0,92**	10,04±0,86**
$E/e'$ після ФН	–	14,63±0,75	11,58±1,58°°
$e'_{\text{септ}}$ , см/с	4,0±0,2	5,56±0,80**	7,09±0,20***°°
$e'_{\text{лат}}$ , см/с	4,8±0,8	6,8±1,2**	9,20±0,59***°°
Середнє $e'$ , см/с	4,4±0,6	6,18±1,00*	8,14±0,90***°
Середнє $e' < 9$ см/с	64 (100 %)	20 (83,3 %)*	10 (66,6 %)*

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи I: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи II: °  $P < 0,05$ ; °°  $P < 0,01$ . КДІ – кінцеводіастолічний індекс; КСІ – кінцевосистолічний індекс; ТЗС – товщина задньої стінки; ВТС ЛШ – відносна товщина стінки; ЮЛП – індекс об'єму лівого передсердя; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ЛА – легенева артерія; ПШ – правий шлуночок; ШТР – швидкість трикуспідальної регургітації.

Таблиця 3

Частота виявлення критеріїв діагнозу СН зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка за алгоритмом ЄТК 2016 р. у пацієнтів залежно від величини  $E/e'$  у стані спокою та після проби з дозованим фізичним навантаженням

Показник	Група I (n=64)	Група II (n=24)	Група III (n=15)
Гіпертрофія ЛШ <sup>1</sup>	64 (100 %)	24 (100 %)	15 (100 %)
ЮЛП > 34 мл/м	64 (100 %)	24 (100 %)	14 (93,3 %)
$E/e' > 13$	64 (100 %)	0**	0**
Середнє $e' < 9$ см/с	64 (100 %)	20 (83,3 %)*	11 (73,3 %)*
NT-proBNP > 125 пг/мл	64 (100 %)	22 (91,6 %)*	6 (40 %)**°
NT-proBNP > 220 пг/мл <sup>2</sup>	64 (100 %)	12 (54,5 %)**	0***°
Діагноз СНзФВ ЛШ за алгоритмом ЄТК	64 (100 %)	22 (91,6 %)*	(40 %)**°

**Примітка.** <sup>1</sup> За ІММЛШ. <sup>2</sup> За рекомендаціями ЄТК 2007 р. [4]. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи I: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи II: °  $P < 0,01$ .

щення центрального САТ ( $P < 0,01$ ),  $Ax_{75}$  ( $P < 0,01$ ), ШППХ ( $P < 0,05$ ) порівняно з двома іншими групами, що супроводжувалося збільшенням АР порівняно з групою III ( $P < 0,01$ ). При цьому відмінностей щодо всіх показників між групами II і III не було ( $P > 0,05$ ).

## Обговорення

Унаслідок відсутності до недавнього часу загальноприйнятих критеріїв структурних і функ-

ціональних змін ЛШ і ЛП, котрі відображали би порушення діастолічного розслаблення, наповнення і міокардіального стресу (NT-proBNP) та дозволяли би стандартизувати діагноз СНзФВ ЛШ, до обґрунтованості висновків більшості ранніх досліджень, присвячених СНзФВ ЛШ, залишається чимало питань.

Така проблема особливо гостро постає в разі необхідності виділення й обґрунтування окремих клініко-патологічних фенотипів у популяції таких пацієнтів, яка є доволі гетероген-

Таблиця 4

Показники пульсової хвилі, ЧСС, центрального і брахіального артеріального тиску в пацієнтів залежно від величини  $E/e'$  у стані спокою та після проби з ДФН ( $M \pm SD$ )

Показник	Група I (n=64)	Група II (n=24)	Група III (n=15)
САТ, мм. рт. ст.			
Брахіальний	147,4 $\pm$ 11,6	140,1 $\pm$ 10,5	130,3 $\pm$ 8,8
Центральний	136,8 $\pm$ 11,2	126,7 $\pm$ 9,0**	122,54 $\pm$ 10,9**
ПАТ, мм. рт. ст.			
Брахіальний	61,4 $\pm$ 8,7	55,2 $\pm$ 7,1	57,5 $\pm$ 10,1
Центральний	56,1 $\pm$ 9,7	55,7 $\pm$ 18,9	48,8 $\pm$ 11,3
ЧСС за 1 хв	67,20 $\pm$ 5,55	70,10 $\pm$ 15,75	72,50 $\pm$ 4,68
$Alx_{75}$	36,80 $\pm$ 4,87	21,46 $\pm$ 4,37*	20,00 $\pm$ 5,57**
АР, мм рт. ст.	21,65 $\pm$ 5,92	17,47 $\pm$ 4,24	16,64 $\pm$ 3,06**
ШППХкф, м/с	13,70 $\pm$ 4,58	12,40 $\pm$ 1,21*	11,80 $\pm$ 2,58*

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи I: \*  $P < 0,05$ ; \*\*  $P < 0,01$ . ШППХкф – швидкість поширення пульсової хвилі каротидно-феморальна.

ною за різними патогенетичними механізмами розвитку СН, зокрема екстракардіальним, і коморбідними станами. Тому наше дослідження, яке враховує наявність у пацієнтів критеріїв СНзФВ ЛШ ЄТК 2016 р., є доволі цінним з наукової і практичної точки зору.

Водночас критерії ЄТК мають суттєві обмеження. Це відсутність достатньої верифікації за даними інвазивної оцінки тиску наповнення ЛШ або тиску в ЛП, у тому числі в умовах ФН і врахування діагностично значущих змін їх неінвазивних маркерів, зокрема  $E/e'$ , при ФН за відсутності таких у спокої. Як наслідок, алгоритм ЄТК не дозволяє достатньо надійно діагностувати початкову СНзФВ ЛШ, що і було показано в єдиному на сьогодні невеликому дослідженні М. Obokata та співавторів (2018) [17].

При обґрунтуванні розподілу наших пацієнтів на групи ми виходили із значущості ФН для декомпенсації порушення діастолічного наповнення ЛШ і достатньо високої чутливості й специфічності змін показника  $E/e'$  як у спокої, так і при навантаженні, для його оцінки. Останнє підтверджується результатами більшості досліджень [4, 7, 20, 22], хоча і не всіх [30]. Обґрунтованість такого підходу отримала нещодавно підтвердження в роботі М. Obokata та співавторів (2018) [15], в якій на підставі отриманих результатів зроблено висновок про доцільність у випадках незміненого  $E/e'$  у спокої доповнити алгоритм діагностики СНзФВ ЛШ ЄТК 2016 р. визначенням  $E/e'$  при проведенні стрес-тесту з ДФН і достатню надійність використання лише одного цього показника, який характеризує наповнення ЛШ, оскільки додаткове використання  $e'$  і ШТР не підвищувало діагностичну цінність.

Для оцінки внеску різних патофізіологічних механізмів і коморбідностей у клінічний профіль і структурно-функціональні зміни серця пацієнтів, залучених у дослідження, ми провели спробу верифікувати ДД за останніми рекомендаціями ASE/EACVI (2016) [19], об'єктивізувати порушення функціонального стану пацієнтів за допомогою проби з шестихвилинною ходьбою і ДФН та визначити стан артеріальної жорсткості й гемодинамічну значущість його підвищення за допомогою аналізу пульсової хвилі. У доступній літературі ми не знайшли подібних робіт.

Як показали результати проведеного аналізу, в пацієнтів групи I виявлено виражену СН зі значним обмеженням ФН за критеріями NYHA та даними проби з шестихвилинною ходьбою. В її основі була чітка ДД ЛШ у спокої за критеріями ASE/EACVI (2016) [19], котра супроводжувалася в 100 % випадків підвищенням КДТ ЛШ за даними  $E/e'$ , порушенням діастолічного розслаблення ( $e'$ ) та дилатацією ЛП, як ознакою стійкого та тривалого підвищення тиску в ньому. Окрім легеневої гіпертензії, за даними ШТР, яка відзначалася у 81,2 % хворих, що відповідає її частоті в таких хворих за даними інших авторів [20, 22], важливими патофізіологічними механізмами СН у пацієнтів цієї групи були: ФП у 45,4 %, при практичній відсутності такої в групі II, схильність до об'ємного перевантаження, через значно більшу, ніж в інших групах, поширеність коморбідних станів: хронічної ХХН зі ШКФ  $< 60$  мл/(хв  $\cdot$  1,73 м<sup>2</sup>) у 16 (25 %), ХОЗЛ – у 19 (29,6 %) та анемії – у 15 (23,4 %) пацієнтів. Значущим патофізіологічним механізмом було і суттєве підвищення артеріальної жорсткості, про що свідчить зростання ШППХ, центрального САТ за рахунок збільшення аугментації (АР,  $Alx$ )

порівняно з хворими двох інших груп. Необхідно відзначити, що зіставність усіх трьох груп за віком і співвідношенням статей заперечує вплив цих факторів на збільшення ШППХ та артеріального еластансу у хворих з вираженою СНзФВ ЛШ та сприяє погіршенню систолічної функції ЛШ за рахунок підвищення постнавантаження, про що свідчить нижча ФВ ЛШ у хворих цієї групи порівняно з двома іншими.

Значне підвищення рівня NT-proBNP у хворих групи I було пов'язано, вірогідно, як зі збільшенням постнавантаження на ЛШ, так і з приєднанням правошлуночкової недостатності в умовах легеневої гіпертензії з дилатацією правого шлуночка. Вочевидь, що діагностика цього фенотипу СН у клінічній практиці можлива без визначення NT-proBNP, що її здешевлює.

Розподіл пацієнтів до групи II, фактично з «початковою» СН, на відміну від фульмінантної, базувався на даних низки досліджень, з інвазивною оцінкою тиску наповнення ЛШ, які вказали, що у значної частини еуволіюмічних хворих з АГ із задишкою, нормальною ФВ ЛШ та незміненим КДТ ЛШ та/або тиском у легеневих капілярах у спокої спостерігають підвищення двох останніх показників до діагностично значущих рівнів при виконанні проб з ДФН [5]. У декількох роботах інформативність  $E/e'$ , як неінвазивного маркера тиску наповнення ЛШ у таких хворих, була встановлена при порівнянні із золотим стандартом – інвазивним вимірюванням [20, 22], хоча існують окремі роботи з іншими результатами [26]. Більшість досліджень рекомендують використання так званого діастолічного стрес-тесту з визначенням одного показника –  $E/e'$  на доповнення до алгоритмів ЄТК (2016) і ASE/EACVI (2016) щодо діагностики початкової СНзФВ ЛШ [6, 17] та її диференціальної діагностики з некардіогенною задишкою у хворих з незміненим  $E/e'$  у спокої та ознаками порушення діастолічного розслаблення при доплер-ехокардіографії [5, 6, 17].

В основі підвищення тиску наповнення ЛШ при ФН у таких хворих є виснаження так званого діастолічного резерву, тобто здатності до покращення розслаблення у відповідь на підвищення ЧСС та САТ, без здатності попереджувати підвищення КДТ [10].

Як показали отримані нами результати, до групи II були розподілені 24 (23,3 %) з обстежених хворих з АГ, симптомами СН, ФВ ЛШ > 50 % та гіпертрофією ЛШ та 61 % із 39 хворих з  $E/e'$  у

спокої від 9 до 13. Хворі групи II («початкова» СНзФВ ЛШ) відрізнялися від пацієнтів групи I меншою вираженістю структурних змін ЛШ і ЛП ( $P < 0,01$ ), порушення розслаблення ( $e'$ ) ( $P < 0,05$ ), а також нижчим систолічним тиском у легеневій артерії ( $P < 0,01$ ) та NT-proBNP ( $P < 0,01$ ). Проте останній показник був діагностично значущим (> 125 пг/мл) у 91 % хворих, що підтверджує діагноз СН. Таке підтвержене зростання тиску наповнення ЛШ зі збільшенням двох незалежних показників надає можливість підвищити надійність оцінки початкової СН.

При аналізі показників пульсової хвилі варта уваги значно менша порівняно з хворими групи I вираженість змін ШППХ та центрального САТ при однаковому брахіальному САТ, що дозволяє припустити менший вклад підвищення судинної жорсткості та постнавантаження в патофізіологію розвитку СН у таких хворих.

Клінічно пацієнти групи II відрізнялися від таких групи I меншою вираженістю симптомів СН за NYHA, значно кращою толерантністю до ФН у пробі з шестихвилинною ходьбою на 29 % ( $P < 0,01$ ), практичною відсутністю ФП (була лише у 3 хворих), більшою частотою супутнього ЦД 2-го типу ( $P < 0,05$ ), меншою – ХОЗЛ, ХХН та анемії (усі  $P < 0,05$ ).

У літературі ми знайшли тільки одну роботу А.М. Shah та співавторів (2013) [28] з пропозицією виділення фенотипу СНзФВ ЛШ, не пов'язаного з гіпертрофічною та рестриктивною кардіоміопатією, вадами серця та гіперволемією, що характеризується ДД, на тлі ФН, за даними підвищення  $E/e'$  понад 13. Проте зіставлення таких хворих та хворих з фульмінантною СНзФВ ЛШ з об'ємним перевантаженням та порушенням наповнення ЛШ у спокої за клінічними характеристиками та структурно-функціональними показниками, толерантністю до ФН та рівнем NT-proBNP проведено нами вперше.

Найбільш яскравими якісними відмінностями груп II і III були відсутність діагностично значущого підвищення  $E/e'$  при ФН, попри наявність задишки, структурних змін ЛШ та ЛП та порушення розслаблення ЛШ у спокої. Водночас хворі цих двох груп не відрізнялися за функціональним станом за даними проби з шестихвилинною ходьбою ( $P > 0,05$ ), і тільки проведення проби з ДФН дозволяло документувати більш високу толерантність до ФН ( $P < 0,01$ ). У пацієнтів групи III значно меншим (на 68,3 %), ніж у хворих групи II, був середній рівень лабораторного

показника міокардіального стресу ( $P < 0,01$ ). У більшості хворих групи III (60 %) NT-proBNP був нижче 125 пг/мл, що відповідно до останніх рекомендацій ЄТК (2016), свідчило про некардіогенну задишку та відповідало результатам проведеного нами неінвазивного діастолічного стрес-тесту з  $E/e'$ .

Дискутабельним залишається питання інтерпретації поєднання негативного результату діастолічного стрес-тесту з визначенням  $E/e'$  з NT-proBNP  $> 125$  пг/мл у 6 хворих групи III (40 %). Обидва показники, як критерії діагнозу СНзФВ ЛШ, хоча і є досить широко прийнятними, мають чутливість та специфічність менше 90 %, тим більше в разі потреби оцінити вірогідність початкової СН. Для уточнення діагнозу в подібних випадках невизначеного (indeterminate) фенотипу (60 % у нашому дослідженні) рекомендований інвазивний стрес-тест [19, 24].

Дилатація ЛП є чутливим маркером тривалого суттєвого підвищення КДТ ЛШ у тому числі при ФН, проте зворотне, тобто «обов'язковість» підвищення КДТ при збільшенні ІОЛП, не відповідає дійсності [21], що підтверджують і наші дані.

Менші вияви структурних змін серця, показники тесту з ДФН та величина  $e'$  у стані спокою у хворих групи III, порівняно з такими групи II («початкова» СНзФВ ЛШ), асоціювалися з меншою частотою ожиріння та ЦД 2-го типу і хворих із ХОЗЛ (всі  $P < 0,05$ ). На значущість коморбідних станів у розвитку СН у хворих з АГ та гіпертрофією ЛШ вказують результати попередніх досліджень [9, 18, 25].

У механізмі задишки за відсутності порушення наповнення ЛШ, окрім супутніх захворювань, насамперед ХОЗЛ, ймовірно відіграє роль детренованість, притаманна старінню та коморбідностям, котрі спричиняють зміни скелетних м'язів.

Клінічне значення виділених нами клінічних варіантів у хворих з АГ, гіпертрофією ЛШ, збереженою ФВ ЛШ та симптомами СН складається з об'єктивізації стадійності розвитку СН з поступовим вичерпанням «діастолічного резерву» (спочатку при навантаженні, потім – і в спокої) та залученням некардіальних механізмів, перш за все підвищення постнавантаження ЛШ через артеріальну жорсткість. Облік такої стадійності, не передбачений рекомендаціями ЄТК (2016), відкриває можливості для підвищення точності діагностики, обґрунтування диферен-

ційного лікування з підвищеною вірогідністю отримання позитивних результатів відповідних клінічних досліджень у чітко окреслених однорідних категорій хворих. Прикладом успішного такого таргетного підходу є дослідження з івабрадином [12] та результати аналізу в підгрупах TOPCAT [28].

## Висновки

1. Хворі з фульмінантною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка з  $E/e' > 13$  у спокої (62 % пацієнтів) відрізняються від таких з підвищенням  $E/e'$  тільки при фізичному навантаженні зменшенням толерантності до фізичного навантаження в пробі зі шестихвилинною ходьбою (на 29 %), більшою частотою хронічного обструктивного захворювання легень, хронічної хвороби нирок та анемії при зіставній частоті ожиріння (в 45,3 %) та меншою – цукрового діабету 2-го типу (32,8 %). Велика вираженість притаманних пацієнтам із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка структурних змін та ремоделювання лівого шлуночка з ексцентричною гіпертрофією в 45 %, а також функціональних ознак діастолічної дисфункції у спокої – асоціювалися з фібриляцією передсердь у 45 % осіб та легеневою гіпертензією з дилатацією правого шлуночка у 81 % і підвищеним пульсуючим навантаженням на лівий шлуночок, унаслідок підвищеної жорсткості аорти (швидкість поширення пульсової хвилі збільшена на 9,5 %) з підвищенням центрального систолічного артеріального тиску на 7,4 % та аугментації пульсової хвилі ( $AIx_{75}$  на 41,9 %).

2. У хворих артеріальною гіпертензією з гіпертрофією лівого шлуночка, симптомами серцевої недостатності II–III функціонального класу за NYHA та незмінним  $E/e'$  спокою (37,8 % хворих) його підвищення понад 13 після проби з дозованим фізичним навантаженням («початкова» серцева недостатність зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка) спостерігалось у 61,5 % осіб та асоціювалось з більшим, ніж у пацієнтів без такого, функціональним класом за NYHA, меншою потужністю виконаного навантаження на 26,8 %, при однаковій дистанції шестихвилинної ходьби, збільшенням частоти випадків ожиріння та цукрового діабету 2-го типу, зростанням індексу маси міокарда лівого шлуночка та індексу об'єму лівого перед-

серця на 7,8 та 8,8 %, а також рівня NT-proBNP на 68,4 %, який перевищував норму у 100 % випадків.

3. У хворих з артеріальною гіпертензією, гіпертрофією лівого шлуночка, фракцією викиду більше 50 % та симптомами серцевої недостатності незмінений показник E/e' як у спокої, так і при фізичному навантаженні, асоціювався з рівнем NT-proBNP менше 125 пг/мл – у 60 % та менше 220 пг/мл – у 100 % випадків, попри зниження діастолічного розслаблення (e' середнє < 9) у 73 % таких хворих та дилатацію лівого передсердя – у 93 %.

## Література

- Anjan V.Y., Loftus T.M., Burke M.A. et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 110.– P. 870–876.
- Balaney B., Medvedofsky D., Mediratta A. et al. Invasive Validation of the Echocardiographic Assessment of Left Ventricular Filling Pressures Using the 2016 Diastolic Guidelines: Head-to-Head Comparison with the 2009 Guidelines // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2018.– Vol. 31 (1).– P. 79–88. doi: 10.1016/j.echo.2017.09.002.
- Bhatia R.S., Tu J.V., Lee D.S. et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study // *New Engl. J. Med.*– 2006.– Vol. 355.– P. 260–269.
- Bhella P.S., Pacini E.L., Prasad A. et al. Echocardiographic indices do not reliably track changes in left-sided filling pressure in healthy subjects or patients with heart failure with preserved ejection fraction // *Circ. Cardiovasc. Imag.*– 2011.– Vol. 4.– P. 482–489.
- Borlaug B.A., Nishimura R.A., Sorajja P. et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction // *Circ. Heart Fail.*– 2010.– Vol. 3.– P. 588–595.
- Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of ventricular filling pressure with exercise // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 1891–1900. doi:10.1016/j.jacc.2006.02.042.
- Burgess M.I., Jenkins C., Sharman J.E., Marwick T.H. Diastolic stress echocardiography: hemodynamic validation and clinical significance of estimation of left ventricular filling pressure with exercise // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 1891–1900.
- Davie A.P., Francis C.M., Caruana L. et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? // *QJM.*– 1997.– Vol. 90.– P. 335–339.
- Donal E., Lund L.H., Oger E. et al., KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2016.– Vol. 17.– P. 106–113.
- Huis in 't Veld A.E., Man F.S., de Rossum A.C., van Handoko M.L. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the value of invasive stress testing // *Neth Heart J.*– 2016.– Vol. 24. doi: 10.1007/s12471-016-0811-0.
- Kitzman D.W., Higginbotham M.B., Cobb F.R. et al. Exercise intolerance in patients with heart failure and preserved left ventricular systolic function: failure of the Frank-Starling mechanism // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1991.– Vol. 17.– P. 1065–1072.
- Kosmala W., Holland D.J., Rojek A. et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamics and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: A randomized trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (15).– P. 1330–1338.
- Levey A.S., Stevens L.A. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150.– P. 604–612.
- Maeder M.T., Kaye D.M. Heart failure with normal left ventricular ejection fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53.– P. 905–918. doi:10.1016/j.jacc.2008.12.007.
- Massie B.M., Carson P.E., McMurray J.J. et al., for the I-PRESERVE investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 2456–2467.
- Maeder M.T., Karapanagiotidis S., Dewar E.M. et al. Accuracy of Doppler echocardiography to estimate key hemodynamic variables in subjects with normal left ventricular ejection fraction // *J. Card. Fail.*– 2011.– Vol. 17.– P. 405–412.
- Obokata M., Kane G.C., Reddy Y.N.V. et al. The role of diastolic stress testing in the evaluation for HFpEF: a simultaneous invasive-echocardiographic study // *Circulation.*– 2017.– Vol. 135.– P. 825–838.
- MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 1377–1385.
- Nagueh S.F., Smiseth O.A., Appleton C.P. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2016.– Vol. 29 (4).– P. 277–314. doi: 10.1016/j.echo.2016.01.011.
- Nagueh S.F., Middleton K.J., Kopelen H.A. et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1997.– Vol. 30.– P. 1527–1533.
- Oh J.K., Park S.J., Nagueh S.F. Established and novel clinical applications of diastolic function assessment by echocardiography // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2011.– Vol. 4 (4).– P. 444–455. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961623.
- Ommen S.R., Nishimura R.A., Appleton C.P. et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. A comparative simultaneous Doppler-catheterization study // *Circulation.*– 2000.– Vol. 102.– P. 1788–1794.
- Paulus W.J., Tschöpe C., Sanderson J.E. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28.– P. 2539–2550. doi:10.1093/eurheartj/ehm037.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
- Mentz R.J., Kelly J.P., von Lueder T.G. et al. Noncardiac Comorbidities in Heart Failure With Reduced Versus Preserved Ejection Fraction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64 (21).– P. 2281–2293. Published online 2014 Nov 24. doi: 10.1016/j.jacc.2014.08.036.
- Santos M., Rivero J., McCullough S.D. et al. E/e' ratio in patients with unexplained dyspnea: lack of accuracy in estimating left ven-tricular filling pressure // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8 (4).– P. 749–756.
- Shah A.M., Pfeffer M.A. The many faces of heart failure with preserved ejection fraction // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2012.– Vol. 9.– P. 555–556.
- Shah A.M., Shah S.J., Anand I.S. et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial // *Circ. Heart Fail.*– 2014.– Vol. 7 (1).– P. 104–115. doi:10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000887.
- Shah S.J. Matchmaking for the optimization of clinical trials

of heart failure with preserved ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol. – 2013. – Vol. 62. – P. 1339–1342.

30. Sharifov O.F., Gupta H. What is the evidence that the tissue Doppler index E/e' reflects left ventricular filling pressure changes after exercise or pharmacological intervention for evaluating diastolic function? A systematic review // J. Am. Heart Assoc. – 2017. – Vol. 6 (3). pii: e004766. doi: 10.1161/JAHA.116.004766.

31. The Criteria Committee of the New York Heart Association. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. – Boston: Little, Brown & Co, 1994. – P. 253–256.

32. Vestbo J., Hurd S.S., Agustí A.G. et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. – 2013. – Vol. 187 (4). – P. 347–365. doi: 10.1164/rccm.201204-0596PP.

Надійшла 16.07.2018 р.

### Клинические характеристики пациентов с артериальной гипертензией, симптомами сердечной недостаточности и сохраненной фракцией выброса в зависимости от величины E/e' в покое и при физической нагрузке

Е.Н. Амосова<sup>1</sup>, О.В. Василенко<sup>1</sup>, Е.П. Лазарева<sup>1</sup>, Н.В. Шишкина<sup>1</sup>, Ю.А. Сыченко<sup>2</sup>, И.И. Горда<sup>2</sup>, А.В. Саблин<sup>2</sup>, Н.В. Мельниченко<sup>2</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, А.Б. Безродный<sup>1</sup>, Е.И. Черняева<sup>1</sup>, И.И. Бурлаченко<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев*

<sup>2</sup> *Александровская клиническая больница города Киева*

**Цель работы** – сравнить и оценить структурно-функциональные изменения сердца и показателей пульсовой волны в сопоставлении с клиническим профилем и функциональным состоянием пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ, клиническими симптомами и признаками сердечной недостаточности (СН) в зависимости от величины E/e' в покое и после пробы с дозированной физической нагрузкой (ДФН).

**Материал и методы.** В проспективное исследование включили 103 больных в возрасте в среднем (65,4±10,8) года, с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ ≥ 50 % и диастолической дисфункцией ЛЖ, которым проведены эхокардиография с тканевой доплерографией, проба с ДФН, аппланационная тонометрия и определение уровня NT-proBNP иммуноферментным методом. По показателю E/e' больных разделили на три группы: с E/e' > 13 в покое (группа I), E/e' > 13 после теста с ДФН (группа II), E/e' < 13 после теста с ДФН (группа III).

**Результаты.** В группу I распределили 64 (62,1 %), в группу II – 24 (23,3 %), в группу III – 15 (14,5 %) пациентов. Больные были сопоставимы по возрасту, соотношению полов, частоте инфаркта миокарда в анамнезе и среднему уровню систолического артериального давления (все P>0,05). У пациентов группы I, по сравнению с таковыми групп II и III, чаще определялась фибрилляция предсердий, хроническая болезнь почек и анемия (все P<0,01). Частота сахарного диабета 2-го типа и ожирения в группе II были большими, чем в группе III: соответственно 12 (50 %) и 4 (26,6 %) больных (P<0,05) и 15 (62,5 %) и 3 (20 %) больных (P<0,01). Тяжесть клинических признаков СН по критериям NYHA была наибольшей у пациентов группы I, меньшей – группы II и наименьшей – III (все P<0,01). Средние величины дистанции шестиминутной ходьбы у пациентов групп I, II и III составляли соответственно (340,9±66,9), (488,3±67,0) и (519,3±55,2) м (P<0,01 между группами I и II, I и III), при отсутствии различий между группами II и III (P>0,05). Пациенты группы II по сравнению с таковыми группы III имели худшую толерантность к ФН по данным пробы с ДФН по времени нагрузки ((7,2±1,7) и (8,6±1,9) мин; P<0,01) и мощности ((50,0±19,9) и (68,3±22,0) Вт; P<0,02), больший индекс объема левого предсердия (ИОЛП) ((38,7±1,2) и (35,3±1,2) мл/м<sup>2</sup>; P<0,05), индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ) ((138,7±13,7) и (128,0±35,1) мг/м<sup>2</sup>; P<0,05) и уровень NT-proBNP ((422,8±93,8) и (134,3±53,5) пг/мл).

**Выводы.** Больные с E/e' > 13 в покое отличаются от таких с повышением E/e' только при пробе с ДФН уменьшением толерантности к ФН, большей частотой коморбидных состояний. У пациентов с АГ, гипертрофией ЛЖ, симптомами СН II–III функционального класса по NYHA и неизменным E/e' покоя, его повышение более 13 в пробе с ДФН отмечалось у 61,5 % пациентов, и ассоциировалось с большим, чем у пациентов без такого повышения, функциональным классом по NYHA, меньшей мощностью выполненной нагрузки, большей частотой ожирения и сахарного диабета 2-го типа, большим ИММЛЖ, ИОЛП и уровнем NT-proBNP. У больных с АГ и гипертрофией ЛЖ, ФВ > 50 % и симптомами СН неизменный E/e' как в покое, так и при физической нагрузке, ассоциировался с уровнем NT-proBNP < 125 пг/мл у 60 %, несмотря на снижение диастолического расслабления у 73 % таких больных и дилатацию левого предсердия у 93 %.

**Ключевые слова:** сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса, диастолическая дисфункция левого желудочка, проба с дозированной физической нагрузкой.

## The clinical characteristics of patients with arterial hypertension, symptoms of heart failure and preserved ejection fraction depending on $E/e'$ at rest and under physical exertion

K.M. Amosova<sup>1</sup>, O.V. Vasylenko<sup>1</sup>, K.P. Lazareva<sup>1</sup>, N.V. Shyshkina<sup>1</sup>, Yu.O. Sychenko<sup>2</sup>, I.I. Gorda<sup>2</sup>, A.V. Sablin<sup>2</sup>, N.V. Melnichenko<sup>2</sup>, Yu.V. Rudenko<sup>1</sup>, A.B. Bezrodnyi<sup>1</sup>, K.I. Cherniaieva<sup>1</sup>, I.I. Burlachenko<sup>1</sup>

<sup>1</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Oleksandriivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to study clinical characteristics of patients with arterial hypertension, symptoms of heart failure and preserved left ventricular (LV) ejection fraction (EF) depending on the value of  $E/e'$  at rest and after submaximal exercise testing (SET).

**Material and methods.** A prospective study involved 103 patients, average age  $65.4 \pm 10.8$  years, with clinical signs of heart failure, LV EF  $\geq 50$  % and signs of LV diastolic dysfunction. Echocardiography with tissue Doppler, SET, applanational tonometry were conducted. The level of NT-proBNP was studied. According to  $E/e'$ , patients were divided into 3 groups:  $E/e' > 13$  at rest (group I),  $E/e' > 13$  after SET (group II),  $E/e' < 13$  after the SET (group III).

**Results.** Group I included 64 (62.1 %), group II – 24 (23.3 %), group III – 15 (14.5 %) patients. Patients were comparable regarding age, gender, frequency of earlier myocardial infarction and the average level of systolic blood pressure. Patients of group I, compared to those in groups II and III, more often had atrial fibrillation, chronic kidney disease and anemia (all  $P < 0.01$ ). Frequencies of diabetes mellitus and obesity in group II were larger than in group III: 12 (50 %) and 4 (26.6 %);  $P < 0.05$  and 15 (62.5 %) and 3 (20 %);  $P < 0.01$ , respectively. Severity of heart failure by NYHA was greatest in group I, less – in group II and the smallest – in group III (all  $P < 0.01$ ). Group II, compared to group III, had worse exercise tolerance based on submaximal exercise test duration ( $7.2 \pm 1.7$  and  $8.6 \pm 1.9$  minutes,  $P < 0.01$ ) and power ( $50.0 \pm 19.9$  and  $68.3 \pm 22.0$  W,  $P < 0.02$ ), higher left atrial volume index (LAVI)  $38.7 \pm 1.2$  and  $35.3 \pm 1.2$  ml/m<sup>2</sup>  $P < 0.05$ , left ventricular myocardial mass index (LVMI)  $138.7 \pm 13.7$  and  $128.0 \pm 35.1$  mg/m<sup>2</sup>  $P < 0.05$  and levels of NT-proBNP  $422.8 \pm 93.8$  and  $134.3 \pm 53.5$  pg/ml.

**Conclusions.** Patients with  $E/e' > 13$  at rest differ from those with  $E/e'$  increase after SET, by decrease of exercise tolerance and higher frequency of comorbidities. In patients with arterial hypertension, heart failure II–III classes NYHA and unchanged  $E/e'$  at rest, its increase more than 13 after SET was noted in 61.5 % patients, and was associated less exercise load, greater frequency of obesity and type 2 diabetes, greater LVMI and LAVI and higher levels of NT-proBNP.

**Key words:** heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure with preserved ejection fraction, left ventricular diastolic dysfunction, submaximal exercise testing.



# Стан когнітивної функції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від основних клініко-демографічних та гемодинамічних показників

Л.Г. Воронков, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

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

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна серцева недостатність, когнітивна дисфункція, коморбідні стани

Хронічна серцева недостатність (ХСН) залишається однією з фундаментальних проблем сучасної кардіології, що зумовлено її несприятливим клінічним прогнозом та істотним порушенням якості життя, навіть за умови застосування сучасних методів її лікування [10]. Порушення насосної функції серця при цьому синдромі зумовлює низку патофізіологічних реакцій, які врешті призводять до ушкодження та негативних змін з боку різних органів та тканин, у тому числі, головного мозку [13].

Встановлено, що при ХСН нерідко розвивається когнітивний дефіцит, частота якого істотно вища, ніж у здорових осіб зіставного віку [9, 24].

Дослідження показали, що когнітивна дисфункція (КД) трапляється у 30–80 % пацієнтів з ХСН [6]. Значний діапазон оцінок поширення КД при цьому синдромі можна пояснити відмінностями в дизайнах досліджень, різними ступенями тяжкості перебігу ХСН, різницею у віці досліджуваних, величиною вибірок і різним набором тестів для вивчення когнітивної функції (КФ), що використовували різні дослідники [6, 24]. Встановлено, що ХСН різною мірою впливає на окремі аспекти КФ: найбільш істотно в таких пацієнтів погіршуються пам'ять, увага, здатність до навчання, виконавчі функції та швидкість психомоторних реакцій [21, 22].

Однак, незважаючи на низку проведених досліджень, фактори і механізми, що пояснюють взаємозв'язок між ХСН та зниженням КФ, вивчено недостатньо.

Мета роботи – встановити клінічні та інші чинники, асоційовані з когнітивною дисфункцією в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

## Матеріал і методи

Обстежено 124 пацієнтів зі стабільною ХСН і зниженою (< 40 %) фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) (медіана – 28,0 % (квартилі – 21; 35)) віком 25–75 років (медіана – 63,0 (квартилі –54; 68,3)), що перебували на стаціонарному лікуванні у відділі серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Серед досліджуваних переважали чоловіки (103 особи). Етіологічним чинником розвитку ХСН була ішемічна хвороба серця (ІХС) (у 94 осіб) або дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) (у 19 осіб). Супутню артеріальну гіпертензію (АГ) в анамнезі мали 92 хворих, цукровий діабет (ЦД) – 35. Близько половини пацієнтів мали постійну або персистентну форму фібриляції передсердь (ФП).

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 75 років; з величиною ФВЛШ > 40 %; з гострим порушенням мозкового кровообігу в анамнезі; з органічними ураженнями головного мозку (черепно-мозкова травма, інфекційні захворювання, пухлини); з нейродегенеративними захворюваннями (хвороба Альцгеймера, Паркінсона тощо); з онкологічними та інфекційними захворюваннями; з гіпертрофічною кардіоміопатією, запальними та рестриктивними ураженнями міокарда; з гострим коронарним синдромом, перенесеним інфарктом міокарда (ІМ) давністю менше 3 місяців; з набутими органічними та природженими вадами серця; осіб, що приймали препарати, здатні впливати на КФ (крім препаратів, що входять до стандартної терапії ХСН).

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, ЕКГ, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи, визначали швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою EPI [19], оцінювали якість життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ) та рівень побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [1, 2]. Для визначення стану КФ використовували стандартизовані методи нейропсихологічного тестування – скорочену шкалу дослідження психічного статусу Mini-Mental State Examination (MMSE), пробу Шульте [4; 5]; за допомогою шкали HADS оцінювали рівні депресії та тривожності. Вазодилатаційну функцію ендотелію (потокозалежну вазодилатацію – ПЗВД) визначали ультрасонографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією [7]. Критерієм КД слугувала набрана кількість балів за шкалою MMSE  $\leq$  26.

Статистичну обробку інформації здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, SPSS (версія 22.0). Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Оскільки розподіл внутрішньогрупових кількісних показників, як правило, відрізнявся від нормального, для описання використовували медіану і нижній та верхній квартилі. Для опису якісних ознак розраховували абсолютні та відносні частоти. Гіпотезу щодо статистичної значущості різниці значень кількісних показників у групах перевіряли за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні, для якісних – за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона з побудовою таблиць спря-

женості. Різницю вважали статистично значущою при  $P < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

КД за даними тесту MMSE відзначено у більшості (85 (68,6 %) обстежених).

Не виявлено статистично значущої різниці щодо кількості балів за шкалою MMSE та часом виконання проби Шульте між групами чоловіків і жінок, групами пацієнтів з ФП та синусовим ритмом. Водночас статистично значущо нижчу кількість балів за шкалою MMSE та більшу тривалість виконання проби Шульте спостерігали у групі пацієнтів з тяжчим функціональним класом (ФК) за NYHA ( $P < 0,001$  для обох показників), наявністю супутніх АГ ( $P = 0,04$  та  $P = 0,012$  відповідно) та ІХС ( $P < 0,001$  для обох показників стану КФ), а також з перенесеним ІМ ( $P < 0,001$  та  $P = 0,002$  відповідно) (табл. 1).

При порівнянні груп досліджуваних, поділених за віком по медіані, було встановлено, що група старших пацієнтів мала статистично значущо гірші показники стану КФ як за MMSE, так і за пробю Шульте ( $P < 0,001$  для обох показників) (див. табл. 1). Рівень САТ, ЧСС та величина ФВЛШ статистично значущо не впливали на стан КФ, у той час як нижчі значення ШКФ асоціювалися з наявністю КД.

Аналіз супутньої патології показав, що обстежені з ЦД та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) не відрізнялися за кількістю балів за MMSE та часом виконання проби Шульте від аналогічних хворих без вищенаведених коморбідних станів. Однак серед хворих із ЦД була статистично значущо більшою частка осіб із КД ( $P = 0,049$ ). У той же час статистично значущо гірші показники MMSE та проби Шульте мали досліджувані з анемією ( $P = 0,02$  та  $P < 0,001$  відповідно), нирковою дисфункцією (ШКФ  $< 60$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>)) ( $P = 0,003$  та  $P < 0,001$  відповідно; табл. 2). Хоча менша сума балів за MMSE та більший час виконання проби Шульте у групі пацієнтів з ЦД порівняно з пацієнтами без ЦД не сягнули статистичної значущості, але частка хворих із КД у групі із ЦД виявилася статистично значущо більшою ( $P = 0,049$ ).

Отже, незважаючи на те, що стан КФ не залежав від основних гемодинамічних показників (ЧСС, САТ, ФВЛШ), гірший її стан спостерігався у пацієнтів з тяжчим (III–IV) функціональним класом за NYHA та у хворих з тією супутньою

Таблиця 1

Показники когнітивної функції в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від віку, статі, базових клінічних характеристик, основних параметрів гемодинаміки та стану ниркової функції

Показник	MMSE, бали	Проба Шульте, секунди	Пацієнти з КД (MMSE ≤ 26 балів)
Вік ≤ 63 роки (n=68)	26 (25; 27,8)	41,7 (35,8; 58,7)	38 (56 %)
Вік > 63 роки (n=56)	25 (24; 26)***	65,6 (52,3; 76,4)***	47 (84 %)***
Чоловіки (n=103)	26 (24; 27)	54,5 (43,2; 70)	68 (66 %)
Жінки (n=21)	25 (24; 26,5)	52,4 (49; 67,6)	17 (81 %)
II ФК за NYHA (n=44)	26,5 (25; 28)	45,2 (35; 51)	22 (50 %)
III-IV ФК за NYHA (n=80)	25 (24; 26)***	61,1 (52; 74,6)***	63 (78,8 %)***
ІМ в анамнезі (n=49)	25 (24; 26,5)	63 (50,2; 75)	38 (77,5 %)
Без ІМ в анамнезі (n=75)	26 (25; 27)***	50 (41; 60,4)**	47 (62,7 %)*
ФП (n=68)	25 (24; 27)	56,5 (48; 69)	51 (75 %)
Синусовий ритм (n=56)	26 (24; 27)	52 (37; 70,2)*	34 (60,7 %)
ІХС (n=96)	25 (24; 27)	60 (48; 73,4)	71 (74 %)
ДКМП (n=19)	27 (26; 28)***	43,4 (32,6; 48)***	9 (47,4 %)***
АГ (n=92)	25 (24; 27)	57,1 (47; 71)	66 (71,7 %)
Без АГ (n=32)	26 (25,3; 28)*	48 (36,4; 47)*	19 (59,4 %)*
ЧСС ≤ 74 за 1 хв (n=62)	26 (24; 27)	52,3 (43,6; 71)	41 (66,1 %)
ЧСС > 74 за 1 хв (n=62)	26 (24; 27)	56,2 (44; 67)	44 (71 %)
CAT ≤ 110 мм рт. ст. (n=76)	26 (24; 27)	52,1 (44,5; 69)	51 (67,1 %)
CAT > 110 мм рт. ст. (n=48)	25 (24; 27)	55,3 (41,6; 71)	34 (70,8 %)
ФВЛШ ≤ 28 % (n=64)	26 (25; 27)	52 (44,1; 74,5)	42 (65,6 %)
ФВЛШ > 28 % (n=60)	25 (24; 27)	55,6 (44; 66,2)	43 (71,7 %)
ШКФ ≤ 60 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> ) (n=53)	25 (24; 26)	61 (50,2; 76,6)	42 (79,2 %)
ШКФ > 60 мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> ) (n=71)	26 (25; 27)*	48,4 (39,2; 63,2)**	43 (60,6 %)*

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (нижній; верхній квартилі). Статистично значуща різниця показників між групами порівняння: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$ . ЧСС – частота скорочень серця; CAT – систолічний артеріальний тиск.

Таблиця 2

Показники когнітивної функції в пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ залежно від наявності супутньої патології

Показник	MMSE, бали	Проба Шульте, секунди	Пацієнти з КД (MMSE ≤ 26 балів)
Анемія (n=36)	24,5 (24; 26,8)	64,6 (56,4; 78)	27 (75 %)
Анемії немає (n=88)	26 (25; 27)*	50 (42; 63,3)***	58 (66 %)
ЦД (n=35)	25 (24; 27)	57,3 (48; 66)	28 (80 %)
ЦД немає (n=89)	26 (24; 27)	52,2 (43; 71)	56 (63 %)*
ХОЗЛ (n=21)	26 (24,5; 27)	56 (48,1; 68)	14 (66,7 %)
ХОЗЛ немає (n=103)	26 (24; 27)	52,4 (44; 70)	71 (68,9 %)
Ниркова дисфункція <sup>1</sup> (n = 49)	25 (24; 26)	61,2 (51,3; 78)	41 (83,7 %)
Без ниркової дисфункції (n=75)	26 (25; 27)***	49 (39; 63)***	44 (58,7 %)***

**Примітка.** <sup>1</sup> ШКФ < 60 мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>). Статистично значуща різниця показників між групами порівняння: \* –  $P = 0,05-0,011$ ; \*\* –  $P = 0,01-0,001$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$ .

патологією, яка сама по собі може виступати як чинник формування когнітивного дефіциту – зокрема АГ, анемією [12, 17, 18], а також природно, в осіб старшого віку.

Відмінності показників стану КФ у пацієнтів з ДКМП та ІХС можна пояснити статистично значущо старшим віком останніх (64 роки проти 43,5 року у групі з ДКМП;  $P < 0,001$ ). Водночас гірші показники КФ у групі пацієнтів з нирковою дисфункцією можна пояснити переважанням в останній пацієнтів з АГ (82,1 проти 66,2 % у групі

пацієнтів без ниркової дисфункції;  $P = 0,031$ ). Хоча не виявлено статистично значущої різниці щодо показників когнітивних тестів залежно від наявності у пацієнтів ЦД, частка осіб із КД серед досліджуваних із ЦД була статистично значущо вищою.

Попри очікування, наявність персистентної або постійної ФП не асоціювалася зі статистично значущо гіршими показниками когнітивних тестів. Тому можна припустити, що саме собою істотне зниження систолічної функції серця

(медіана ФВЛШ у загальній групі пацієнтів становила 28 %) виступає чинником нівелювання потенційних відмінностей щодо ступенів розладу КФ у групах пацієнтів з ФП та із синусовим ритмом, які спостерігаються в когорті пацієнтів без ХСН [8, 15, 20]. У цьому контексті варто навести дані про суттєву втрату сірої речовини головного мозку в пацієнтів із систолічною ХСН та синусовим ритмом [14, 23], а також результати досліджень, які свідчать про значний негативний вплив істотного загального тягаря ектопічних скорочень, притаманного пацієнтам із ХСН та зниженою ФВЛШ, на церебральний кровоплин [3, 11, 16].

Отримані результати можуть слугувати обґрунтуванням наступного етапу роботи – спрямованого на визначення клінічних предикторів КД при ХСН.

## Висновки

1. Когнітивна дисфункція спостерігається у 85 (68,6 %) пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка.

2. Не виявлено статистично значущого впливу частоти скорочень серця, рівня систолічного артеріального тиску, величини фракції викиду лівого шлуночка, наявності фібриляції передсердь, супутнього хронічного обструктивного захворювання легень на показники когнітивних тестів.

3. Когнітивна дисфункція у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка асоційована з більш старшим віком, тяжкістю серцевої недостатності й наявністю супутніх артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, інфаркту міокарда в анамнезі, анемії та ниркової дисфункції.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – Л.В.; збір матеріалу – А.С., А.Л.; огляд літератури, написання статті, статистичне опрацювання даних – А.С.; редагування статті – Л.В., А.С., А.Л.*

## Література

1. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
2. Гиляревский С.Р., Орлов В.А., Бенделиани Н.Г. Изучение качества жизни с хронической сердечной недостаточностью: современное состояние проблемы // Рос. кардиол. журн.– 2001.– № 3.– С. 58–72.

3. Гуревич М.А. Нарушения сердечного ритма и их коррекция при хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн.– 2005.– № 3.– С. 5–10.
4. Захаров В.В. Нейропсихологические тесты. Необходимость и возможность применения // Consilium Medicum.– 2011.– Т. 13, № 2.– С. 82–90.
5. Миронова Е.Е. Сборник психологических тестов. Часть II: Пособие.– Мн.: Женский институт ЭНВИЛА, 2006.– 146 с.
6. Bennett S.J., Sauve M.J. Cognitive deficits in patients with heart failure: A review of the literature // J. Cardiovasc. Nursing.– 2003.– Vol. 18 (3).– P. 219–242.
7. Celermajer D.S., Sorensen K. E., Bull C. et al. Endothelium-dependent dilation in the systemic arteries of asymptomatic subjects relates to coronary risk factors and their interaction // J. Am. Coll. Cardiol.– 1994.– Vol. 24 (6).– P. 1468–1474.
8. Chen L.Y., Agarwal S.K., Norby F.L. et al. Persistent but not paroxysmal atrial fibrillation is independently associated with lower cognitive function: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2016.– Vol. 67 (11).– P. 1379–1380. doi: 10.1016/j.jacc.2015.11.064.
9. Dardiotis E., Giamouzis G., Mastrogiannis D. et al. Cognitive impairment in heart failure // Cardiology Research and Practice.– 2012.– Article ID 595821.– 9 pages.– doi:10.1155/2012/595821.
10. Dassanayaka S., Jones S.P. Recent developments in heart failure // Circulation.– 2015.– Vol. 117 (7).– P. 58–63. doi:10.1161/CIRCRESAHA.115.305765.
11. Davis T.P., Alexander J., Lesch M. Electrocardiographic changes associated with acute cerebrovascular disease: a clinical review // Prog. Cardiovasc. Dis.– 1993.– Vol. 36 (3).– P. 245–260.
12. Dlugaj M., Winkler A., Weimar Ch. et al. Anemia and Mild Cognitive Impairment in the German General Population // J. Alzheimer's Disease.– 2015.– Vol. 49 (4).– P. 1031–1042. DOI: 10.3233/JAD-150434.
13. Doehner W., Ural D., Ćelutkienė J. Heart-brain interactions in patients with heart failure, including takotsubo syndrome: a need to monitor autonomic sympathetic activity: reply // Eur. J. Heart Failure.– 2018.– https://doi.org/10.1002/ejhf.1177.
14. Khalid A., Bhatti S.K., AlAmoodi M. Clinical factors associated with left ventricular ejection fraction disparity in patients with left ventricular dysfunction undergoing multimodality imaging // Missouri Medicine.– 2012.– Vol. 109 (6).– P. 489–492.
15. Marzona I., O'Donnell M., Teo K. et al. Increased risk of cognitive and functional decline in patients with atrial fibrillation: results of the ONTARGET and TRANSCEND studies // CMAJ.– 2012.– Vol. 184 (6).– P. 329–336.
16. Mikolich J.R., Jacobs W.C., Fletcher G.F. Cardiac arrhythmias in patients with acute cerebrovascular accidents // JAMA.– 1981.– Vol. 246.– P. 1314–1317.
17. Ruitenberg A., Skoog I., Ott A. et al. Blood pressure and risk of dementia: results from the Rotterdam study and the Gothenburg H-70 Study // Dementia Geriatr. Cogn. Disorders.– 2001.– Vol. 12 (1).– P. 33–39.
18. Skoog I., Lernfelt B., Landahl S. et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia // Lancet.– 1996.– Vol. 347.– P. 1141–1145.
19. Stevens L.A., Coresh J., Greene T., Levey A.S. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate // N. Engl. J. Med.– 2006.– Vol. 354.– P. 2473–2483.
20. Thacker E.L., McKnight B., Psaty B.M. et al. Atrial fibrillation and cognitive decline: a longitudinal cohort study // Neurology.– 2013.– Vol. 81.– P. 119–125.
21. Vogels R.L.C., Scheltens P., Schroeder-Tanka J.M., Weinstein H.C. Cognitive impairment in heart failure: a systematic review of the literature // Eur. J. Heart Failure.– 2007.– Vol. 9 (5).– P. 440–449.
22. Vogels R.L.C., Oosterman J.M., Van Harten B. et al. Profile of cognitive impairment in chronic heart failure // J. Amer. Geriatrics Society.– 2007.– Vol. 55 (11).– P. 1764–1770.

23. Vogels R.L., Oosterman J.M., van Harten B. et al. Neuroimaging and correlates of cognitive function among patients with heart failure // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* – 2007. – Vol. 24. – P. 418–423.

24. Zuccala G., Cattel C., Manes-Gravina E. et al. Left ventricular dysfunction: a clue to cognitive impairment in older patients with heart failure // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 1997. – Vol. 63. – P. 509–512.

Надійшла 18.06.2018 р.

## Состояние когнитивной функции у больных с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от основных клинико-демографических и гемодинамических показателей

Л.Г. Воронков, А.С. Солонович, А.В. Ляшенко

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

**Цель работы** – установить клинические и другие факторы, ассоциированные с когнитивной дисфункцией у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ).

**Материал и методы.** Обследовано 124 пациента со стабильной ХСН и сниженной (< 40 %) ФВЛЖ, II–IV функционального класса по NYHA не старше 75 лет. Всем пациентам проводили общеклиническое обследование, использовали стандартные методы психологического тестирования: короткая шкала исследования психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE) проба Шульте; шкала HADS; Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); самооценка пациентами бытовой физической активности с помощью анкеты Университета Дюка; определяли потокозависимый вазодилататорный ответ. Критерием когнитивной дисфункции служило набранное количество баллов по шкале MMSE  $\leq 26$ .

**Результаты.** Когнитивная дисфункция по данным теста MMSE наблюдалась у 85 (68,6 %) обследованных. Не выявлено статистически значимого влияния на состояние когнитивной функции пола, наличия фибрилляции предсердий, уровня систолического артериального давления, частоты сокращений сердца и величины ФВЛЖ. При этом статистически значимо меньшее количество баллов по шкале MMSE и большую продолжительность выполнения пробы Шульте наблюдали в группе пациентов, старших по возрасту ( $P < 0,001$  для обоих показателей), с более тяжелой функциональным классом по NYHA ( $P < 0,001$  для обоих показателей), наличием сопутствующих артериальной гипертензии ( $P = 0,04$  и  $P = 0,012$  соответственно) и ишемической болезни сердца ( $P < 0,001$  для обоих показателей), а также с перенесенным инфарктом миокарда ( $P < 0,001$  и  $P = 0,002$  соответственно). Анализ сопутствующей патологии показал, что среди больных с сахарным диабетом распространенность когнитивного дефицита была статистически значимо большей ( $r = 0,049$ ). Кроме того, статистически значимо худшие показатели MMSE и пробы Шульте имели исследуемые с анемией ( $P = 0,02$  и  $P < 0,001$  соответственно) и почечной дисфункцией (СКФ  $< 60$  мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>)) ( $P = 0,003$  и  $P < 0,001$  соответственно).

**Выводы.** Среди обследованных пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ когнитивная дисфункция наблюдается в 68,6 % случаев. Когнитивная дисфункция у пациентов с ХСН и сниженной ФВЛЖ ассоциирована с более старшим возрастом, тяжестью сердечной недостаточности и наличием сопутствующих артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда в анамнезе, с анемией и почечной дисфункцией.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, когнитивная дисфункция, коморбидные состояния.

## The state of cognitive function in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the main clinical, demographic and hemodynamic parameters

L.G. Voronkov, A.S. Solonovych, A.V. Liashenko

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

**The aim** – to investigate clinical and other factors associated with cognitive dysfunction in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction.

**Material and methods.** 124 patients with stable CHF and reduced left ventricular ejection fraction (< 40 %), NYHA II–IV not older than 75 years were examined. Vital signs, routine laboratory tests, glomerular filtration rate by CKD-EPI, electrocardiography and echocardiography parameters were studied. Cognitive function was evaluated by standard neuropsychological tests – MMSE (Mini Mental State Examination), Shulte and HADS. Cognitive dysfunction was

defined as MMSE  $\leq$  26 points. Apart from routine examination, quality of life evaluation by The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (The MLHFQ); evaluation of functional capacity by Duke Activity Status Index, endothelium-dependent vasodilation test were performed.

**Results.** Cognitive dysfunction (abnormal MMSE) was observed in 85 (68.6 %) patients. There was no significant differences of MMSE and Schulte test results in men and women, groups of patients with atrial fibrillation (AF) and sinus rhythm. Instead, a significantly worse MMSE and Schulte tests were observed in groups of patients with higher NYHA class ( $P < 0.001$  for both tests), arterial hypertension ( $P = 0.04$  and  $P = 0.012$ , respectively), coronary heart disease ( $P < 0.001$  for both tests) and after myocardial infarction ( $P < 0.001$  and  $P = 0.002$ , respectively). The group of elderly patients had significantly worse MMSE and Schulte scores ( $P < 0.001$  for both tests). Levels of systolic blood pressure, heart rate and left ventricular ejection fraction did not significantly affect cognitive function, while lower glomerular filtration rate was associated with presence of the cognitive dysfunction.

There was a significantly higher prevalence of cognitive dysfunction in patients with diabetes ( $P = 0.049$ ). At the same time, MMSE and Schulte tests were significantly worse in patients with anemia ( $P = 0.02$  and  $P < 0.001$ , respectively) and renal dysfunction ( $\text{GFR} < 60 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ ) ( $P = 0.003$  and  $P < 0.001$ , respectively).

**Conclusion.** Cognitive dysfunction was observed in 68.6 % of stable CHF patients. There was no significant influence of heart rate, systolic blood pressure, left ventricular ejection fraction, atrial fibrillation and COPD on cognitive tests. Cognitive dysfunction in patients with CHF is associated with older age, coronary heart disease, history of hypertension and myocardial infarction, anemia and renal dysfunction.

**Key words:** chronic heart failure, cognitive dysfunction, comorbidities.

# Антиаритмічна ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь

В.П. Іванов, Т.Д. Данілевич

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** гіпертонічна хвороба, фібриляція передсердь, еплеренон, альдостерон

На сьогодні фібриляція передсердь (ФП) становить значну проблему для практичної охорони здоров'я, оскільки ця аритмія асоціюється з підвищеним ризиком різних серцево-судинних ускладнень та смерті, збільшенням частоти ургентних і планових госпіталізацій, суттєвим зниженням якості життя та працездатності пацієнтів [3].

Згідно з останніми Європейськими рекомендаціями з ведення пацієнтів з ФП (2016) стратегія відновлення і підтримання синусового ритму виправдана лише у випадках наявності суттєвої симптоматики, зумовленої аритмією [15]. При цьому слід звернути увагу на той факт, що 60–80 % хворих з нападами ФП мають симптоми, які суттєво знижують якість життя і працездатність. Тому стратегія відновлення та підтримання фізіологічного синусового ритму лишається вельми актуальною для більшості пацієнтів з рецидивами ФП.

На сьогодні визнана певна патофізіологічна роль деяких нейрогуморальних чинників, таких як альдостерон, галектин-3, натрійуретичний пептид, ангіотензин II, С-реактивний білок, інтерлейкін-6, трансформівний фактор росту  $\beta$ , у розвитку ФП [4]. Відомо, що альдостерон бере безпосередню участь у розвитку гіпертрофії міокарда і прогресуванні ремоделювання шлуночків та передсердь і, як наслідок цього, в розвитку і прогресуванні дисфункції міокарда; сприяє розвитку інтерстиціального фіброзу за рахунок проліферації фібробластів і активації синтезу колагену;

впливає на характер електролітного обміну (насамперед кальцієвого, калієвого і магнієвого) та вегетативної регуляції (підвищує симпатичну і знижує парасимпатичну активність); сприяє розвитку системного запалення та оксидативного стресу [2]. Привертає увагу, що всі перераховані ефекти альдостерону можуть лежати в основі розвитку порушень серцевого ритму. Отже, логічно, що саме блокада альдостеронових рецепторів приводитиме до зворотних наслідків й, априорі, до позитивних гемодинамічних, антиремоделювальних і антиаритмічних ефектів у хворих із серцево-судинними захворюваннями [3].

Мета роботи – оцінити антиаритмічну ефективність еплеренону в комплексній терапії пацієнтів з гіпертонічною хворобою та частими рецидивами фібриляції передсердь.

## Матеріал і методи

У дослідження увійшло 146 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (ГХ) II стадії і частими рецидивами ФП віком 37–86 років (у середньому  $61,2 \pm 0,7$  року). Серед обстежених було 68 (46,6 %) чоловіків і 78 (53,4 %) жінок, що демонструвало гендерну однорідність ( $P=0,24$ ) обстеженої вибірки хворих. Усі пацієнти проходили обстеження й лікування на базі Вінницького регіонального центру серцево-судинної патології впродовж 2015–2017 рр.

Критеріями залучення в дослідження слугували: ГХ II стадії, встановлена відповідно до

рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013) [19, 9]; пароксизмальна або персистентна форма ФП за рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2016) [3, 8, 15] з частими симптомними нападами аритмії (1 напад на 2 місяці і частіше), яка потребувала антиаритмічної терапії з метою контролю синусового ритму; відсутність попередньої постійної антиаритмічної терапії.

Як критерії незалучення розглядали: ГХ I або III стадії та симптоматичну артеріальну гіпертензію (АГ); верифіковану ішемічну хворобу серця; рідкісні напади ФП (рідше ніж 1 напад на 2 місяці); синдром слабкості синусового вузла, атріо-вентрикулярні блокади II–III ступеня, імплантований штучний водій ритму або потребу в його імплантації з різних причин; тяжкі та клінічно значущі супутні захворювання, які супроводжувалися порушеннями функції органів і потребували активного лікування; зловживання алкоголем.

Тривалість аритмічного анамнезу (визначалася з моменту першого зареєстрованого епізоду ФП) становила від 1 до 30 років (у середньому  $5,7 \pm 0,5$  року). У більшості (89,7 %) пацієнтів тривалість аритмії не перевищувала 10 років. У 38,4 % хворих ФП була пароксизмальною і в 61,6 % – персистентною.

Частота реєстрації нападів ФП коливалася від щоденних до 1 нападу за 50 днів і в середньому становила 1 напад на  $(23,6 \pm 1,2)$  доби. Клінічний перебіг ФП у 62 % пацієнтів відповідав III класу за EHRA і у 38 % – II класу за EHRA.

Розподіл пацієнтів за вегетативними варіантами ФП здійснювали згідно з рекомендаціями Coumel (1992). Так, у 21,2 % обстежених визначали вагусний, у 47,9 % – адреналовий і у 30,9 % – змішаний варіанти аритмії відповідно [13].

У дослідженні переважали пацієнти з помірною (33,7 %) і тяжкою (39,0 %) АГ. Анамнез АГ – від 1 до 40 років (у середньому  $11,6 \pm 0,6$  року). При цьому найбільшу частку (55,2 %) становили хворі з тривалістю АГ 10–20 років і найменшу (7,6 %) – понад 20 років. У більшості (84,3 %) обстежених реєстрували II функціональний клас (ФК) серцевої недостатності за NYHA.

Усім обстеженим у зв'язку з наявністю у них частих симптомних нападів ФП, за їх погодженням, була призначена постійна антиаритмічна терапія згідно з уніфікованим клінічним протоколом і чинним наказом МОЗ України № 597 від

15.06.2016 р. [8]. Підбір ефективної антиаритмічної терапії в кожному конкретному випадку здійснювали поетапно. На першому етапі стартовий антиаритмічний препарат призначали залежно від вегетативного варіанта аритмії. Так, у разі адреналового або змішаного варіанта ФП призначали пропафенон у дозі 300–900 мг/добу (середня доза  $498 \pm 14$  мг/добу), а в разі вагусного – етацизин у дозі 100–200 мг/добу. На другому етапі, в разі неефективності пропафенону, його замінювали на етацизин у дозі 100–200 мг/добу (в середньому  $124 \pm 6$  мг/добу). При недостатній ефективності останнього (третій етап) до нього додавали  $\beta$ -адреноблокатор бісопролол у дозі 2,5–5 мг/добу (в середньому  $4 \pm 1$  мг/добу). При неефективності попередньої терапії (четвертий етап) використовували соталол у дозі 160–320 мг/добу (в середньому  $183 \pm 3$  мг/добу), аміодарон 200 мг/добу після періоду насичення препаратом або радіочастотну абляцію. У разі неефективності етацизину при вагусних варіантах ФП пацієнтам рекомендували радіочастотну абляцію і вилучали з дослідження.

Антиаритмічну ефективність препаратів оцінювали за суб'єктивним відчуттям пацієнтів – проводили самооцінку пацієнтом частоти нападів ФП та їх перебігу. Антиаритмічну ефективність вважали повною в разі зникнення нападів аритмії та їх відсутності впродовж 6 місяців спостереження, частковою – у разі суб'єктивного відчуття зменшення частоти нападів аритмії (на 50–75 %), зменшення тривалості нападів та/або поліпшення умов їх припинення (відсутність необхідності госпіталізації і застосування інших антиаритмічних препаратів або електроімпульсної терапії) [1, 5, 10]. Якщо динаміки частоти нападів ФП не спостерігали, робили висновок про відсутність антиаритмічного ефекту. У цьому випадку, згідно з наведеним алгоритмом, проводили заміну на інший антиаритмічний препарат. У разі неможливості збереження синусового ритму і переходу аритмії в постійну форму пацієнта вилучали з дослідження. Термін спостереження за хворими, з моменту підбору їм ефективної антиаритмічної терапії, становив 6 місяців. Фактичний середній термін спостереження за хворими становив  $(8,2 \pm 0,4)$  міс.

Як стартову антигіпертензивну терапію використовували фіксовані комбінації периндоприлу з тіазидоподібним діуретиком індапамідом і лосартану з тіазидним діуретиком гідрохлоротіазидом. У частини пацієнтів до наведе-



них комбінацій додавали селективний блокатор мінералокортикоїдних рецепторів еплеренон, який використовували у фіксованій дозі 25 мг/добу. При цьому комбінацію периндоприлу та індапаміду в дозі 5/1,25–10/2,5 мг/добу отримували 65 (44,5 %) осіб і комбінацію лосартану та гідрохлоротіазиду в дозі 50/12,5–100/25 мг/добу – 81 (55,5 %) пацієнт. Еплеренон було застосовано у 31 (47,7 %) і 41 (50,6 %) із цих пацієнтів відповідно ( $P=0,72$ ), що свідчило про статистичну однорідність груп за використанням препарату.

Призначення тієї чи іншої комбінації та еплеренону здійснювали цикловим методом послідовного призначення препаратів (1 цикл – 8 хворих): 1-й і 2-й хворий – периндоприл та індапамід; 3-й і 4-й – лосартан і гідрохлоротіазид; 5-й і 6-й – периндоприл, індапамід та еплеренон, 7-й і 8-й – лосартан, гідрохлоротіазид та еплеренон. У наступному циклі наведена послідовність повторювалася.

Усім хворим проведено добове холтеровське моніторування (ХМ) ЕКГ за допомогою системи Dia Card з програмним забезпеченням версії 2.1 (АТЗТ «Сольвейг», Україна) згідно зі стандартним протоколом [7]. За даними ХМ ЕКГ оцінювали показники, які характеризували структуру добової частоти скорочень серця (ЧСС): середньодобову, денну й нічну ЧСС і циркадний індекс (ЦІ). Для оцінки характеру порушень серцевого ритму визначали кількість суправентрикулярних (СЕ) і шлуночкових (ШЕ) екстрасистол за 24 год моніторування; кількість СЕ і ШЕ, зареєстрованих за 1 год дослідження; відносну кількість хворих з парними та груповими ШЕ та кількість ШЕ за 24 год; кількість хворих, у яких реєстрували хоча б один епізод пароксизмальної суправентрикулярної тахікардії (СВТ) або тріпотіння передсердь (ТП) і ФП за 24 год моніторування у відсотках; максимальну кількість і тривалість цих епізодів за добу в секундах. Крім того, оцінювали наявність епізодів безбольової ішемії міокарда (ББІМ), при цьому враховували: відносну кількість хворих, у яких реєструється хоча б один епізод ББІМ, і добову кількість епізодів ББІМ та їх сумарну тривалість у хвилинах.

Трансторакальну ехокардіографію проводили на ультразвуковому апараті SIM 5000 Plus Biomedica (Італія) у режимах М, В та D відповідно до чинних рекомендацій Американського ехокардіографічного товариства та Європейського товариства фахівців із серцево-судинної візуалізації

[8]. Визначали такі показники: кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний розміри лівого шлуночка (ЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки і задньої стінки ЛШ у діастолу, діаметр аорти, розмір правого передсердя і правого шлуночка, передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), об'єм ЛП (ОЛП) та його індекс. Фракцію викиду ЛШ (ФВЛШ) визначали за модифікованим методом Сімпсона. Масу міокарда ЛШ оцінювали за формулою Penn Convention, а індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) – як відношення маси міокарда ЛШ до площі поверхні тіла за допомогою номограми Du Bois. Діастолічну функцію ЛШ досліджували в імпульсно-хвильовому режимі [10]. Визначали швидкість раннього (Е) і пізнього (А) діастолічного наповнення ЛШ з вирахуванням відношення Е/А. За допомогою тканинної доплерографії оцінювали ранню діастолічну швидкість руху септальної та латеральної частини фіброзного кільця мітрального клапана (e') та тиск наповнення ЛШ за відношенням Е/e' середнє.

ХМ ЕКГ та ехокардіографію виконували двічі – на початку дослідження та через 6 міс лікування.

Для визначення вмісту альдостерону в сироватці крові використовували метод імуноферментного аналізу з використанням набору Aldosterone ELISA (EIA-4128) (DRG, США) відповідно до інструкції виробника. За допомогою методів варіаційної статистики встановлено, що в пацієнтів основного клінічного масиву мінімальний і максимальний рівні альдостерону дорівнювали 6 і 470 пг/мл відповідно. Середнє значення показника –  $(135,0 \pm 7,6)$  пг/мл, медіана – 121, інтерквартильний розмах – 62 і 184 пг/мл. Рівень альдостерону вимірювали до призначення медикаментозної терапії.

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою пакета прикладних програм StatSoft Statistica v. 12.0 згідно з рекомендаціями [6]. У разі кількісних величин результати наводили у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й процентиля), у разі відносних величин – у вигляді відсотків. Порівняння кількісних величин у групах виконували за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, відносних величин – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. Динаміку показників через 6 міс розраховано за тестом Вілкоксона, асоціативні зв'язки між показниками – за ранговим кореляційним аналізом Спірмена. Порогові величини для різних чинників були розраховані як медіани за умови

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
Вік, роки (M±m)	60,8±1,0	61,5±0,9	0,56
Чоловіки	32 (44,4 %)	36 (48,6 %)	0,61
Альдостерон, пг/мл	124 (65; 176)	119 (58; 192)	0,99
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31 (27; 35)	30 (28; 35)	0,90
Тривалість аритмічного анамнезу, роки	4 (2; 6)	4 (2; 8)	0,79
АГ			
1-го ступеня	15 (20,8 %)	25 (33,8 %)	0,08
2-го ступеня	23 (31,9 %)	21 (28,4 %)	0,64
3-го ступеня	34 (47,3 %)	28 (37,8 %)	0,25
ФК за NYHA			
I	4 (5,6 %)	5 (6,8 %)	0,76
II	65 (90,3 %)	64 (86,5 %)	0,47
III	3 (4,2 %)	5 (6,8 %)	0,49
ЦД 2-го типу	11 (15,3 %)	6 (8,1 %)	0,17
Анамнез АГ, роки	10 (5; 16)	10 (6; 15)	0,59
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	122 (117; 142)	127 (115; 147)	0,70
ФВЛШ, %	65 (62; 67)	64 (62; 68)	0,79
Передньозадній розмір ЛП, мм	41 (38; 44)	42 (40; 45)	0,09
Індекс ОЛП, мл/м <sup>2</sup>	35 (29; 44)	39 (32; 45)	0,25
САТ вихідний, мм рт. ст.	178 (160; 192)	172 (158; 191)	0,35
Динаміка САТ, мм рт. ст.			
Через 3 міс	-50 (35; 65)	-44 (29; 61)	0,28
Через 6 міс	-47 (30; 63)	-46 (26; 66)	0,89
ДАТ вихідний, мм рт. ст.	108 (100; 117)	106 (95; 118)	0,19
Динаміка ДАТ, мм рт. ст.			
Через 3 міс	-26 (15; 35)	-21 (13; 32)	0,17
Через 6 міс	-28 (17; 36)	-22 (13; 34)	0,15

**Примітка.** Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (25-й і 75-й проценти). <sup>1</sup> Для кількісних величин розраховано за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, для відносних величин – за критерієм  $\chi^2$  Пірсона. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

виконання досліджуваної події, а їх відношення шансів – за рекомендаціями [6].

## Результати та їх обговорення

Клінічна характеристика груп хворих залежно від прийому еплеренону показала, що ці групи були зіставними за віком, співвідношенням статей, вихідним рівнем альдостерону, індексом маси тіла, тривалістю аритмічного та гіпертонічного анамнезу, ступенем АГ, ФК за NYHA, випадками цукрового діабету (ЦД) 2-го типу (табл. 1). Крім того, не виявлено статистично значущої різниці за даними ехокардіографічного обстеження та динамікою артеріального тиску через 3 і 6 місяців лікування.

За даними аналізу ефективності антиаритмічних препаратів (ІС та ІІІ класи) у цілому по групі (n=146), позитивний антиаритмічний ефект виявлено у 140 (95,9 %) пацієнтів. При цьому в 51

(36,4 %) пацієнта спостерігали повний, а в 89 – частковий антиаритмічний ефект. Безпосередньо аналіз ефективності препаратів ІС класу показав доволі високу ефективність цього класу препаратів – у 134 (91,8 %) пролікованих відзначено позитивний антиаритмічний ефект упродовж 6 міс лікування.

Аналіз антиаритмічної ефективності терапії у хворих залежно від прийому еплеренону (табл. 2) показав, що частка осіб з повним антиаритмічним ефектом становила 38,9 і 31,1 % відповідно (P=0,32). Своєю чергою у 89 хворих зареєстровано частковий антиаритмічний ефект, який, насамперед, характеризувався суттєвим збільшенням тривалості періоду між нападами (в 4,8 і 3,2 рази відповідно; P<0,0001) та зменшенням тривалості нападів аритмії (в 3,1 і 3,3 рази відповідно; P<0,0001). Більш значне подовження тривалості періоду між нападами реєстрували у групі застосування еплеренону (P=0,04). Отже, в

Таблиця 2

Аналіз антиаритмічної ефективності терапії в групах обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
Повний антиаритмічний ефект (n=51)	28 (38,9 %)	23 (31,1 %)	0,32
<i>У разі часткового антиаритмічного ефекту (n=89)</i>			
Тривалість періоду між нападами, доби			0,04
На початку	14 (7; 30)	19 (11; 34)	
Через 6 міс	81 (30; 110)***	78 (52; 100)***	
Тривалість нападів, год			0,79
На початку	24 (10; 52)	30 (12; 59)	
Через 6 міс	6 (5; 18)***	7 (4; 12)***	

**Примітка.** \*\*\* – статистична значущість різниці показників через 6 міс порівняно з вихідною величиною ( $P < 0,001$ ), розрахована за тестом Вілкоксона. <sup>1</sup> Різниця показників між групами для кількісних величин розрахована за допомогою U-критерію Манна – Уїтні, для відносних величин – за критерієм  $\chi^2$ .

пацієнтів з ГХ і частими нападами ФП застосування еплеренону додатково до базового лікування (антигіпертензивна та антиаритмічна терапія) приводить до суттєвого зменшення частоти рецидивів аритмії та збільшення тривалості періоду між нападами.

Крім того, оцінювали довгострокову антиаритмічну ефективність терапії залежно від застосування еплеренону, аналізуючи динаміку даних ХМ ЕКГ (табл. 3). В обох групах упродовж 6 міс спостерігали статистично значуще зменшення денної ЧСС (на 10,1 і 9,6 % у групах застосування і без застосування еплеренону відповідно;  $P < 0,001$ ), нічної ЧСС (на 7,2 і 12,5 % відповідно;  $P < 0,001$ ), добової ЧСС (на 7,5 і 8,8 % відповідно;  $P < 0,001$ ) і ЦІ (на 2,9 і 4,8 % відповідно;  $P < 0,001$ ). Крім того, впродовж 6 міс лікування виявлено суттєве зменшення добової кількості зареєстрованих СЕ (у 95 і 73 рази відповідно;  $P < 0,001$ ), добової кількості парних і групових СЕ (у 73 і 82 рази відповідно;  $P < 0,001$ ), добової кількості епізодів СВТ/ТП (у 10 і 2 рази відповідно;  $P < 0,05$ ) та їх сумарної тривалості (у 6 і 6 разів відповідно;  $P < 0,01$ ), добової кількості зареєстрованих епізодів ФП (визначали лише в групі еплеренону – в 5 разів;  $P < 0,01$ ) та їх сумарної тривалості (в 5 і 5 разів відповідно;  $P < 0,05$ ); добової кількості ШЕ (у 8 і 6 разів відповідно;  $P < 0,01$ ), загальної тривалості епізодів ББІМ (лише в групі без еплеренону – в 1,4 разу;  $P < 0,05$ ), зменшення величини дисперсії інтервалу PQ (на 11,1 і 19,0 % відповідно;  $P < 0,001$ ), дисперсії інтервалу QT (на 12,5 і 5,9 % відповідно;  $P < 0,001$ ) і відношення дисперсії інтервалу PQ до QT (лише в групі без еплеренону – на 12,0 %;  $P < 0,01$ ).

При цьому, як свідчив проведений аналіз (табл. 4), застосування еплеренону супроводжу-

валося статистично значущим зростанням кількості випадків з повним зникненням СЕ упродовж доби (41,7 проти 24,3 %;  $P = 0,03$ ), в тому числі парних/групових СЕ (81,8 проти 65,6 %;  $P = 0,04$ ) і епізодів ФП (87,9 проти 68,6 %;  $P = 0,05$ ), більш переконливим зменшенням добової кількості СЕ (в 95 проти 73 рази;  $P = 0,007$ ) і епізодів СВТ/ТП (у 10 проти 2 рази;  $P = 0,04$ ). Крім того на тлі 6-місячної терапії із застосуванням еплеренону спостерігали суттєвіше зменшення величини дисперсії інтервалу QT (на 12,5 проти 5,9 %;  $P = 0,04$ ) (див. табл. 3). Цей факт пояснював характер динаміки відношення дисперсії інтервалу PQ до QT, яке в цій групі збільшувалося проти зменшення в групі без еплеренону (+4,0 % проти -12,0 %;  $P = 0,03$ ).

Таким чином, додаткове до базової терапії застосування еплеренону в пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП упродовж 6 міс супроводжується більш значним довгостроковим антиаритмічним ефектом, пов'язаним зі зниженням передсердної ектопічної активності. За даними ХМ ЕКГ це визначається суттєвим збільшенням випадків з повним зникненням СЕ і епізодів ФП, більш суттєвим зменшенням частоти СЕ за добу та епізодів СВТ/ТП. Більш суттєве зменшення величини дисперсії інтервалу QT на тлі застосування еплеренону може свідчити про зниження гетерогенності реполяризації міокарда шлуночків і зменшення шлуночкового ектопізму. Водночас невелика кількість ШЕ за добу в обстежених пацієнтів, на нашу думку, не дає можливості прослідкувати переконливість цього ефекту. Щодо цього необхідні подальші дослідження з еплереноном у хворих із шлуночковими аритміями.

Отримані нами антиаритмічні ефекти при застосуванні еплеренону можливо пояснити

Таблиця 3

Динаміка показників холтерівського моніторингу ЕКГ у групах обстежених хворих залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)		Без еплеренону (n=74)	
	На початку	Через 6 міс	На початку	Через 6 міс
ЧСС день, за 1 хв	87 (80; 95)	79 (71; 87)***	91 (82; 98)	83 (74; 89)***
ЧСС ніч, за 1 хв	59 (50; 67)	55 (47; 63)***	59 (52; 66)	56 (48; 62)***
ЧСС доба, за 1 хв	72 (68; 78)	67 (62; 72)***	74 (69; 79)	68 (63; 74)***
Ці, ум. од.	1,40 (1,27; 1,69)	1,36 (1,19; 1,60)***	1,49 (1,33; 1,74)	1,43 (1,28; 1,79)***
Добова кількість СЕ	11369 (2140; 15062)	119 (33; 608)***	5599 (1638; 12495)	76 (44; 270)***
Добова кількість парних і групових СЕ	704 (409; 882)	6 (3; 14)***	662 (100; 1076)	8 (6; 12)***
Добова кількість епізодів СВТ/ТП	11 (6; 12)	1 (1; 1)*	6 (5; 11)	2 (1; 3)**
Сумарна тривалість епізодів СВТ/ТП упродовж доби, с	14 (8; 22)	2 (2; 4)**	20 (12; 32)	3 (2; 7)**
Добова кількість епізодів ФП	11 (6; 13)	2 (2; 3)**	10 (7; 15)	2 (2; 2)
Сумарна тривалість епізодів ФП упродовж доби, с	450 (104; 1800)	72 (34; 85)**	383 (228; 550)	62 (33; 81)*
Добова кількість ШЕ	100 (88; 288)	11 (7; 17)**	193 (117; 365)	28 (11; 36)***
Кількість епізодів ББІМ упродовж доби	1 (1; 2)	1 (1; 1)	1 (1; 2)	1 (1; 2)
Загальна тривалість епізодів ББІМ, хв	11 (10; 21)	7 (4; 10)	17 (10; 22)	7 (4; 9)*
Дисперсія PQ, мс	50 (30; 70)	45 (23; 60)***	50 (30; 80)	42 (27; 67)***
Дисперсія QT, мс	90 (70; 120)	80 (65; 100)***	90 (60; 120)	85 (59; 100)***
Дисперсія PQ / дисперсія QT	0,50 (0,34; 0,80)	0,52 (0,30; 0,72)	0,56 (0,33; 0,87)	0,50 (0,32; 0,82)**

**Примітка.** Різниця показників статистично значуща порівняно з вихідною величиною: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$  (за тестом Вілкоксона).

Таблиця 4

Кількість пацієнтів із повним зникненням аритмій за результатами лікування упродовж 6 місяців залежно від застосування еплеренону

Показник	Еплеренон (n=72)	Без еплеренону (n=74)	P <sup>1</sup>
СЕ упродовж доби	30 з 72 (41,7 %)	18 з 74 (24,3 %)	0,03
Парні і групові СЕ	45 з 55 (81,8 %)	40 з 61 (65,6 %)	0,04
Епізоди СВТ/ТП	18 з 23 (78,3 %)	20 з 27 (74,1 %)	0,72
Епізоди ФП	29 з 33 (87,9 %)	24 з 35 (68,6 %)	0,05
ШЕ	14 з 25 (56,0 %)	15 з 32 (46,9 %)	0,49
ББІМ упродовж доби	21 з 26 (80,8 %)	20 з 28 (71,4 %)	0,42

**Примітка.** <sup>1</sup> Розраховано за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

його багатогранним впливом на структурно-функціональний стан міокарда передсердь, що, насамперед, виявляється в зменшенні гемодинамічного навантаження на камеру [18]. Саме за рахунок цієї дії можна пояснити профілактичний ефект еплеренону щодо індукції СЕ і ФП. В окремих дослідженнях показано позитивний антиаритмічний ефект еплеренону щодо передсердних тахіаритмій, який реалізовано через вплив препарату на стан електричного ремоделювання передсердь [19].

T. Dartsch та співавтори спостерігали розвиток гіпертрофії ЛШ, подовження інтервалу QT, збільшення кількості ШЕ та виникнення нестійкої шлуночкової тахікардії в щурів, які впродовж

4 тиж отримували альдостерон [14]. Дослідники зробили висновок, що хронічне підвищення рівня альдостерону викликає структурне й електричне ремоделювання міокарда, що призводить до підвищеного ризику виникнення зловідних шлуночкових аритмій. Саме антиальдостероновим ефектом еплеренону можна пояснити отримане нами зменшення величини дисперсії інтервалу QT, яка слугує маркером негомогенності процесів реполяризації шлуночків та є предиктором шлуночкового аритмогенезу [11, 12].

Аналіз вихідного рівня альдостерону в плазмі крові в групах хворих залежно від застосування еплеренону показав, що у випадках повної антиаритмічної ефективності в групі прийому

Таблиця 5

Ефективність різних варіантів антиаритмічної терапії залежно від застосування еплеренону

Варіант антиаритмічної терапії	Еплеренон (n=68)	Без еплеренону (n=72)	P <sup>1</sup>
Пропафенон (n=72)	30 (41,7 %)	42 (56,8 %)	0,04
Етацизин при вагусному варіанті (n=28)	13 (46,4 %)	15 (53,6 %)	0,59
Етацизин при невагусних варіантах (n=18)	11 (61,1 %)	7 (38,9 %)	0,18
Етацизин та бісопролол (n=16)	11 (68,8 %)	5 (31,3 %)	0,03
Соталол (n=6)	3 (50,0 %)	3 (50,0 %)	1,00

**Примітка.** В аналіз не ввійшли пацієнти, які отримували аміодарон (у групі застосування еплеренону – 4 хворих, у групі без еплеренону – 2 хворих). <sup>1</sup> Розраховано за допомогою критерію  $\chi^2$  Пірсона.

Таблиця 6

Рівень альдостерону в плазмі крові в обстежених хворих залежно від варіанта антиаритмічної терапії

Варіант антиаритмічної терапії	Альдостерон, пг/мл		P <sup>1</sup>
	Еплеренон (n=68)	Без еплеренону (n=72)	
Пропафенон (n=72)	132 (92; 171)	148 (71; 207)	0,23
Етацизин при вагусному варіанті (n=28)	55 (25; 71)	52 (19; 73)	0,84
Етацизин при невагусних варіантах (n=18)	176 (115; 251)	174 (133; 234)	0,90
Етацизин та бісопролол (n=16)	190 (135; 225)	192 (72; 351)	0,88
Соталол (n=6)	147 (95; 226)	111 (41; 213)	0,44

**Примітка.** <sup>1</sup> Розраховано за допомогою U-критерію Манна – Уїтні.

еплеренону спостерігали статистично значущо вищий рівень нейрогормону (149 (95; 211) проти 107 (48; 176) пг/мл; P=0,02). Це доводило доволі логічне припущення, що підвищення антиаритмічного ефекту при додаванні до терапії еплеренону в пацієнтів з частими рецидивами ФП слід очікувати, насамперед, у разі підвищеного рівня альдостерону.

Проведено аналіз розподілу частки осіб з повним антиаритмічним ефектом залежно від застосування еплеренону в пацієнтів з різними вегетативними варіантами ФП. Так, у групі прийому еплеренону його зареєстровано у 6,5 % пацієнтів з вагусним, у 24,3 % – з адреналовим і у 20,0 % – зі змішаним варіантом ФП відповідно. Статистично значущу різницю зареєстровано між пацієнтами з вагусним і адреналовим варіантом аритмії (P<0,03). Отже, у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП ймовірність повної антиаритмічної ефективності при додатковому застосуванні еплеренону статистично значущо зростає у разі адреналового і зменшується у разі вагусного варіанта ФП. Своєю чергою в групі без застосування еплеренону такої закономірності не спостерігали, повний антиаритмічний ефект препарату зареєстровано у 19,4; 10,0 і 22,2 % пацієнтів відповідно (P>0,20).

Цікавим, на наш погляд, виявився аналіз ефективності різних варіантів антиаритмічної терапії залежно від застосування еплеренону

(табл. 5). Привертає увагу, що всі проаналізовані групи були зіставні за вихідним рівнем альдостерону в плазмі крові (P>0,20; табл. 6).

Результати аналізу свідчили, що застосування еплеренону асоціювалося з вищою антиаритмічною ефективністю етацизину (61,1 проти 38,9 %; P=0,18) і комбінації етацизину та бісопрололу (68,8 проти 31,3 %; P=0,03) у пацієнтів з невагусними варіантами ФП. Водночас у пацієнтів з невагусними варіантами аритмії застосування еплеренону асоціювалося зі статистично значущо меншою антиаритмічною ефективністю пропафенону (41,7 проти 58,3 %; P=0,03).

Для пояснення отриманих даних слід враховувати той факт, що при невагусній формі ФП етацизин використовували на другому етапі, лише в разі попередньої неефективності пропафенону. Якщо проаналізувати рівень альдостерону на першому і другому етапах, то привертає увагу його поступове підвищення, яке набуває максимальних значень на третьому етапі лікування – при застосуванні комбінації етацизину та бісопрололу (див. табл. 6). Отже, враховуючи доведену асоціацію повного антиаритмічного ефекту при застосуванні еплеренону з рівнем альдостерону в плазмі крові, певним чином, можливо пояснити отримані дані. Можливо, тут слід визнати і той факт, що підвищення антиаритмічної ефективності еплеренону буде спостерігатися не лише при високому рівні альдо-

Таблиця 7

Чинники, асоційовані з повним антиаритмічним ефектом при застосуванні еплеренону

Показник	Кореляція Спірмена	Критична величина	ВШП (95 % ДІ)
Денна ЧСС	R=0,27; P=0,04	> 78	1,2 (0,8–1,7)
ЛП/ПП	R=0,34; P=0,01	< 1,45	2,0 (1,3–3,0)
Застосування лосартану в дозі 100 мг/доб	R=0,69; P<0,0001	–	3,7 (2,8–5,1)
Зниження САТ на 4-му тижні лікування, мм рт. ст.	R=0,32; P=0,01	> 32	1,8 (1,1–2,9)
Альдостерон, пг/мл	R=0,48; P<0,0001	> 150	2,8 (2,1–3,7)

**Примітка.** ПП – праве передсердя; ВШП – відношення шансів подій; 95 % ДІ – довірчий інтервал.

стерону, а й при більш тривалому використанні препарату (тим більше що була застосована невисока доза – 25 мг/доб). Таким чином, підтверджено факт, що підвищення ефективності антиаритмічної терапії при додатковому застосуванні еплеренону слід очікувати у випадках зростання альдостерону в плазмі крові і більш тривалої терапії препаратом.

Певний інтерес викликав аналіз чинників, які показали асоціацію з повним антиаритмічним ефектом при застосуванні еплеренону (табл. 7). У аналізі свідомо не враховували різні варіанти антиаритмічної терапії.

Виявлено, що чинниками, які підвищували антиаритмічну ефективність еплеренону, були: середньоденна ЧСС, визначена за даними ХМ ЕКГ (R=0,27; P=0,04); відношення передньо-заднього розміру ЛП до ПП, розраховане за даними ехокардіографії (R=0,34; P=0,01); застосування лосартану в дозі 100 мг/добу (R=0,69; P<0,0001); динаміка САТ на 4-му тижні лікування за даними офісного вимірювання (R=0,32; P=0,01) і рівень альдостерону в плазмі крові (R=0,48; P<0,0001). Найбільш потужний асоціативний зв'язок антиаритмічної ефективності еплеренону виявлено саме із застосуванням лосартану в дозі 100 мг/добу і рівнем альдостерону в плазмі крові. Згідно з отриманими даними, у пацієнтів з ГХ і частими рецидивами ФП у разі застосування лосартану в дозі 100 мг/добу додавання еплеренону в дозі 25 мг/добу упродовж 6 міс лікування збільшує ймовірність повного антиаритмічного ефекту в 3,7 разу, в той час як при рівні альдостерону понад 150 пг/мл – у 2,8 разу. Крім того, ймовірність повної антиаритмічної ефективності еплеренону зростає в 1,2 разу за наявності ознак гіперактивності симпатoadреналової системи (зростання денної ЧСС понад 78 за 1 хв), у 1,8 разу – у випадку переконливого антигіпертензивного ефекту (зниження офісного САТ на

4-му тижні лікування > 32 мм рт. ст.) і в 2 рази – за наявності ознак нетяжкого перевантаження ЛП (відношення ЛП/ПП за даними ехокардіографії < 1,45).

## Висновки

1. У пацієнтів з гіпертонічною хворобою і частими рецидивами фібриляції передсердь додавання до базової терапії еплеренону в дозі 25 мг/добу упродовж 6 місяців приводить до більш суттєвого зменшення частоти рецидивів аритмії і збільшення тривалості періоду між нападами (в 4,8 проти 3,2 разу; P=0,04). За даними холтерівського моніторингу ЕКГ позитивний антиаритмічний ефект еплеренону супроводжується суттєвим зростанням випадків з повним усуненням зареєстрованих упродовж доби суправентрикулярних екстрасистол і епізодів фібриляції передсердь, більш суттєвим зменшенням частоти зареєстрованих за добу суправентрикулярних екстрасистол і епізодів суправентрикулярної тахікардії / тріпотіння передсердь, зменшенням величини дисперсії інтервалу QT.

2. Ймовірність повної антиаритмічної ефективності при додатковому застосуванні еплеренону статистично значущо зростає в разі адреналового варіанта фібриляції передсердь і зменшується – у разі вагусного. Як найбільш значущі чинники, що підвищують ймовірність повної антиаритмічної ефективності еплеренону, можуть бути розглянуті паралельне застосування лосартану в дозі 100 мг/добу і рівень альдостерону в плазмі крові понад 150 пг/мл; як менш значущі – вихідна середньоденна частота скорочень серця понад 78 за 1 хв і відношення розміру лівого передсердя до розміру правого передсердя менше 1,45, а також динаміка систолічного артеріального тиску на 4-му тижні лікування за даними офісного вимірювання понад 32 мм рт. ст.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування статті – В.І.; збір та опрацювання матеріалу, статистичне оброблення даних, написання тексту – Т.Д.*

## Література

1. Бунин Ю.А., Федякина Л.Ф. Комбинированная профилактическая антиаритмическая фармакотерапия фибрилляции и трепетания предсердий // Рос. кардиол. журн.– 2006.– № 6.– С. 35–45.
2. Воронков Л.Г. Альдостерон и его блокада при сердечно-сосудистой патологии // Серцева недостатність.– 2013.– № 1.– С. 53–61.
3. Жарінов О.Й., Талаєва Т.В., Ліщишина О.М. та ін. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Фібриляція передсердь.– Рекомендації Робочої групи з порушень ритму серця Асоціації кардіологів України; 2016.– 136 с.
4. Иванов В.П., Данилевич Т.Д. Роль альдостерону в розвитку фібриляції передсердь, антиальдостеронова концепція в upstream-терапії // Кардиология от науки к практике.– 2016.– № 1.– С. 89–101.
5. Павлов Е.Г., Чапурных А.В., Соловьев О.В. Применение этацизина в комбинированной терапии рецидивирующей фибрилляции // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.– 2010.– № 1 (3).– С. 64–70.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica.– М.: МедиаСфера, 2006.– 312 с.
7. Сичов О.С., Лутай М.І., Романова О.М. Амбулаторне ЕКГ-моніторингування. Рекомендації Асоціації кардіологів України.– К., 2010.– 44 с.
8. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Фібриляція передсердь. Наказ МОЗ № 597 від 15.06.2016.
9. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. Артеріальна гіпертензія № 384 від 24.05.2012 р.
10. Фомина И.Г., Тарзиманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пролафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2005.– № 4 (5).– С. 62–65.
11. Фурман Н.В., Шматова С.С., Довгалецкий П.Я. Длительность и дисперсия интервалов QT и QTc при выполнении стресс-теста больными ишемической болезнью сердца с желудочковыми нарушениями ритма // Кардиоваскулярная терапия и профилактика.– 2006.– № 5 (8).– С. 48–51.
12. Целуйко В.И., Радченко О.В. Холтеровское мониторирование в диагностике нарушений ритма и проводимости сердца // Ліки України.– 2016.– № 5–6.– С. 21–35.
13. Coumel P. Neural aspects of paroxysmal atrial fibrillation // Atrial fibrillation. Mechanisms and management / Eds. R.H. Falk, P.J. Podrid. – N.Y.: Raven Press, 1992.– P. 109–125.
14. Dartsch T., Fischer R., Gapelyuk A. et al. Aldosterone induces electrical remodeling independent of hypertension // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 164 (2).– P. 170–178.
15. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2893–2962.
16. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39.
17. 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) // J. Hypertens.– 2013.– Vol. 31 (7).– P. 1281–357.
18. Moe G.W., Laurent G., Doumanovskaia L. et al. Matrix metalloproteinase inhibition attenuates atrial remodeling and vulnerability to atrial fibrillation in a canine model of heart failure // J. Cardiac Failure.– 2008.– Vol. 14 (9).– P. 768–776.
19. Shroff S.C., Ryu K., Martovitz N.L. et al. Selective aldosterone blockade suppresses atrial tachyarrhythmias in heart failure // J. Cardiovasc. Electrophysiology.– 2006.– Vol. 17.– P. 534–541.

Надійшла 7.06.2018 р.

## Антиаритмическая эффективность эплеренона в комплексной терапии пациентов с гипертонической болезнью и частыми рецидивами фибрилляции предсердий

В.П. Иванов, Т.Д. Данилевич

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова*

**Цель работы** – оценить антиаритмическую эффективность эплеренона в комплексной терапии пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) и частыми рецидивами фибрилляции предсердий (ФП).

**Материал и методы.** Обследовано 146 пациентов с ГБ II стадии и частыми рецидивами ФП. Возраст пациентов – 37–86 лет (в среднем (61,2±0,7) года). 68 (46,6 %) обследованных – мужчины. Пациентам была назначена постоянная антиаритмическая терапия. Антиаритмическую эффективность препаратов оценивали по субъективным ощущениям пациентов – путем самооценки пациентом частоты приступов ФП и их течения. В качестве стартовой антигипертензивной терапии использовали фиксированные комбинации периндоприла с индапамидом и лосартана с гидрохлоротиазидом. У части пациентов к этим комбинациям добавляли эплеренон в дозе 25 мг/сут. Всем пациентам определяли уровень альдостерона в плазме крови и проводили суточное мониторирование ЭКГ.

**Результаты.** Дополнительное к базовой терапии назначение эплеренона в дозе 25 мг/сут в течение 6 мес приводит к более существенному уменьшению частоты рецидивов аритмии и увеличению продолжительности

периода между приступами (в 4,8 против 3,2 раза;  $P=0,04$ ). По данным ХМ ЭКГ положительный антиаритмический эффект эплеренона сопровождается существенным ростом количества случаев с полным устранением суправентрикулярных экстрасистол (СЭ) в течение суток ( $P<0,001$ ) и эпизодов ФП ( $P=0,05$ ), более существенным уменьшением частоты СЭ в сутки ( $P=0,007$ ) и эпизодов суправентрикулярной тахикардии/трепетания предсердий (СВТ/ТП) ( $P<0,04$ ), уменьшением величины дисперсии интервала QT ( $P<0,04$ ). Вероятность полной антиаритмической эффективности при дополнительном применении эплеренона достоверно возрастает при адреналовом варианте ФП и уменьшается – в случае вагусного ( $P<0,03$ ). В качестве факторов, повышающих вероятность полной антиаритмической эффективности эплеренона, могут выступать среднесуточная частота сокращений сердца  $> 78$  в 1 мин, отношение размера левого предсердия к размеру правого предсердия (ЛП/ПП)  $< 1,45$ , применение лосартана в дозе 100 мг/сут, динамика офисного систолического артериального давления на 4-й неделе лечения  $> 32$  мм рт. ст. и уровень альдостерона в плазме крови  $> 150$  пг/мл.

**Выводы.** Эплеренон обеспечивал дополнительный антиаритмический эффект у пациентов с ГБ и пароксизмальной ФП. Положительный антиаритмический эффект эплеренона сопровождается существенным увеличением количества случаев с полным устранением СЭ в течение суток и эпизодов ФП, более существенным уменьшением частоты СЭ в сутки и эпизодов СВТ/ТП, уменьшением величины дисперсии интервала QT. Вероятность полной антиаритмической эффективности при дополнительном применении эплеренона достоверно возрастает при адреналовом варианте ФП и уменьшается – при вагусном. Вероятность полной антиаритмической эффективности эплеренона повышают такие факторы: среднесуточная частота сокращений сердца  $> 78$  в 1 мин, отношение ЛП/ПП  $< 1,45$ , применение лосартана в дозе 100 мг/сут, динамика офисного систолического артериального давления на 4-й неделе лечения  $> 32$  мм рт. ст. и уровень альдостерона в плазме крови  $> 150$  пг/мл.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, фибрилляция предсердий, эплеренон, альдостерон.

## Antiarrhythmic efficiency of eplerenon in complex therapy of patients with arterial hypertension and frequent recurrences of atrial fibrillation

V.P. Ivanov, T.D. Danilevych

*National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia*

**The aim** – to determine antiarrhythmic efficiency of eplerenone in the complex therapy of patients with arterial hypertension (AH) and frequent recurrences of atrial fibrillation (AF).

**Material and methods.** 146 patients with AH II stage and frequent recurrences of AF were examined. The age of the patients was from 37 till 86 years. Among them 68 (46.6 %) were males. Permanent antiarrhythmic therapy was prescribed in all patients. The antiarrhythmic efficiency was evaluated by patient-reported frequency of AF attacks and their course. Fixed combinations of perindopril with indapamide and losartan with hydrochlorothiazide were used as a starting antihypertensive therapy. Eplerenone 25 mg daily was added in a number of the patients. All patients were examined by determining serum aldosterone levels and daily ECG monitoring.

**Results.** Usage of eplerenone during 6 months decreased frequency of recurrences of AF and increased the duration of the period between recurrences (4.8 vs. 3.2 times,  $P=0.04$ ). Antiarrhythmic effect of eplerenone was accompanied by significant increase of cases with complete elimination of supraventricular premature contractions (SPC) ( $P<0.001$ ) and AF episodes ( $P=0.05$ ), significant decrease of daily SPC frequency ( $P=0.007$ ) and supraventricular paroxysmal tachycardias / atrial flutter episodes ( $P<0.04$ ), decrease of QT interval dispersion ( $P<0.04$ ). The probability of complete antiarrhythmic efficacy with additional use of eplerenone was significantly more in case of the adrenal AF ( $P<0.03$ ). Factors increasing the probability of complete antiarrhythmic efficacy of eplerenone were: daily heart rate  $> 78$  per minute, the ratio of left atrium /right atrium  $< 1.45$ , using of losartan in a dose of 100 mg/day, the dynamics of systolic blood pressure (BP) at the 4th week of treatment according to data of office measurement of BP  $> 32$  mm Hg, and plasma level of aldosterone  $> 150$  pg/ml.

**Conclusions.** Eplerenone provided additional antiarrhythmic effect in patients with AH and paroxysmal AF. Positive antiarrhythmic effect of eplerenone accompanied by a significant increase in cases with a complete elimination of SPC and AF episodes, significant decrease in the frequency of SPC for the day and SVPT/AF episodes, decrease in the dispersion of QT interval. The probability of complete antiarrhythmic efficacy with additional use of eplerenone significantly increases in the case of adrenal variant and decreases in the case of vagal variant of AF. As factors that increase the probability of complete antiarrhythmic efficacy of eplerenone are: daily HR  $> 78$ , the ratio LA/RA  $< 1.45$ , using of losartan in a dose of 100 mg/day, the dynamic of systolic BP at the 4th week of treatment according to data of office measurement of BP  $> 32$  mm Hg and plasma level of aldosterone  $> 150$  pg/ml.

**Key words:** arterial hypertension, atrial fibrillation, eplerenone, aldosterone.



# Характеристика и результаты использования нового метода клиничко-эхокардиографической диагностики обструктивной ишемической болезни сердца с расчетом индекса наличия коронарной обструкции

Е.А. Коваль<sup>1</sup>, А.В. Хомич<sup>2</sup>, С.В. Романенко<sup>1</sup>, А.С. Скоромная<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

<sup>2</sup> Днепропетровский областной клинический центр кардиологии и кардиохирургии, Днепр

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, систолическая функция левого желудочка, тканевая импульсная доплерография, индекс наличия коронарной обструкции

В последние годы накопление большого массива данных современных морфологических и функциональных методов исследований привело к разработке международными экспертными группами (QUO VADIS и иными) новых подходов к классификации ишемической болезни сердца (ИБС), ее острых и хронических форм, с различением вариантов с обструкцией магистрального коронарного кровотока как причины ишемии миокарда или без нее, а также с достоверной ишемией миокарда, с введением понятия INOCA (ischemia and no obstructive coronary artery disease – ишемия и отсутствие обструктивной ишемической болезни сердца) и MINOCA (myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries – инфаркт миокарда с необструктивными коронарными артериями) [3]. Понятие MINOCA приобрело уже официальный статус и включено в последние Европейские рекомендации по диагностике и терапии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST [5]. В связи с признанием разных механизмов патогенеза ишемии миокарда или их сочетания необходимо широкое, но оправданное особенностями случая применение инвазивных методов диагностики и терапии обструктивной ИБС.

Согласно действующим европейским и украинским рекомендациям по стабильной ИБС [2, 9], основным инструментом для клинического выявления претестовой вероятности наличия ИБС, ишемии миокарда являются номограммы, которые учитывают возраст, пол и характер болевого синдрома в грудной клетке (типичная или атипичная стенокардия, или неангинальный характер болевого синдрома). Альтернативными средствами оценки могут быть расчетные модели Duke, Diamond-Forester, CAD consortium [4, 6, 8, 10], которые, кроме уже указанных клинических параметров, могут учитывать также анамнез инфаркта миокарда, наличие зубца Q на ЭКГ, изменения сегмента ST и зубца T, курение, наличие в анамнезе сахарного диабета, дислипидемии и артериальной гипертензии. В результате пациент относится к одной из трех категорий: низкой, высокой и промежуточной вероятности наличия ИБС. Наиболее простой в аспекте определения лечебной тактики является категория высокого риска (претестовая вероятность более 85 %), требующая дальнейших диагностических процедур лишь для определения степени риска пациента и соответствующего выбора инвазивной или медикаментозной

стратегии лечения стенокардии. Для категории со средней вероятностью наличия обструктивной ИБС перед проведением коронароангиографии (КАГ) необходима предварительная серия дополнительных функциональных тестов. Наиболее распространенными являются нагрузочные ЭКГ-тесты, к основным ограничениям которых относятся частое недостижение целевой частоты сокращений сердца вследствие коморбидной патологии, трудности интерпретации начально измененной ЭКГ, их чувствительность является умеренной (45–50 %) при высокой специфичности (85–90 %). Иные современные методы направлены на выявление зон гипокинезии миокарда при нагрузке (стресс-эхокардиография в сочетании с тканевой импульсной доплерографией или определением миокардиальной деформации) или уровня перфузии миокарда (радиоизотопная однофотонная эмиссионная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)), неинвазивное изучение анатомии коронарных артерий – КА (компьютерно-томографическая (КТ) ангиография, уровень кальция в КА, МРТ-ангиография). Несмотря на повышение диагностических возможностей этих современных методов относительно ЭКГ-нагрузочных тестов, их основным недостатком остается высокая стоимость и недостаточная доступность для широкой клинической практики.

Цель работы – разработать и оценить комбинированный неинвазивный метод выявления обструктивной ишемической болезни сердца с использованием показателей претестовой вероятности ишемической болезни сердца и характеристики сегментарной систолической функции левого желудочка.

## Материал и методы

В исследование включали лиц с наличием жалоб на боли в области сердца типично ангинозного и атипичного характера, отсутствием известных перенесенного инфаркта миокарда или реваскуляризации КА, с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) больше 55 % по данным стандартной трансторакальной эхокардиографии.

Критериями исключения из исследования были: документация спазма КА (вазоспастическая стенокардия), неоптимальная визуализа-

ция сердца во время эхокардиографии, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по NYHA, противопоказания для проведения проб с дозированной физической нагрузкой (ДФН), психические заболевания, наличие сопутствующей патологии в стадии декомпенсации (хронического обструктивного заболевания легких, почечной и печеночной недостаточности, иной значимой хронической патологии в стадии обострения).

В исследование в соответствии с критериями включения и исключения зачислили 81 пациента (средний возраст –  $(56,2 \pm 9,9)$  года, 64 % мужчин). В дальнейшем выборка была разделена на тестовую (обучающую) и проверочную группы (49 и 32 пациента соответственно), сопоставимые между собой по характеру болевого синдрома, возрасту, соотношению полов и относительной частоте сопутствующей патологии (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемии) и других дополнительных факторов сердечно-сосудистого риска. Характеристика пациентов исследуемых выборок представлена в табл. 1.

Трансторакальную эхокардиографию и тканевую импульсную доплерографию проводили всем пациентам по общепринятой методике согласно рекомендациям рабочей группы по функциональной диагностике Ассоциации кардиологов Украины [1] на аппарате Sonos 7500 (Philips, США), датчиком с переменной частотой 1,5/4,0 МГц. Импульсно-волновые тканевые доплеровские исследования выполняли из апикального доступа на уровне 2, 4 камер и по длинной оси ЛЖ в режиме реальной скорости. Для получения представления о регионарной сократимости определяли скорость систолического сокращения ( $S_m$ ) 12 сегментов (базально-септальный, средне-септальный, верхушечно-септальный, верхушечно-боковой, средне-боковой, базально-боковой, базально-передний, средне-передний, верхушечно-передний, базально-нижний, средне-нижний, верхушечно-нижний) и вычислением усредненной  $S_m$  для перечисленных отделов ЛЖ [1]. Оценивали параметры систолической функции ЛЖ, размеры и объемы полостей, изучали структуру и функцию клапанов сердца, рассчитывали массу миокарда ЛЖ. По модифицированному алгоритму Симпсона определяли ФВ ЛЖ.

Индекс наличия коронарной обструкции (ИНКО) выражали в условных единицах и рас-

Таблица 1  
Клинико-анамнестическая характеристика исследуемых групп

Показатель	Тестовая выборка (n=49)	Проверочная выборка (n=32)
Возраст, годы	56,2±9,9	55,4±6,9
Мужчины	31 (64 %)	21 (65 %)
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	24,6±0,8	24,8±1,9
Артериальная гипертензия	20 (41 %)	13 (41 %)
Дислипидемия	23 (47 %)	17 (53 %)
Курение	13 (26 %)	10 (31 %)
Характер болевого синдрома		
Типичная стенокардия	37 (75 %)	22 (69 %)
Атипичная стенокардия	12 (25 %)	10 (31 %)

**Примечание.** Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – в виде  $M \pm \sigma$ . Различия для всех показателей между группами статистически незначимы ( $P > 0,05$ ).

считывали как отношение претестовой вероятности ИБС к средней скорости систолического сокращения 12 сегментов миокарда, определенной при тканевой импульсной доплерографии. Предложенный нами показатель ИНКО является математическим соотношением претестовой вероятности ИБС, которая рассчитывается по таблицам, приведенным в рекомендациях Европейского общества кардиологов 2013 г., посвященных диагностике и терапии хронической ИБС, и аналогичных украинских рекомендациях, постановлением МЗ Украины № 152, 2016 [2, 9], и усредненной по 12 сегментам скорости систолического движения миокардиальной стенки ( $Sm\ mean$ ):

$$ИНКО = \frac{\text{претестовая вероятность (\%)}}{Sm\ mean\ (см/с)}$$

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 6,0. Различия показателей считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ . Характер распределения признаков в исследуемой выборке устанавливали путем визуальной оценки соответствия гистограммы распределения показателя с кривой нормального распределения, а также применяя W-критерий Шапиро – Уилка. При описании нормально распределенных признаков указывали среднюю величину ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $\sigma$ ), а также стандартную погрешность ( $m$ ), при отклонении от закона нормального распределения – медиану ( $Me$ ) и интерквартильный интервал. Оценку диагностической информативности метода проводили с помощью ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic) с расчетом чувствительности, специфичности, интегральной характеристики – площади под ROC-кривой

(AUC) и определением порогового значения результатов.

### Результаты и их обсуждение

Претестовая вероятность ИБС в тестовой выборке (медиана; интерквартильный интервал) составила 61 % (21–74 %), причем подавляющее большинство обследованных (48 из 49 больных) принадлежали к категории промежуточной претестовой вероятности ИБС (15–85 %). Статистически значимых различий по показателю глобальной систолической функции ЛЖ у пациентов тестовой и проверочной выборок не выявлено: ФВ ЛЖ составила соответственно (54,3±7,4) и (52,8±6,5) % ( $P=0,2$ ).

По данным тканевой импульсной доплерографии, значения  $Sm\ mean$  у больных тестовой выборки составили (7,8±1,1) см/с, с колебаниями в диапазоне от 5,2 см/с (минимум) до 11,4 см/с (максимум). Значения ИНКО характеризовались ненормальным распределением с тенденцией к бимодальному, с диапазоном самых низких точек распределения между модами от 7 до 9 усл. ед. Медиана ИНКО равнялась 7–8 усл. ед., интерквартильный интервал – 3,5–9,8 усл. ед. По данным КАГ, обструктивные поражения КА выявлены у 23 (47 %) больных тестовой выборки. Для определения пороговых величин ИНКО как диагностического критерия наличия обструкции КА был применен ROC-анализ, результаты которого для значений ИНКО 7; 7,5; 8; 8,5 и 9 усл. ед. приведены в табл. 2.

Наилучшие показатели диагностической мощности ИНКО были получены для порогового значения 8 усл. ед., которое и было избрано для

Таблица 2

Распределение пороговых значений индекса наличия коронарной обструкции по результатам ROC-анализа

ИНКО, усл. ед.	Чувствительность, %	Специфичность, %	Площадь под ROC-кривой
7	51	96	0,91
7,5	64	95	0,927
8	80	91	0,965
8,5	82	80	0,935
9	90	68	0,891

Таблица 3

Результаты сопоставления чувствительности и специфичности определения индекса наличия коронарной обструкции в обучающей и проверочной выборках

Показатель	Обучающая выборка		Проверочная выборка	
	ИНКО > 8	ИНКО < 8	ИНКО > 8	ИНКО < 8
Обструкция КА	18	5	12	2
Интактные КА	2	24	1	17
Чувствительность, %	80		85	
Специфичность, %	91		95	
Площадь под ROC-кривой	0,965		0,97	

Таблица 4

Сравнительная характеристика неинвазивных тестов, используемых для диагностики стабильной ишемической болезни сердца

Показатель	Чувствительность, %	Специфичность, %
ЭКГ-тест с ДФН	45–50	85–90
Стресс-эхокардиография	80–85	80–88
Стресс-ПЭТ-КТ	73–92	63–87
Стресс-эхокардиография с добутамином	79–83	82–86
МРТ с добутамином	79–88	81–91
КТ-ангиография	95–99	64–83
ИНКО	80–85	91–95

дальнейшей верификации в проверочной выборке.

Претестовая вероятность ИБС в проверочной выборке составила 59 % (28–62 %), что статистически значимо не отличалось от тестовой группы ( $P=0,4$ ). Все больные проверочной когорты также принадлежали к наиболее распространенной промежуточной зоне претестовой вероятности (15–85 %). По результатам тканевой импульсной доплерографии средние значения сегментарной систолической функции ЛШ равнялись ( $7,4 \pm 1,18$ ) см/с ( $P=0,8$  по сравнению с тестовой выборкой). Расчетные показатели ИНКО равнялись 7,5 усл. ед. (3,8–9,5 усл. ед.), что также было сопоставимым с результатами тестовой группы ( $P=0,76$ ). При проведении КАГ обструктивные поражения КА были выявлены у 14 (44 %) больных, что статистически значимо не отличалось от тестовой

выборки ( $P=0,8$ ). Чувствительность и специфичность показателя ИНКО с пороговым значением 8 усл. ед. относительно прогнозирования наличия обструктивных поражений коронарного русла в проверочной выборке составили соответственно 85 и 95 % с площадью под ROC-кривой 0,97, без статистически значимых различий показателей диагностической мощности ИНКО по сравнению с тестовой выборкой ( $P=0,85$ ). Детальное распределение величин ИНКО в зависимости от наличия обструктивного поражения КА, чувствительности и специфичности ИНКО в обеих выборках приведено в табл. 3.

Обобщая предикативные свойства ИНКО относительно наличия обструкции КА на основе результатов тестовой и проверочной выборок, можно констатировать высокую чувствительность и специфичность метода (80–85 % и

91–95 % соответственно), что не уступают таковым показателям распространенных методов доинвазивной диагностики, а в отдельных случаях и превышают их (табл. 4).

## Выводы

1. На основе совокупной оценки претестовой вероятности ишемической болезни сердца и эхокардиографической оценки сегментарной систолической функции левого желудочка с расчетом усредненной по 12 сегментам скорости систолического движения миокардиальной стенки разработан новый комплексный неинвазивный метод диагностики обструктивного поражения коронарных артерий при ишемической болезни сердца.

2. При анализе претестовой клинической вероятности наличия ишемической болезни сердца и ее сопоставления с сегментарными нарушениями систолической функции левого желудочка предложена оценка их взаимосвязи с помощью расчета индекса наличия коронарной обструкции.

3. На основе клинико-функционального обследования тестовой и проверочной сопоставимых выборок больных с различной вероятностью наличия обструктивного атеросклероза коронарных артерий установлено, что при величине индекса наличия коронарной обструкции более 8 усл. ед. статистически значимо диагностируется наличие обструктивного поражения коронарных артерий.

4. Установлена высокая чувствительность (80–85 %) и высокая специфичность (91–95 %) нового метода, сопоставимая с современными инвазивными (коронароангиография) и высокозатратными неинвазивными методами (магнитно-резонансная томография с добутамином) диагностики обструктивного атеросклероза коронарных артерий и вызванной им ишемии миокарда.

*Ограничения исследования.* Несмотря на полученные позитивные статистически значимые результаты использования нового комплексного метода с расчетом индекса наличия коронарной обструкции, к ограничениям исследова-

ния следует отнести обследование относительно малой выборки больных, а также неизученность диагностического потенциала метода для косвенной оценки наличия локальной ишемии в случаях микроваскулярной и вазоспастической стенокардии.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, написание статьи, редактирование текста – Е.К., А.Х., С.Р.; сбор материала, обзор литературы – А.Х., А.С.; статистическая обработка данных – С.Р.*

## Литература

1. Коваленко В.М. та ін. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Української асоціації спеціалістів з ехокардіографії.– К., 2009.
2. Наказ МОЗ № 152 від 02.03.2016 р. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів стандартизації медичної допомоги при стабільній ішемічній хворобі серця // <http://old.moz.gov.ua/ua/portal/>.
3. Berry C. Stable coronary syndromes: the case for consolidating the nomenclature of stable ischemic heart disease // *Circulation*.– 2017.– Vol. 136.– P. 437–439.
4. Bittencourt M.S., Hulten E., Polonsky T.S. et al. European Society of Cardiology – Recommended Coronary Artery Disease Consortium Pretest Probability Scores More Accurately Predict Obstructive Coronary Disease and Cardiovascular Events Than the Diamond and Forrester Score: The Partners Registry // *Circulation* AHA.– 2016.– Vol. 159.– P. 509.
5. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // *Eur. Heart J.*– 2017.– 00.– P. 1–66.
6. Froelicher V.F., Lehmann K.G., Thomas R. et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services 016 (QUEXTA) Study Group. Quantitative Exercise Testing and Angiography // *Ann. Intern. Med.*– 1998.– Vol. 128.– P. 965–974.
7. Kaski J. Provocative tests for coronary artery spasm in MINOCA: necessary and safe? // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 99–101.
8. Morise A.P., Diamond G.A. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women // *Am. Heart. J.*– 1995.– Vol. 130.– P. 741–747.
9. Stable Coronary Artery Disease. Management of ESC Clinical Practice Guidelines Reference // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
10. Utility of the Diamond-Forrester Classification in Stratifying Acute Chest Pain in an Academic Chest Pain Center // *Circulation*.– 2016.– Vol. 15.– P. 56–59.

Надійшла 5.06.2018 р.

## Характеристика і результати використання нового методу клініко-ехокардіографічної діагностики обструктивної ішемічної хвороби серця з розрахунком індексу наявності коронарної обструкції

О.А. Коваль<sup>1</sup>, А.В. Хомич<sup>2</sup>, С.В. Романенко<sup>1</sup>, А.С. Скоромна<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

<sup>2</sup> Дніпропетровський обласний клінічний центр кардіології і кардіохірургії, Дніпро

**Мета роботи** – розробити та оцінити комбінований неінвазивний метод виявлення обструктивної ішемічної хвороби серця (ІХС) з використанням показників претестової ймовірності ішемічної хвороби серця і характеристики сегментарної систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ).

**Матеріал і методи.** Залучена вибірка (81 особа з наявністю скарг на болі в ділянці серця типово ангінозного й атипичного характеру, відсутністю інших відомих структурних уражень серця, без інфаркту міокарда або коронарної реваскуляризації в анамнезі, 64 % чоловіків, середній вік – (56,2±9,9) року) складалася з досліджуваної та контрольної груп (49 та 32 пацієнти відповідно), зіставних між собою за віком, співвідношенням статей та відносною частотою супутньої патології (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2-го типу, дисліпідемії). Індекс наявності коронарної обструкції (ІНКО) виражали в умовних одиницях та розраховували як відношення претестової ймовірності ІХС до середньої швидкості систолічного скорочення 12 сегментів міокарда, визначеної за допомогою тканинної імпульсної доплерографії.

**Результати.** За даними коронароангіографії, обструктивні ураження коронарних артерій діагностовано у 37 пацієнтів, у тому числі у 23 (47 %) хворих досліджуваної групи та 14 (44 %) – контрольної. ІНКО у пацієнтів досліджуваної групи становив (7,8±3,8) ум. од., з бімодальним розподілом показника та дихотомічним значенням 8 ум. од., для якого встановлені чутливість 80 % і специфічність 91 %, площа під кривою в ROC-аналізі – 0,965. Подібні діагностичні властивості ІНКО зі значеннями більше 8 ум. од. були підтверджені при подальшому аналізі даних контрольної групи: чутливість та специфічність дорівнювали відповідно 85 і 95 %, площа під ROC-кривою – 0,971.

**Висновки.** Запропонований у роботі новий комбінований неінвазивний метод з розрахунком ІНКО, який ґрунтується на претестовій ймовірності ІХС та результатах тканинної доплерографії, при значеннях більше 8 ум. од. дозволяє з високою чутливістю і специфічністю прогнозувати наявність обструктивних уражень коронарних артерій. Визначення ІНКО не є затратним методом та може бути доцільним на ранніх етапах доінвазивної діагностики у хворих з підозрою на наявність обструктивної ІХС або таких, що вже перенесли інвазивні втручання, для визначення подальшої тактики лікування.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, систолічна функція лівого шлуночка, тканинна імпульсна доплерографія, індекс наявності коронарної обструкції.

## New clinical-echocardiographic method to reveal obstructive coronary artery disease presence with index of coronary obstruction calculation: its characteristics and verification

O.A. Koval<sup>1</sup>, A.V. Khomych<sup>2</sup>, S.V. Romanenko<sup>1</sup>, A.S. Skoromna<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipropetrovsk Medical Academy of Healthcare Ministry of Ukraine, Dnipro, Ukraine

<sup>2</sup> Dnipropetrovsk Regional Clinical Center of Cardiology and Cardiac Surgery, Dnipro, Ukraine

**The aim** – to elaborate and to validate the combined non-invasive method to reveal the obstructive coronary artery disease (CAD) presence using its clinical pretest probability value in conjunction with tissue Doppler data of local systolic wall motion.

**Material and methods.** 81 pts with typical anginal and atypical chest pain and known absence of structural myocardial diseases as well as history of myocardial infarction and coronary revascularization, 64 % men, age 56.2±9.9 yrs old were examined. All patients were divided into investigational (teaching) and checking group (49 and 32 patients, accordingly) comparable by age, gender and main comorbidities rates. The index of coronary obstruction (INCO) was expressed in conventional units and was calculated as the ratio of CAD pretest probability to mean systolic wall motion velocity of 12 myocardial segments by tissue Doppler imaging.

**Results.** Invasive angiography identified obstructive lesions of coronary arteries in 37 patients, including 23 patients (47 %) of the investigational group and 14 (44 %) in checking group. The investigational group patients' INCO composed 7.8±3.8 conv units with bimodal distribution of the parameter and cut-off point at 8 conv units which corresponds to 80 % sensitivity and 91 % specificity, AUC in ROC analysis 0,965. Comparable diagnostic properties of INCO at 8 conv units were confirmed during the further analysis in checking group with 85 % sensitivity and 95 % specificity, AUC 0.971.

**Conclusions.** New complex non-invasive diagnostic method including INCO calculation based on CAD pretest probability and local systolic wall motion velocities evaluation by tissue Doppler was proposed. High INCO sensitivity and specificity at value – 8 conv units to determine obstructive lesions in coronary arteries were shown. INCO calculation may be widely used at the first step of non-invasive diagnosis in suspected CAD, as well as for determination of the further strategy in patients after coronary revascularization.

**Key words:** coronary artery disease, systolic myocardial function, tissue Doppler imaging, index of coronary obstruction.

# Ультразвуковий аналіз ритму серця плода: клінічне значення і диференційна діагностика брадіаритмій

Н.В. Лозинська, Ю.А. Іванів

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького*

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *ультразвукова діагностика, серце плода, брадіаритмія, атріовентрикулярна провідність, атріовентрикулярна блокада, атріовентрикулярний інтервал, синдром подовженого інтервалу QT*

Розлади ритму – найчастіша патологічна знахідка при дослідженні серцево-судинної системи плода. Брадіаритмія – найменша за чисельністю група аритмій плода, її частка, за даними літератури, становить приблизно 3 %, а діагностичним критерієм є частота серцевих скорочень (ЧСС) плода менше ніж 100 за 1 хв. Вона може бути представлена тільки зниженням ЧСС, або бути наслідком різних порушень атріовентрикулярної (АВ) провідності, або їх поєднанням з розладами збудливості міокарда. Основними видами пренатальних брадіаритмій є такі: 1) синусова брадикардія; 2) брадіаритмія, спричинена частими блокованими передсердними екстрасистолами; 3) АВ-блокада різного ступеня [12, 14]. Сучасна система акушерського нагляду з широким використанням різних методик моніторингу за діяльністю серця плода дає можливість досить часто виявляти аритмії на різних термінах вагітності.

Мета роботи – оцінити можливості ультразвукового обстеження серця плода у виявленні й проведенні диференційної діагностики брадіаритмій, вивчити їх вплив на гемодинаміку плода, а також з'ясувати користь пренатальної ультразвукової діагностики брадіаритмій у процесі динамічного спостереження за станом плода з метою визначення оптимальної тактики ведення вагітності.

## Матеріал і методи

Проведено аналіз ехокардіографічних досліджень серця плода, здійснених нами з квітня 1996 р. до липня 2016 р. За цей період обстежили 2073 вагітних і виявили 213 випадків аритмій серця плода.

Обстеження виконували в діагностичному центрі «Сімекс-Соно» на апаратах Acuson XP 128, Acuson Aspen із застосуванням секторного датчика з частотою 5 МГц і Toshiba Applio із застосуванням конвексного датчика з частотою 7 МГц. Кожне обстеження фіксували й архівували на електронному і паперовому носіях.

Ультразвукове обстеження серця плода проводили за загальним протоколом. Анатомію серця плода оцінювали, базуючись на сегментарному аналізі [15]. Ритм серця плода визначали шляхом одночасної реєстрації механічних подій (скорочень передсердь і шлуночків), які є наслідком електричної активності, з оцінкою співвідношення між ними, а також вимірювали часові інтервали серцевого циклу з розрахунком їхнього співвідношення. З цією метою застосовували різні ультразвукові методики: М-спосіб, кольорова, імпульсно-хвильова і тканинна доплерографія [2, 4, 6, 11–14].

## Результати та їх обговорення

За період дослідження виявили 45 випадків брадіаритмії плода, що становило 2,2 % від кількості обстежених і 21,1 % від кількості всіх аритмій. З них 20 випадків брадіаритмії зумовлені періодами брадикардії різної тривалості, по 9 випадків синусової брадикардії та АВ-блокади III ступеня, 5 випадків блокованої передсердної бігемінії та 2 – АВ-блокади II ступеня. Співвідношення окремих видів цієї групи аритмій представлено на *рис. 1*.

Виявлення стійкої брадикардії у плода вимагає проведення ретельного ехокардіографічного обстеження для того, щоб перевірити наявність органічної патології й оцінити можливі гемодинамічні наслідки. Брадіаритмії з частотою скорочень шлуночків понад 60 за 1 хв достатньо добре толеруються плодами за допомогою різних адаптаційних механізмів. Постійні форми брадіаритмії з частотою менше 55 за 1 хв зазвичай призводять до серйозних гемодинамічних ускладнень навіть за відсутності природжених вад серця [12, 13].

Однчасна реєстрація за допомогою ехокардіографії скорочень передсердь і шлуночків, визначення співвідношення між ними та вимірювання АВ-інтервалу дають змогу діагностувати різні форми брадіаритмії плода, а покроковий підхід в інтерпретації отриманої інформації забезпечує надійний результат.

Регулярні серцеві скорочення з частотою менше ніж 100 за 1 хв з АВ-співвідношенням 1 : 1

є ознакою синусової брадикардії. Короткотривалі епізоди брадикардії плода внаслідок тиску ультразвукового датчика на передню абдомінальну стінку вагітної не повинні викликати занепокоєння і не вимагають ні динамічного спостереження, ні жодного лікування. Вважають, що брадикардія плода може виникати також через компресію нижньої порожнистої вени вагітної збільшеною маткою, а тому швидко зникає після зміни положення тіла [4, 11–13].

Якщо немає супутньої патології плода, то тривала синусова брадикардія має доброякісний перебіг завдяки відсутності гемодинамічних ускладнень. Однак аритмія може бути результатом дистресу плода внаслідок внутрішньоутробного затримання розвитку або виявом вірусного ураження міокарда. У таких випадках аритмія є негативним прогностичним маркером, і лише подолання основної проблеми поліпшує подальший перебіг вагітності. Крім того, тривала синусова брадикардія плода може бути ознакою синдрому подовженого інтервалу QT. Пренатальне розпізнавання цієї патології важливе для визначення акушерської тактики з метою запобігання грізним ускладненням. Ще однією причиною стійкої брадикардії може бути дисфункція синусового вузла, однак пренатальна діагностика цієї патології поки що неможлива [2, 6, 7, 13].

Брадіаритмія, спричинена блокованою передсердною екстрасистолією, – це переважно короточасний розлад ритму, який не спричиняє гемодинамічних ускладнень у плода і зникає спонтанно [2, 6, 7, 13].

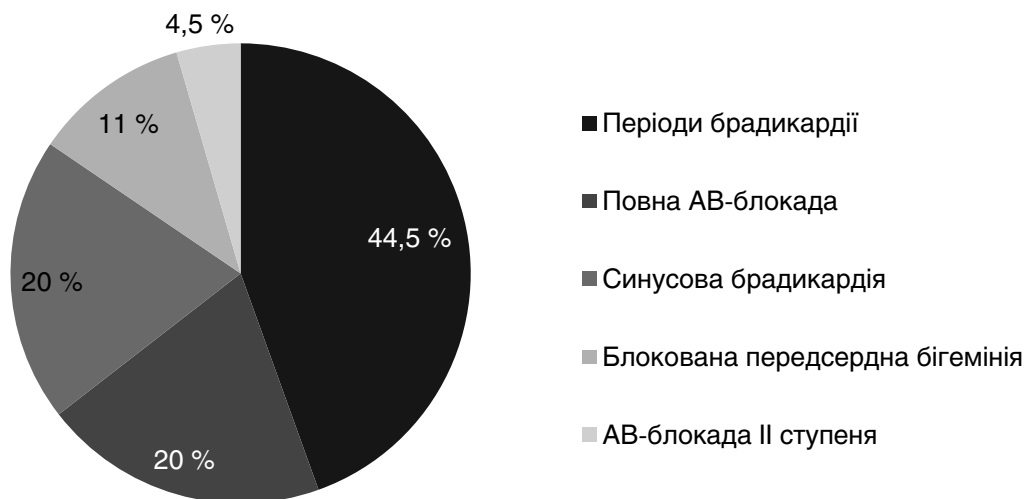


Рис. 1. Частота виявлення різних видів брадіаритмії серця плода.



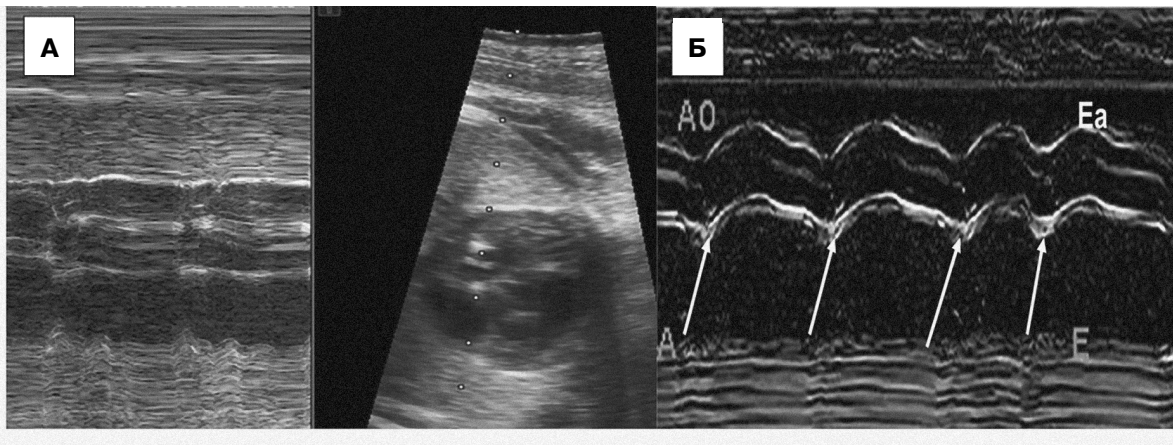


Рис. 2. Результати ультразвукового обстеження серця плода пацієнтки Б., 33 роки, 15 тижнів вагітності: А – блокована передсердна бігемія, М-спосіб, хід променя через порожнини передсердя і шлуночка; Б – окрема передсердна екстрасистола, М-спосіб, скенування через порожнину лівого передсердя і аортальний клапан. Передчасне скорочення стінки передсердя (Е) передчує передчасному відкриттю аортального клапана (Еа).

Ілюстрацією цього твердження є клінічний випадок з нашої серії спостережень. Пацієнтка Б., 33 роки, 15 тижнів вагітності, скерована для проведення ультразвукового обстеження серця плода у зв'язку з аритмією плода. Під час обстеження виявили дефект міжшлуночкової перегородки і брадіаритмію з частотою скорочень шлуночків 72 за 1 хв. Скоротлива здатність обох шлуночків залишалася нормальною. Провівши детальний аналіз ритму серця плода, виявили блоковану передсердну бігемію (рис. 2А). Враховуючи доброякісний характер виявленої аритмії, рекомендували нагляд гінеколога і повторний огляд через три тижні.

Під час повторного обстеження підтвердили наявність дефекту міжшлуночкової перегородки і зафіксували лише окремі надшлуночкові екстрасистоли без гемодинамічних ускладнень на тлі правильного ритму з ЧСС 150 за 1 хв (рис. 2Б).

Контрольний огляд через 8 тижнів не виявив динамічних змін: видно дефект міжшлуночкової перегородки, окремі надшлуночкові екстрасистоли на тлі нормальної ЧСС. Скоротлива здатність шлуночків збережена, ознак декомпенсації кровообігу плода немає. Рекомендували нагляд гінеколога з контролем ритму серця плода. Наступне обстеження проводили вже через місяць після народження здорової дитини. Виявили перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки із незначною дилатацією лівого шлуночка (ЛШ) без ознак легеневої гіпертензії, зі збереженою скоротливою здатністю

ЛШ. Ритм серця був правильним, розладів ритму не зафіксували (рис. 3).

Часта блокована надшлуночкова екстрасистоля у плода вимагає проведення диференційної діагностики з АВ-блокадою II ступеня. Диференціація між відсутністю проведення електричних імпульсів із передсердь на шлуночки через рефрактерність АВ-вузла і справжньою АВ-блокадою у пренатальний період важлива через різне прогностичне значення цих аритмій. АВ-блокада є тривалою, ступінь її може прогресувати у пренатальний період і спричиняти загрозливі гемодинамічні ускладнення [2].

Наші спостереження переконують, що блоковану передсердну бігемію характеризують неритмічні скорочення передсердь, АВ-співвідношення становить 2 : 1, а скорочення шлуночків ритмічні з частотою 60–80 за 1 хв (рис. 3). Для диференційної діагностики між блокованою передсердною бігемією і АВ-блокадою 2 : 1 ми визначали інтервал між двома проведеними на шлуночок скороченнями передсердя (1), а також інтервал між проведеним на шлуночок і блокованим скороченнями передсердя (2). У випадку АВ-блокади інтервал «2» становив половину від інтервалу «1», а у випадку блокованої передсердної бігемії він був значно меншим (рис. 4) [2, 13].

Якщо розпізнають блоковану передсердну бігемію плода, то доцільним буде динамічне спостереження за ритмом серця в пренатальний період, оскільки, за даними літератури, у

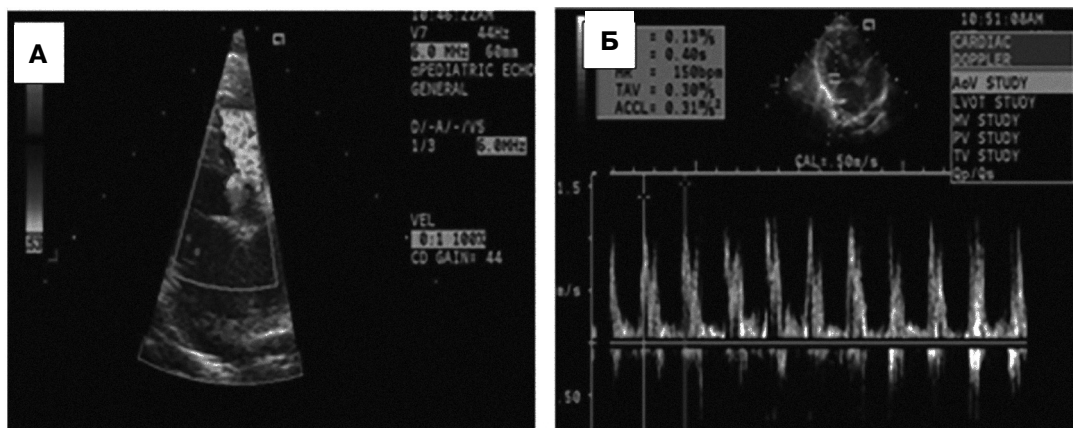


Рис. 3. Результати візуалізації серця дитини віком 1 місяць. Кольорова доплерографія чітко показує ліво-правий скид крові через перимембранозний дефект міжшлуночкової перегородки (А). Трансмітральний потік, зафіксований за допомогою імпульсно-хвильової доплерографії, свідчить про нормальний ритм серця (Б).

5 % випадків зі збільшенням терміну гестації може виникати гемодинамічно загрозна тахіаритмія [3].

За наявності блокованої передсердної три- або квадригеїмії кожне третє/четверте скорочення передсердь передчасне і блокуване, тоді шлуночки скорочуються неритмічно, з частотою 80–110 скорочень за 1 хв. У таких випадках необхідно заперечити АВ-блокаду II ступеня: Мобітц I або Мобітц II. Ми переконалися, що оцінювання АВ-інтервалу – ключ у проведенні такої діагностики (рис. 5) [2].

З метою аналізу розладів ритму серця плода, що викликають брадіаритмію, обов'язково визначаємо АВ-інтервал – час від початку систоли передсердь до початку систоли шлуночків. Цей інтервал є ехокардіографічним аналогом електрокардіографічного сегмента PR, що характеризує АВ-провідність. Середнє значення

інтервалу зростає зі збільшенням терміну вагітності, що пояснюють збільшенням розмірів серця і зростанням впливу парасимпатичної нервової системи на роботу серця плода [1, 3].

За даними літератури і нашими спостереженнями, АВ-блокада I ступеня має переважно доброякісний перебіг у пренатальний період завдяки нормальній ЧСС плода. Оцінювання АВ-інтервалу забезпечує її діагностику. Проте в щоденній клінічній практиці зазвичай не застосовують рутинне вимірювання цього інтервалу, а тому цей тип АВ-блокади рідко виявляють у пренатальний період [2, 4, 11, 16].

Повна АВ-блокада – єдина серед усіх брадіаритмій, що здатна спровокувати гемодинамічні ускладнення у плода і поєднується з високим ризиком перинатальних втрат. Вона може виникати як у структурно нормальному серці, так і поєднуватися з вадами. Ці варіанти відрізняють-

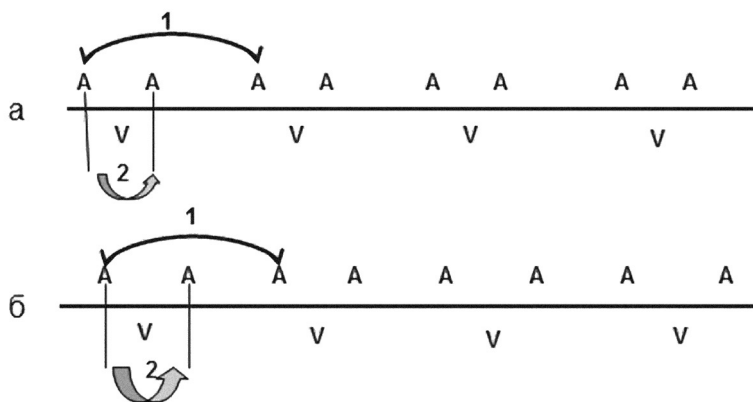


Рис. 4. Диференційна діагностика брадіаритмій: а – блокувана передсердна бігеїмія; б – атріовентрикулярна блокада II ступеня типу 2 : 1. А – скорочення передсердя, V – скорочення шлуночка.

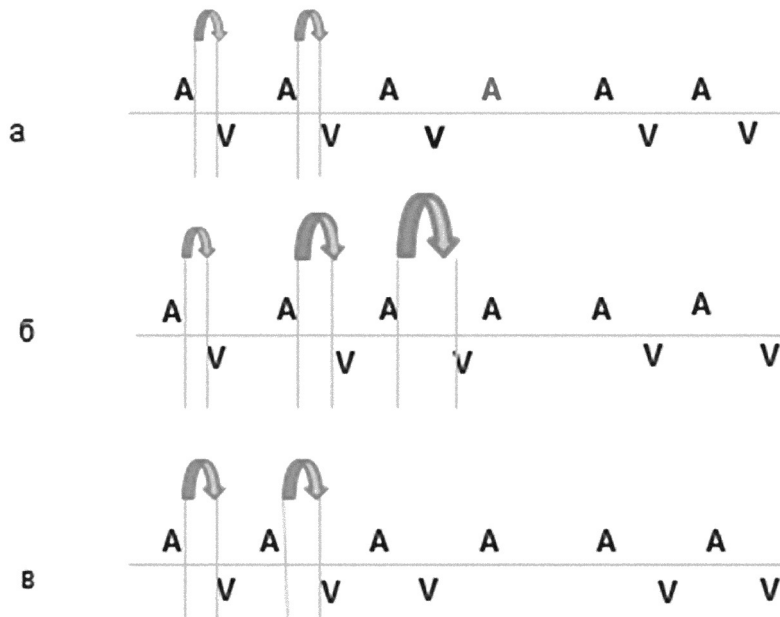


Рис. 5. Диференційна діагностика нерегулярного ритму плода: а – блокована передсердна квадригемінія; б – атріовентрикулярна блокада II ступеня, Мобіц I; в – атріовентрикулярна блокада II ступеня, Мобіц II. А – скорочення передсердя, V – скорочення шлуночка.

ся за етіологією і клінічними виявами, що вимагає різних підходів до ведення вагітності [5, 13].

Ізольована АВ-блокада III ступеня переважно є наслідком імунологічного конфлікту, викликаного проникненням материнських антитіл анти-Ro/La через фетоплацентарний бар'єр. Її переважно виявляють у середині другого триместру вагітності. Антитіла провокують запалення як провідної системи, так і міокарда плода з розвитком ендокардіального фіброеластозу, що може зумовити значні порушення кровообігу з розвитком водянки. Повна блокада зазвичай спричиняє гемодинамічні ускладнення у випад-

ках із низькою, менше 55 за 1 хв, частотою скорочень шлуночків, а також за наявності міокардиту [5, 8–10, 13].

Серед структурних аномалій серця, які поєднуються з повною АВ-блокадою, найчастіше трапляються складні мальформації, а саме лівопередсердний ізомеризм або вади з дискордантним АВ-з'єднанням. Згідно з нашими спостереженнями, поєднання АВ-блокади III ступеня зі структурними вадами серця має значно гірший прогноз, ніж у випадках ізольованої форми блокади. За даними літератури, лише 15 % плодів із поєднанням повної АВ-блокади і природженими

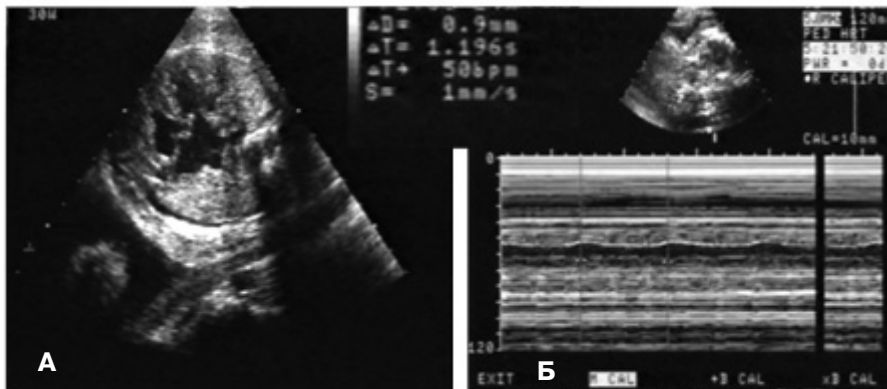


Рис. 6. Результати ультразвукового обстеження серця плода пацієнтки С., 26 років, 30 тижнів вагітності: А – 4-камерне зображення серця плода. Повна атріовентрикулярна комунікація зі спільним передсердям; Б – М-спосіб, вісь скенування – через порожнини передсердя і шлуночка, повна атріовентрикулярна блокада.

вадами серця доживають до кінця неонатального періоду. А у випадках приєднання водянки плода пренатальні втрати становлять майже 100 % [5, 8].

Типовою ілюстрацією такого несприятливого перебігу є клінічний випадок з нашої серії спостережень. Пацієнтка С., 26 років, 30 тижнів вагітності, скерована для проведення ультразвукового обстеження серця плода через підозріння на ваду серця. Під час огляду виявили мезокардію, значну кардіомегалію, складну природжену ваду серця (повна АВ-комунікація зі спільним передсердям, подвійне відходження магістральних судин від правого шлуночка зі стенозом обох півмісяцевих клапанів). Крім того, розпізнали повну АВ-блокаду з частотою скорочень шлуночків 50 за 1 хв і знижену скоротливу здатність серця. Виявлені зміни були настільки серйозними, що могли стати причиною загибелі плода (рис. 6).

Рекомендували спостереження гінеколога, контрольний огляд через тиждень, а також консультацію кардіолога і кардіохірурга, оскільки після народження дитині була б необхідна інтенсивна невідкладна терапія. Дитина народилася в термін, однак померла через 10 годин після народження, незважаючи на лікувальні заходи.

## Висновки

1. Ультразвукове обстеження серця плода забезпечує не лише виявлення й надійну диференційну діагностику різних видів брадіаритмії, а й оцінку її гемодинамічних ускладнень, а також дає можливість проводити спостереження за станом плода в пренатальний період.

2. Більшість брадіаритмії плода є прогностично незагрозливими порушеннями ритму. Сійка синусова брадикардія плода інколи може бути виявом загрозливих патологічних станів (міокардит, синдром подовженого інтервалу QT), а тому вимагає ретельного оцінювання її клінічного значення.

3. У випадках частої заблокованої передсердної екстрасистолії необхідно проводити диференційну діагностику з атріовентрикулярною блокадою II ступеня і здійснювати динамічний контроль через можливість прогресування розладів атріовентрикулярної провідності у пренатальний період або через можливість виникнення тахіаритмії.

4. Повна атріовентрикулярна блокада плода може суттєво ускладнити перебіг вагітності або

ранній постнатальний період. Прогноз у цих випадках залежить від частоти скорочень шлуночків, наявності міокардиту, ендокардіального фіброеластозу і водянки плода, а також може бути несприятливим, якщо аритмія поєднується з тяжкою вадою серця.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування статті – Ю.І.; збір матеріалу – Ю.І., Н.Л.; огляд літератури, написання статті – Н.Л.*

## Література

1. Andelfinger G., Fouron J.C., Sonesson S.E., Proulx F. Reference values for time intervals between atrial and ventricular contractions of the fetal heart measured by two Doppler techniques // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 1433–1436.
2. Eliasson H., Wahren-Herlenius M., Sonesson S.E. Mechanisms of fetal bradyarrhythmia: 65 cases in single center analyzed by Doppler flow echocardiographic techniques // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 172–178.
3. Glickstein J., Buyon J., Friedman D. Pulse Doppler echocardiographic assessment of the fetal PR interval // *Am. J. Cardiol.* – 2000. – Vol. 86. – P. 236–239.
4. Hornberger L.K., Sahn D.J. Rhythm abnormalities of the fetus // *Heart.* – 2007. – Vol. 93. – P. 1294–1300.
5. Jeaggi E.T., Hamilton R.M., Silverman E.D. et al. Outcome of children with fetal, neonatal or childhood diagnosis of isolated complete heart block. A single institution's experience of 30 years // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 39. – P. 130–137.
6. Maeno Y., Rikitake N., Toyoda O. et al. Prenatal diagnoses of sustained bradycardia with 1:1 atrioventricular conduction // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 234–238.
7. Manning N., Anthony J.P., Ostman-Smith I. et al. Prenatal diagnosis and successful preterm delivery of a fetus with long QT syndrome // *Br. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – Vol. 107. – P. 1049–1051.
8. Moak J.P., Barron K.S., Hougen T.J. et al. Congenital heart block: development of late-onset cardiomyopathy, a previously underappreciated sequela // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2001. – Vol. 37. – P. 238–242.
9. Nield L.E., Silverman E.D., Smallhorn J.F. et al. Endocardial fibroelastosis associated with maternal anti-Ro and anti-La antibodies in the absence of atrioventricular block // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2002. – Vol. 40. – P. 796–802.
10. Nield L.E., Silverman E.D., Taylor G.P. et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody associated endocardial fibroelastosis // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 843–848.
11. Respondek-Libersra M. Bradykardie plodu // *Kardiologia prenatalna.* – Wydawnictwo Czelej, 2006. – P. 125–130.
12. Schmidt K.G. Fetal bradydysrhythmia // *Fetal Cardiology / Eds. S. Yagel, N.H. Silverman, U. Gembruch.* – 2nd ed. – N.Y., 2009. – P. 449–460.
13. Sonesson S.E., Acharya G. Hemodynamics in fetal arrhythmia // *Asta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica.* – 2016. – Vol. 95. – P. 679–709.
14. Tomek V., Marek J., Jicinska H. et al. Fetal cardiology in the czech republic: current management of prenatally diagnosed congenital heart diseases and arrhythmias // *Physiol. Res.* – 2009. – Vol. 58. – P. 159–166.
15. Van Praagh R. The segmental approach to diagnosis in congenital heart disease // *Bith. Defects.* – 1972. – Vol. 8. – P. 4–23.

Надійшла 2.07.2018 р.

## Ультразвуковой анализ ритма сердца плода: клиническое значение и дифференциальная диагностика брадиаритмий

Н.В. Лозинская, Ю.А. Иванив

*Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого*

**Цель работы** – оценить возможности ультразвукового исследования сердца плода (УЗИСП) в выявлении и проведении дифференциальной диагностики брадиаритмий, изучить их влияние на гемодинамику плода, а также выяснить пользу пренатальной ультразвуковой диагностики брадиаритмий в процессе динамического наблюдения за состоянием плода с целью определения оптимальной тактики ведения беременности.

**Материал и методы.** Проведен анализ эхокардиографических обследований сердца плода, осуществленных с апреля 1996 г. по июль 2016 г. За этот период обследовали 2073 беременных и обнаружили 213 случаев аритмий сердца плода. УЗИСП проводили по общему протоколу. Анатомию сердца плода оценивали, основываясь на сегментарном анализе. Ритм сердца плода определяли путем одновременной регистрации механических событий (сокращений предсердий и желудочков), которые являются следствием их электрической активности, с оценкой соотношения между ними, а также измеряли временные интервалы сердечного цикла с расчетом их соотношения. С этой целью применяли различные ультразвуковые методики (М-способ, цветная, импульсно-волновая и тканевая доплерография).

**Результаты.** За период исследования выявили 45 случаев брадиаритмии плода, что составило 2,2 % от числа обследованных и 21,1 % от количества всех аритмий. Из них 20 (44,5 %) случаев брадиаритмии, обусловленных периодами брадикардии различной продолжительности, по 9 (20 %) случаев синусовой брадикардии и атриовентрикулярной блокады III степени, 5 (11 %) случаев блокированной предсердной бигеминии и 2 (4,5 %) – атриовентрикулярной блокады II степени. Стойкая брадикардия плода требует проведения тщательного эхокардиографического обследования для исключения органической патологии и оценки возможных гемодинамических осложнений. Брадиаритмии с частотой сокращений желудочков более 60 в 1 мин достаточно хорошо переносятся плодами за счет различных адаптационных механизмов. Постоянные формы брадиаритмии с частотой меньше 55 в 1 мин, как правило, приводят к серьезным гемодинамическим осложнениям даже при отсутствии врожденных пороков сердца плода.

**Выводы.** Наш опыт свидетельствует, что УЗИСП обеспечивает не только выявление и надежную дифференциальную диагностику различных видов брадиаритмии плода, но и оценку ее гемодинамических осложнений и наблюдение за состоянием плода в пренатальный период. На основании результатов выбирают тактику ведения беременности, определяют частоту контрольных обследований, а также планируют время, место и способ родов. На основании нашего опыта можем сделать вывод, что большинство брадиаритмий плода являются неугрожающими нарушениями ритма. Только полная атриовентрикулярная блокада сердца плода может существенно осложнить течение беременности или ранний постнатальный период.

**Ключевые слова:** ультразвуковая диагностика, сердце плода, брадиаритмия, атриовентрикулярная проводимость, атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярный интервал, синдром удлиненного интервала QT.

## Ultrasonographic analysis of the fetal heart rhythm: clinical significance and differential diagnosis of bradyarrhythmias

N.V. Lozynska, Yu.A. Ivaniv

*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

**The aim** – 1) to evaluate the possibilities of ultrasound fetal heart examination in the detection and differential diagnosis of bradyarrhythmias; 2) to study the influence of arrhythmias on fetal hemodynamics; 3) to examine the role of fetal echocardiography in the management of prenatally diagnosed bradyarrhythmias for determining the optimal pregnancy and delivery tactics.

**Material and methods.** The analysis of echocardiographic examinations of the fetal heart from April 1996 to July 2016 has been performed. During this period 2073 pregnant women were examined and 213 cases of fetal heart arrhythmias were detected. Ultrasound examination of the fetal heart was conducted according to the general protocol. The anatomy of the fetal heart was assessed based on segmental analysis. Rhythm of the fetal heart was determined by simultaneous recording of mechanical events (contractions of the atria and ventricles), which are the consequence of electrical activity, with estimation of the ratio between them, as well as the measured time intervals of the cardiac cycle with calculation of their ratio. For this purpose, various ultrasound techniques (M-method, color, pulse-wave and tissue Doppler) have been used.

**Results.** During the study period 45 cases of fetal bradyarrhythmias were detected, (2.2 % of the number of all patients examined and 21.1 % of all arrhythmias). They included 20 cases (44.5 %) of periodic bradycardia of different duration, 9 cases (20 %) of sustained sinus bradycardia, 9 cases (20 %) of complete atrioventricular block, 5 cases (11 %) of blocked atrial bigeminy and 2 cases (4.5 %) of 2nd degree atrioventricular block. Persistent fetal bradycardia requires a complete echocardiographic examination to exclude structural pathology and assess possible hemodynamic complications. Bradyarrhythmias with a frequency of ventricular contractions of more than 60 bpm are well tolerated by the fetuses due to various adaptive mechanisms. Permanent forms of arrhythmia with a frequency less than 55 bpm, as usual, lead to serious hemodynamic compromise even in the absence of fetal congenital heart defects.

**Conclusions.** Ultrasound fetal heart examination provides not only the identification and reliable differential diagnosis of various types of fetal bradyarrhythmia, but also an assessment of its hemodynamic consequences and prenatal period monitoring of the fetal condition. This makes possible to choose the tactics of pregnancy management, determine the frequency of follow-up examinations, plan the time, place and route of delivery. The majority of fetal bradyarrhythmias are non-threatening rhythm disorders.

**Key words:** ultrasound diagnostics, fetal heart, bradyarrhythmia, atrioventricular conduction, atrioventricular block, atrioventricular interval, prolonged QT syndrome.

## Кальциноз артерий сердца при коронарном атеросклерозе

М.И. Лутай, И.П. Голикова, А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко

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

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** атеросклероз, кальциноз, артерии сердца, воспаление, прогноз, ста-  
тины

Атеросклеротическая кальцификация бляшки – частое и тяжелое проявление атеросклероза со значительными клиническими последствиями [12, 60, 75]. В связи с этим является актуальной оценка взаимосвязи кальциноза коронарных артерий (КА) с факторами риска, выраженностью системного воспаления, сердечно-сосудистыми событиями и уязвимостью бляшки.

**Механизмы кальцификации артерий.** В качестве причины кальцификации бляшки указывают на центральную роль апоптоза гладкомышечных клеток сосудов и макрофагов [52]. По некоторым данным, эндотелиально-мезенхимальные перемещения способствуют кальцификации атеросклеротических поражений [11]. Считается, что циркулирующие одноядерные клетки, экспрессирующие остеокальцин и костную щелочную фосфатазу, связываются с определенными компонентами бляшки у больных с ранним атеросклерозом КА [16]. Сначала адсорбируется кальций, а затем образуются аморфный фосфат кальция и октакальцийфосфат, которые затем превращаются в гидроксипатит и карбонатный апатит [26].

Также есть мнение, что помимо вторичных дистрофических минеральных отложений и гибели макрофагов, клетки гладкой мускулатуры сосудов могут дифференцироваться и экспрессировать костные белки, которые откладываются в минерализованные матрицы [5, 10]. Прорывом в понимании развития кальциноза сосудов стало его сходство с образованием

костной ткани и метаболизм, в котором эндотелиальные, мезенхимальные и гемопозитические клетки взаимодействуют между собой и отвечают на механические, воспалительные, метаболические и морфогенетические сигналы, контролирующие скелетную и артериальную минерализацию. Показано, что при атеросклерозе увеличивается выход универсальных стромальных клеток костного мозга в кровяное русло, а оттуда – в бляшки, где они «встраиваются» в повреждения, трансформируясь в клетки костной ткани. Таким образом, кальцификация бляшек рассматривается как нормальная реакция стволовых клеток на «неполадки» в сосудистой системе.

**Кальциноз и уязвимость атеросклеротической бляшки.** Очаговое накопление коронарного кальция в области атеросклеротической бляшки связано с воспалением и уязвимостью бляшки, тогда как диффузное накопление кальция ассоциируется со стабилизацией бляшек [37]. Данные гистопатологических методов исследования показывают, что при естественном течении атеросклеротического процесса очаги микрокальцификации на ранних стадиях бляшки по мере ее прогрессирования сливаются в более крупные очаги и в конечном итоге образуют плотные кальцинированные пласты [52]. Большие отложения снижают периферическое давление (нагрузку) на прилегающую бляшку, в то время как небольшие – повышают давление на их края. По мере прогрессирования кальцификации площадь этой границы вначале возраста-

ет, но, по мере слияния бляшек, уменьшается, что обусловлено обратной зависимостью между выраженностью кальцификации бляшек и их стабильностью. Теоретически, если отложение кальция становится более равномерным, уязвимость бляшки к разрыву уменьшается [21]. Может показаться парадоксальным, что кальциноз КА оказывает защитное влияние, в то время как многочисленные исследования показали ухудшение прогноза и увеличение сердечно-сосудистых осложнений при увеличении коронарного кальциевого индекса (ККИ). Это противоречие, возможно, указывает на то, что, пока кальцинированная бляшка непосредственно не является причиной острого события, степень кальцификации КА выступает маркером атеросклероза и свидетельствует о более выраженном поражении атеросклерозом КА. Содержание кальция выше в развитых фиброкальцинированных бляшках и в нестабильных в прошлом бляшках, в то время как в более молодых нестабильных бляшках имеются только очаги кальцинозов, что указывает на активную роль кальция в эволюции и стабильности бляшки [52]. При оценке прогностической ценности коронарной кальцификации для значительного (более 50 %) стеноза по сравнению с обычными факторами риска было установлено, что у симптомных пациентов оценка коронарной кальцификации является более точным предсказателем значительного стеноза КА по сравнению с обычными факторами риска [49].

**Кальциноз коронарных артерий и сердечно-сосудистые факторы риска.** Считается, что кальциноз КА и аорты отражает хроническое воздействие факторов риска при атеросклерозе [25]. Большинство исследований подтверждают взаимосвязь между повышенным ККИ и более высоким числом традиционных факторов риска [30]. Увеличение возраста пациентов ассоциируется с более высоким содержанием кальция в артериальных сосудах [3, 33]. Уровень ККИ статистически значимо выше у мужчин по сравнению с женщинами аналогичного возраста [3]. При этом не выявлено особенностей прогностической ценности коронарного кальция по гендерному признаку [22].

ККИ и уровень кальция в аорте значимо выше у пациентов с выраженной гиперхолестеринемией [3]. Однако при семейной гиперхолестеринемии систолическое артериальное давление, возраст и мужской пол были слабо связаны с кальци-

фикацией КА [38]. По сравнению с контрольной группой гетерозиготная семейная гиперхолестеринемия ассоциируется с высокой распространенностью субклинической кальцификации аортального клапана, подчеркивая решающую роль метаболизма холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в кальцификации аортального клапана [68].

У пациентов с повышенным уровнем липопротеинов (а) был значительно более высокий риск прогрессирования кальцификации КА после четырех лет наблюдения, что указывает на важную роль липопротеинов (а) в коронарной кальцификации [15]. Есть данные об ассоциации между содержанием липопротеинов апоВ у людей молодого и среднего возраста и уровнем кальция в КА независимо от базовых традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний [76].

Сахарный диабет (СД) традиционно ассоциируется с сосудистой кальцификацией [3]. Однако не обнаружено никаких различий в степени кальцификации бляшек и составе бляшек между пациентами с СД и без СД. По-видимому, это связано с тем, что при СД развивается другой тип кальцификации (склероз Monckeberg), который в отличие от атеросклеротической кальцификации (локализующейся в интимальном слое, протекающей с гибелью клеток, воспалением и отложением липидов), характеризуется аморфными минеральными отложениями по окружности одной или нескольких эластических слоев меди сосуда [19, 66]. У больных СД содержание кальция в бляшках обратно коррелирует с моноцитарным хемоаттрактантным протеином-1 (MCP-1) и интерлейкином 1 $\beta$ , в то время как прямая корреляция экспрессии фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) прослеживается у лиц без СД и теряется при СД. СД, по-видимому, изменяет отношение между составом кальция бляшки и воспалением (обратная связь). Эти результаты свидетельствуют, что механизмы и клиническая значимость атеросклеротической кальцификации сосудов у больных СД могут быть иными, чем у пациентов без СД [42].

**Воспаление и кальцификация коронарных артерий.** Остается открытым вопрос, ускоряет ли воспаление отложение кальция в сосудистую стенку [45]. Есть данные, что кальциноз в интима сосуда сам по себе может индуцировать воспаление и дальнейшую кальцификацию (пря-



мая причинно-следственная связь) с последующим прогрессирующим уже имеющихся исходных отложений кальция. При наследованных формах кальцинирующей васкулопатии были определены ответственные гены [18].

Кальцификация сосудов считается многофакторным процессом и включает в себя нарушения метаболизма фосфатов, активное воспаление с последующим окислительным стрессом [33], изменения в системных метаболических факторах (гипергликемия и гиперлипидемия). Цитокины, высвобождаемые воспалительными клетками, вызывают апоптоз гладкомышечных клеток или трансдифференцировку гладкомышечных клеток к остеохондрогенным фенотипам, которые вносят вклад в отложение минералов в бляшках. Кальций, высвобождаемый в апоптотических тельцах, образует очаг микрокальцификации, вызывая циклы воспаления, тем самым делая бляшку более восприимчивой к разрыву [7, 63, 77]. Слияние микрокальцинаций с образованием макрокальцификации может фактически обеспечить защиту бляшки от повреждения [17, 34]. Воспалительные цитокины могут также стимулировать экспрессию остеогенных факторов транскрипции с помощью гладкомышечных клеток [36, 59, 71]. В качестве ключевого цитокина был установлен ФНО- $\alpha$ , высвобождаемый преимущественно макрофагами. Частицы фосфата кальция индуцируют экспрессию и высвобождение ФНО- $\alpha$ , который усиливает кальцификацию через свой рецептор TNFR1 [6]. Помимо промотирования апоптоза и накопления апоптотических тел, ФНО- $\alpha$  также является активатором остеогенного программирования в гладкомышечные клетки [7]. Показано, что ФНО- $\alpha$  *in vitro* стимулирует минерализацию клеток аорты [70]. Интерлейкин 1 $\beta$  является другим воспалительным цитокином, который, как было показано, влияет на кальцификацию сосудов [31]. Выявлено, что матриксные везикулы, полученные из клеток гладких мышц и макрофагов, могут индуцировать эктопическую кальцификацию сосудов [73]. Предполагается, что коронарная кальцификация развивается как иммунный ответ на повреждение эндотелия или окислительный стресс у лиц с СД и, следовательно, является частью естественной защиты. Это может объяснить, почему кальций защищает бляшки от разрыва и почему на него не влияют липидснижающие агенты [48].

Молекулы межклеточной адгезии (ICAM-1) и молекулы клеточной сосудистой адгезии (VCAM-1), могут быть важными факторами, способствующими развитию и прогрессированию атеросклероза. Однако эти молекулы не были связаны с кальцификацией КА [9]. Существует мнение, что кальцификация КА не связана с наличием системного воспаления, индуцированного ожирением [53]. В метаанализе 12 исследований связь между маркерами воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, матриксная металлопротеиназа-9, MCP-1, липопротеин-ассоциированная фосфолипаза A<sub>2</sub>, интерлейкин-6, ФНО- $\alpha$ , основной фактор роста фибробластов) и сосудистой кальцификацией была слабой и полностью утрачивалась после учета индекса массы тела и общепризнанных факторов сердечно-сосудистого риска [28]. При оценке ассоциации базовых уровней высокочувствительного С-реактивного белка, фибриногена, ингибитора активатора плазминогена-1 и циркулирующего фактора VII с прогрессией накопления коронарного кальция у здоровых женщин среднего возраста выявлено, что только ингибитор активатора плазминогена-1 связан с прогрессирующим накоплением коронарного кальция [74].

Хотя и выявлена ассоциация между уровнем кальция в КА и воспалительными маркерами, однако во многих исследованиях, в которых была обнаружена положительная связь, эта ассоциация исчезала после соответствующей коррекции на наличие факторов риска [28]. По нашим данным, с учетом традиционных факторов риска активное иммунное воспаление способствует начальному процессу откладывания кальция в коронарных сосудах. Вместе с тем, выраженный кальциноз оказывает тормозящее влияние на уровень иммунного воспаления в артериях сердца [2].

**Кальциноз коронарных артерий и риск сердечно-сосудистых событий.** В настоящее время риск сердечно-сосудистых событий возрастает почти линейно с увеличением ККИ. Отсутствие кальцификации КА ассоциируется с низким годовым риском сердечно-сосудистых событий – 0,06–0,11 % и 10-летней выживаемостью 99,4 %. Само присутствие коронарного кальция не несет четкой прогностической информации: относительный риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) варьирует от 1,36 до 10,75. У пациентов с высоким ККИ

относительный риск достаточно высокий. Так, у больных с ККИ 400 ед. и выше риск возрастает до 26 раз по сравнению с лицами без кальциноза КА. Для пациентов с очень высоким ККИ – 1000 ед. и выше – риск возникновения инфаркта миокарда и/или коронарной смерти в течение 1 года составляет более 25 %. Установлена тесная взаимосвязь между общей смертностью и увеличением ККИ и ухудшение прогноза с ростом числа кальцинированных сосудов [12].

Количественное определение кальцификации КА позволяет существенно уточнить прогноз у пациентов с ИБС, особенно в группе с промежуточной степенью риска, по сравнению с оценкой только традиционных факторов риска по уже существующим алгоритмам (Фрамингемская шкала риска (Framingham Risk Score, FRS), National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (ATP) III и шкала оценки риска SCORE), что позволяет потенциально уменьшить частоту осложнений в общей популяции. Включение данного показателя в алгоритмы расчета риска возникновения осложнений ИБС статистически значительно повышает чувствительность, специфичность и точность прогнозирования на 14–36 %, что сравнимо или превышает показатели для других инструментальных методов обследования, позволяющих диагностировать субклинические проявления атеросклероза (высокочувствительный С-реактивный белок, толщина интима – медиа сонной артерии, лодыжечно-плечевой индекс), особенно в промежуточной группе риска [1, 24, 54, 64, 75].

Считается, что оценка кальция в КА уточняет риск преждевременной ИБС, что можно использовать для выявления пациентов с высоким риском [44]. Оценка кальцификации КА улучшает прогнозирование неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у лиц пожилого возраста и является предиктором развития деменции и коронарных событий у этих пациентов [67]. Кальцификацию КА относят также к надежным независимым факторам риска для прогнозирования цереброваскулярных событий [51].

Уровень кальция КА для оценки риска сердечно-сосудистых заболеваний имеет рекомендации класса IIa для промежуточного уровня (от 10 до 20 %) и класса IIb для низкого уровня (от 6 до 10 %) риска [61]. Тем не менее, на сегодняшний день не разработано ни одного суммарного показателя риска с включением коронарного кальция [39].

Потенциально динамика кальцификации может иметь большее прогностическое значение, чем большинство традиционных параметров риска, представляющих собой статические параметры. Например, если базальный уровень ККИ отражает уже имеющееся проявление атеросклероза, то его динамика может адекватно отражать текущую активность заболевания и оценивать изменения с течением времени или под влиянием терапевтических вмешательств. Прогрессирование кальцификации КА и увеличение объема бляшки свидетельствуют о неблагоприятном прогнозе. Напротив, уменьшение объема бляшки и некротических масс при терапии часто связано со стабилизацией бляшки и улучшением клинических результатов [65].

При длительном наблюдении увеличение количества кальция в КА было в значительной степени связано с более высоким риском возникновения смерти от всех причин среди пациентов с очень низким риском сердечно-сосудистых заболеваний. Таким образом, оценка этого показателя может быть потенциально полезным инструментом для стратификации риска у лиц с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [46].

**Влияние статинов на кальциноз коронарных артерий.** Учитывая патофизиологические механизмы и известные эффекты статинов, было высказано предположение о том, что динамике роста ККИ можно использовать при оценке эффективности лечения этой группой препаратов, хотя доклинические исследования *in vitro* показали прокальцифицирующие эффекты статинов [40]. В нескольких небольших рандомизированных клинических исследованиях, проведенных для тестирования этой гипотезы, было показано, что несмотря на статистически значимое снижение уровней ХС ЛПНП и С-реактивного белка в группе получавших статины, ККИ у этих пациентов статистически значимо не изменялся или даже незначимо повышался [29, 57, 62, 69]. При высокоинтенсивном лечении статинами отмечено уменьшение объема атеромы, увеличение процента кальцинирования бляшек и снижение процента фиброзной ткани бляшек. Обнаружено также небольшое, но значимое уменьшение объема некротического ядра [40]. Низкие дозы статинов в меньшей степени, но также способствовали кальцификации бляшки. Предполагается, что прокальцифицирующий эффект статинов, возможно, опосредован плей-

отропными механизмами, не связанными с метаболизмом липопротеинов [55]. Существует мнение, что при отсутствии кальция в КА эффект терапии статинами будет небольшой [47].

Таким образом, несмотря на то, что статины приводят к регрессу атеросклеротической бляшки, снижению уровней ХС и уменьшению клинических событий, они способствуют кальцификации коронарной атеромы.

С одной стороны, как говорилось ранее, большое количество кальция в КА является фактором повышенного риска сердечно-сосудистых событий [20], с другой стороны – увеличение коронарного кальция с течением времени при лечении статинами может способствовать более стабильным характеристикам бляшки. Эта концепция подтверждается недавним исследованием, которое показало, что наличие плотных диффузных кальцинатов в бляшке может быть связано с более низким риском сердечно-сосудистых событий по сравнению с наличием малых очагов кальция [17]. Увеличение количества кальция в бляшке может стать биологической основой для улучшенных клинических результатов. Эти данные дают представление о том, как статины могут стабилизировать бляшку помимо их влияния на ее регресс [55]. Характерно, что кальцификация аорты развивается даже при адекватной антиатеросклеротической терапии, включая аферез ЛПНП, применение статинов, эзетимиба при существенной нормализации уровня ЛПНП. Показано отсутствие эффекта статинов в предупреждении кальцификации и стенозирования аортальных клапанов [23].

Таким образом, в обзоре показано участие гладкомышечных клеток, макрофагов, стволовых клеток костного мозга в кальцификации артерий, влияние микрокальцификатов и диффузного накопления кальция на уязвимость бляшки. Уточнена связь между кальцификацией КА и такими основными факторами сердечно-сосудистого риска, как возраст, гиперхолестеринемия, СД. Представлены данные о влиянии воспаления на отложение кальция в сосудистой стенке и действии статинов на кальцификацию атеросклеротических бляшек. Оценка наличия и выраженности сосудистой кальцификации позволяет значительно повысить точность диагностики атеросклероза и прогноза его течения. Механизмы кальцификации могут являться мишенями для целенаправленных фармакологических вмешательств, воздействие на кото-

рые позволит в перспективе существенно изменить характер развития и прогрессирования атеросклероза.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, редактирование статьи – М.Л.; сбор материала, анализ данных литературы – И.Г., А.Л., Т.Г., написание статьи – И.Г., А.Л.*

## Литература

1. Копица Н.П., Дыкун И.Я. Возможности стратификации риска развития осложнений ИБС у пациентов без выраженной клинической симптоматики на основании количественного определения кальция в коронарных артериях // Кардиология: от науки к практике. – 2012. – № 1. – С. 4–15.
2. Ломаковський О.М., Голикова І.П., Гавриленко Т.І. та ін. Системне запалення та кальциноз коронарних артерій у пацієнтів на стабільну ішемічну хворобу серця // Укр. кардіол. журн. – 2017. – Додаток 1. – С. 80.
3. Лугай М.И., Голикова И.П. Кальциноз венечных артерий и аорты у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца: возрастные и гендерные особенности, взаимосвязь с факторами риска // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 1. – С. 25–30.
4. Талаева Т.В., Шумаков В.А., Братусь В.В. Сосудистая кальцификация: значимость в патогенезе, диагностике, клиническом течении и прогнозе исходов атеросклероза и ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2017. – № 2. – С. 85–98.
5. Abedin M., Tintut Y., Demer L. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24 (7). – P. 1161–1170.
6. Aghagolzadeh P., Bachtler M., Bijarnia R. et al. Calcification of vascular smooth muscle cells is induced by secondary calciprotein particles and enhanced by tumor necrosis factor- $\alpha$  // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 251. – P. 404–414.
7. Aikawa E., Nahrendorf M., Figueiredo J.L. et al. Osteogenesis associates with inflammation in early-stage atherosclerosis evaluated by molecular imaging in vivo // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 2841–2850.
8. Arad Y., Goodman K.J., Roth M. et al. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study // J. Am. Coll. Cardiol. – 2005. – Vol. 46. – P. 158–165.
9. Bielinski S.J., Pankowa J.S., Lib N. et al. ICAM1 and VCAM1 polymorphisms, coronary artery calcium, and circulating levels of soluble ICAM-1: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA) // Atherosclerosis. – 2008. – Vol. 201, Issue 2. – P. 339–344.
10. Boström K., Watson K.E., Horn S. et al. Bone morphogenetic protein expression in human atherosclerotic lesions // J. Clin. Invest. – 1993. – Vol. 91 (4). – P. 1800–1809.
11. Boström K.I., Yao J., Guihard P.J. et al. Endothelial-mesenchymal transition in atherosclerotic lesion calcification // Atherosclerosis. – 2016. – Vol. 253. – P. 124–127.
12. Budoff M.J., Shaw L.J., Liu S.T. et al. Long-term prognosis associated with coronary calcification: observations from a registry of 25,253 patients // J. Am. Coll. Cardiol. – 2007. – Vol. 49. – P. 1860–1870.
13. Campos-Obando N., Kavousi M., Roeters van Lennep J.E. Bone health and coronary artery calcification: The Rotterdam Study // Atherosclerosis. – 2015. – Vol. 241, Issue 1. – P. 278–283.
14. Cho I., Chang Hyuk-Jae, O'Hartaigh B. et al. Incremental prognostic utility of coronary CT angiography for asymptomatic patients based upon extent and severity of coronary artery calcium: results from the COronary CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes International Multicenter (CONFIRM) Study // Eur. Heart J. – 2015. – Vol. 36 (8). – P. 501–508.
15. Cho J.H., Lee D.Y., Lee E.S. et al. Increased risk of coronary artery calcification progression in subjects with high baseline Lp(a) levels: The Kangbuk Samsung Health Study // Intern. J. Cardiology. – 2016. – Vol. 222. – P. 233–237.

16. Collin J., Gössl M., Matsuo Y. et al. Osteogenic monocytes within the coronary circulation and their association with plaque vulnerability in patients with early atherosclerosis // *Intern. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 181.– P. 57–64.
17. Criqui M.H., Denenberg J.O., Ix J.H. et al. Calcium density of coronary artery plaque and risk of Incident cardiovascular events // *JAMA.*– 2014.– Vol. 311.– P. 271–278.
18. Demer L.L., Yin T. Inflammatory, metabolic, and genetic mechanisms of vascular calcification // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2014.– Vol. 34.– P. 715–723.
19. Demer L.L., Tintut Y. Vascular calcification. Pathobiology of a multifaceted disease // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117.– P. 2938–2948.
20. Detrano R., Guerci A.D., Carr J.J. et al. Coronary calcium as a predictor of coronary events in four racial or ethnic groups // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358.– P. 1336–1345.
21. Doherty T.M., Asotra K., Fitzpatrick L.A. et al. Calcification in atherosclerosis: Bone calcification and chronic inflammation at the arterial crossroads // *PNAS.*– 2003.– Vol. 100 (20).– P. 11201–11206.
22. Engbers E.M., Timmer J.R., Ottavanger J.P. et al. Impact of Gender on the Prognostic Value of Coronary Artery Calcium in Symptomatic Patients With Normal Single-Photon Emission Computed Tomography Myocardial Perfusion // *Amer. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 118, Issue 11.– P. 1611–1615.
23. Fantus D., Awan Z., Seidah N.G., Genest J. Aortic calcification: Novel insights from familial hypercholesterolemia and potential role for the low-density lipoprotein receptor // *Atherosclerosis.*– 2013.– Vol. 226.– P. 9–15.
24. Geisel M.H., Bauer M., Hennig F. et al. Comparison of coronary artery calcification, carotid intima-media thickness and ankle-brachial index for predicting 10-year incident cardiovascular events in the general population // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38 (23).– P. 1815–1822.
25. Gidding S.S., Rana J.S., Prendergast Ch. et al. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Risk Score in Young Adults Predicts Coronary Artery and Abdominal Aorta Calcium in Middle Age: The CARDIA Study / CLINICAL PERSPECTIVE // *Circulation.*– 2016.– Vol. 133 (2).– P. 139–146.
26. Gourgas O., Marulanda J., Zhang P. et al. Multidisciplinary Approach to Understand Medial Arterial Calcification Highlights // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2018.– Vol. 38.– P. 363–372.
27. Grossman Ch., Ehrlich S., Shemesh J. et al. Coronary Artery Calcium and Exercise Electrocardiogram as Predictors of Coronary Events in Asymptomatic Adults // *Amer. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 115, Issue 6.– P. 745–750.
28. Hamirani Y.S., Pandey S., Rivera J.J. et al. Markers of inflammation and coronary artery calcification: A systematic review // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 201, Issue 1.– P. 1–7.
29. Houslay E.S., Cowell S.J., Prescott R.J. et al. Progressive coronary calcification despite intensive lipid-lowering treatment: a randomised controlled trial // *Heart.*– 2006.– Vol. 92.– P. 1207–1212.
30. Ibebuogu U.N., Ahmadi N., Hajsadeghi F. et al. Measures of coronary artery calcification and association with the metabolic syndrome and diabetes // *J. Cardiometab. Syndr.*– 2009.– Vol. 4 (1).– P. 6–11.
31. Ikeda K., Souma Y., Akakabe Y. et al. Macrophages play a unique role in the plaque calcification by enhancing the osteogenic signals exerted by vascular smooth muscle cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2012.– Vol. 425.– P. 39–44.
32. Iribarren C., Sidney S., Sternfeld B., Browner W.S. Calcification of the aortic arch: risk factors and association with coronary heart disease, stroke, and peripheral vascular disease // *JAMA.*– 2000.– Vol. 283.– P. 2810–2815.
33. Joshi F.R., Rajani N.K., Abt M. et al. Does Vascular Calcification Accelerate Inflammation? A Substudy of the dal-PLAQUE Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (1).– P. 69–78.
34. Joshi N.V., Vesey A.T., Williams M.C. et al. 18F-fluoride positron emission tomography for identification of ruptured and high-risk coronary atherosclerotic plaques: a prospective clinical trial // *Lancet.*– 2014.– Vol. 383.– P. 705–713.
35. Joshi P.H., Patel B., Blaha M.J. et al. Coronary artery Calcium predicts Cardiovascular events in participants with a low lifetime risk of Cardiovascular disease: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 246.– P. 367–373.
36. Lee H.L., Woo K.M., Ryoo H.M., Baek J.H. Tumor necrosis factor-alpha increases alkaline phosphatase expression in vascular smooth muscle cells via MSX2 induction // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2010.– Vol. 391.– P. 1087–1092.
37. Libby P. How does lipid lowering prevent coronary events? New insights from human imaging trials // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 472–474.
38. Liiton R.C. M., Minamea M.H., Bortolotto L.A. et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia // *Atherosclerosis.*– 2008.– Vol. 200, Issue 1.– P. 83–88.
39. McClelland R.L., Jorgensen N.W., Budoff M. et al. 10-Year Coronary Heart Disease Risk Prediction Using Coronary Artery Calcium and Traditional Risk Factors: Derivation in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) With Validation in the HNR (Heinz Nixdorf Recall) Study and the DHS (Dallas Heart Study) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1643–1653.
40. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P. et al. Cigarette Smoking and Cardiovascular Events. Role of Inflammation and Subclinical Atherosclerosis From the Multiethnic Study of Atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35 (3).– P. 700–709.
41. McEvoy J.W., Blaha M.J., DeFilippis A.P. et al. Coronary artery calcium progression: an important clinical measurement? A review of published reports // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 56.– P. 1613–1622.
42. Menegazzo L., Poncina N., Albiero M. et al. Diabetes modifies the relationships among carotid plaque calcification, composition and inflammation // *Atherosclerosis.*– 2015.– Vol. 241, Issue 2.– P. 533–538.
43. Möhlenkamp S., Lehmann N., Moebus S. et al. Quantification of coronary atherosclerosis and inflammation to predict coronary events and all-cause mortality // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57 (13).– P. 1455–1464.
44. Mulders T.A., Taraboanta C., Franken L.C. et al. Coronary artery calcification score as tool for risk assessment among families with premature coronary artery disease // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 245.– P. 155–160.
45. Nakahara T., Narula J., Strauss H.W. Calcification and inflammation in atherosclerosis: which is the chicken, and which is the egg? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (1).– P. 79–80.
46. Nakanishi R., Li D., Blaha M.J. et al. The relationship between coronary artery calcium score and the long-term mortality among patients with minimal or absent coronary artery risk factors // *Intern. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 185.– P. 275–281.
47. Nasir K., Bittencourt M.S., Blaha M.J. et al. Implications of Coronary Artery Calcium Testing Among Statin Candidates According to American College of Cardiology/American Heart Association Cholesterol Management Guidelines: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1657–1668.
48. Nicoll R., Henein M. Arterial calcification: A new perspective? // *Intern. J. Cardiology.*– 2017.– Vol. 228.– P. 11–22.
49. Nicoll R., Wiklund U., Zhao Y. et al. The coronary calcium score is a more accurate predictor of significant coronary stenosis than conventional risk factors in symptomatic patients: EuroCCAD study // *Intern. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 207.– P. 13–19.
50. Ó Hartaigh B., Valenti V., Cho I. et al. 15-Year prognostic utility of coronary artery calcium scoring for all-cause mortality in the elderly // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 246.– P. 361–366.
51. Osawa K., Nakanishi R., Budoff M.J. Is there a role for coronary artery calcification scoring in primary prevention of cerebrovascular disease? // *Atherosclerosis.*– 2017.– Vol. 257.– P. 279–287.
52. Otsuka F., Sakakura K., Yahagi K., Joner M. Has our understanding of calcification in human coronary atherosclerosis progressed? // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2014.– Vol. 34.– P. 724–736.
53. Patel J., Rifai M.A., Ayers C. et al. Inflammation and Coronary Artery Calcification in South Asians: The Mediators of Atherosclerosis in South Asians Living in America (MASALA) Study // *Circulation.*– 2016.– Vol. 134.– P. 173–186.
54. Polonsky T.S., McClelland R.L., Jorgensen N.W. et al. Coronary artery calcium score and risk classification for coronary heart disease prediction // *JAMA.*– 2010.– Vol. 303 (16).– P. 1610–1616.
55. Puri R., Nicholls S.J., Shao M. et al. Impact of statins on serial coronary calcification during atheroma progression and regression // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65.– P. 1273–1282.
56. Raggi P., Khan A., Arepali C., Stillman A.E. Coronary artery calcium scoring in the age of ct angiography: what is its role? // *Curr. Atheroscler. Rep.*– 2008.– Vol. 10.– P. 438–443.

57. Raggi P., Callister T.Q., Shaw U. Progression of coronary artery calcium and risk of first myocardial infarction in patients receiving cholesterol-lowering therapy // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*– 2004.– Vol. 24.– P. 1272–1277.
58. Rohrmann S., Garmo H., Malmström H. et al. Association between serum calcium concentration and risk of incident and fatal cardiovascular disease in the prospective AMORIS study // *Atherosclerosis.*– 2016.– Vol. 251.– P. 85–93.
59. Sallam T., Cheng H., Demer L.L., Tintut Y. Regulatory circuits controlling vascular cell calcification // *Cell. Mol. Life Sci.*– 2013.– Vol. 70.– P. 3187–3197.
60. Sangiorgi G., Rumberger J.A., Severson A., Edwards W.D. Arterial calcification and not lumen stenosis is highly correlated with atherosclerotic plaque burden in humans: a histologic study of 723 coronary artery segments using non-decalcifying methodology // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31.– P. 126–133.
61. Sanz J. Coronary calcium score and the new guidelines: back to square one? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (15).– P. 1669–1671.
62. Schmermund A., Achenbach S., Budde T. et al. Effect of intensive versus standard lipid-lowering treatment with atorvastatin on the progression of calcified coronary atherosclerosis over 12 months: a multicenter, randomized, double-blind trial // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113 (3).– P. 427–437.
63. Shanahan C.M. Inflammation ushers in calcification: a cycle of damage and protection? // *Circulation.*– 2007.– Vol. 116.– P. 2782–2785.
64. Sharma R.K., Sharma R.K., Voelker D.J. et al. Cardiac risk stratification: Role of the coronary calcium score // *Vascular Health and Risk Management.*– 2010.– Vol. 6.– P. 603–610.
65. Shaw L.J., Narula J., Chandrasekhar Y. The never ending story on coronary calcium: is it predictive, punitive, or protective? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65 (13).– P. 1283–1285.
66. Stary H.C. The sequence of cell and matrix changes in atherosclerotic lesions of coronary arteries in the first forty years of life // *Eur. Heart J.*– 1990.– Vol. 11 (E).– P. 3–19.
67. Swardfager W., Black S.E. Coronary artery calcification: a canary in the cognitive coalmine // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (9).– P. 1023–1026.
68. Ten Kate G.R., Sven B., Dedic A. et al. Increased aortic valve calcification in familial hypercholesterolemia: prevalence, extent, and associated risk factors // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 66 (24).– P. 2687–2695.
69. Terry J.G., Carr J.J., Kouba E.O. et al. Effect of simvastatin (80 mg) on coronary and abdominal aortic arterial calcium (from the Coronary Artery Calcification Treatment with Zocor [CATZ] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99.– P. 1714–1717.
70. Tintut Y., Morony S., Demer L.L. Hyperlipidemia promotes osteoclastic potential of bone marrow cells ex vivo // *ATVB.*– 2004.– Vol. 24.– P. e6–e10.
71. Tintut Y., Patel J., Territo M. et al. Monocyte/macrophage regulation of vascular calcification in vitro // *Circulation.*– 2002.– Vol. 105.– P. 650–655.
72. Uretsky S., Chokshi N., Kobrinski T. et al. The interplay of physician awareness and reporting of incidentally found coronary artery calcium on the clinical management of patients who underwent non-contrast chest computed tomography // *Amer. J. Cardiology.*– 2015.– Vol. 115, Issue 11.– P. 1513–1517.
73. Wang J., Aikawa E., Aikawa M. Leukocyte-derived microparticles as proinflammatory mediators in atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (16).– P. 1442–1445.
74. Wang N.C., Matthews K.A., Barinas-Mitchell E.J.M. et al. Inflammatory / Hemostatic Biomarkers and Coronary Artery Calcium Progression in Women at Midlife (from the Study of Women's Health Across the Nation, Heart Study) // *Amer. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 118, Issue 3.– P. 311–318.
75. Wayhs R., Zelinger A., Raggi P. High coronary artery calcium scores pose an extremely elevated risk for hard events // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39.– P. 225–230.
76. Wilkins J.T., Li R.C., Sniderman A. et al. Discordance Between Apolipoprotein B and LDL-Cholesterol in Young Adults Predicts Coronary Artery Calcification: The CARDIA Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (2).– P. 193–201.
77. Wu M., Rementer C., Giachelli C.M. Vascular calcification: an update on mechanisms and challenges in treatment // *Calcif. Tissue Int.*– 2013.– Vol. 93.– P. 365–373.

Надійшла 12.06.2018 р.

## Кальциноз артерій серця при коронарному атеросклерозі

М.І. Лутай, І.П. Голікова, О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко

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

В огляді показано участь гладеньком'язових клітин, макрофагів, стовбурових клітин кісткового мозку в кальцифікації артерій, вплив мікрокальцифікатів і дифузного накопичення кальцію на вразливість бляшки. Уточнено зв'язок між кальцифікацією коронарних артерій та такими основними факторами серцево-судинного ризику, як вік, гіперхолестеринемія, цукровий діабет. Представлено дані щодо впливу запалення на відкладання кальцію в судинній стінці та дію статинів на кальцифікацію атеросклеротичних бляшок. Оцінка наявності та виразності судинної кальцифікації дозволяє значно підвищити точність діагностики атеросклерозу та його прогноз. Механізми кальцифікації можуть бути мішенями для цілеспрямованих фармакологічних втручань, вплив яких дозволить у перспективі істотно змінити характер розвитку та прогресування атеросклерозу.

**Ключові слова:** атеросклероз, кальциноз, артерії серця, запалення, прогноз, статини.

## Calcification of the heart arteries in coronary atherosclerosis

М.І. Lutay, I.P. Golikova, O.M. Lomakovsky, T.I. Gavrilenko

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

The review shows the participation of smooth muscle cells, macrophages, bone marrow stem cells in the calcification of arteries, the effect of microcalcifications and diffuse calcium accumulation on the vulnerability of plaque. The relationship between calcification of coronary arteries and such major factors of cardiovascular risk as age, hypercholesterolemia, diabetes mellitus has been clarified. Data on the effect of inflammation on calcium deposition in the vascular wall and the effect of statins on the calcification of atherosclerotic plaques are presented. Assessment of the presence and severity of vascular calcification can significantly improve the accuracy of the diagnosis of atherosclerosis and the prognosis of its course. Calcification mechanisms may be targets for pharmacological interventions, having significant impact on the development and progression of atherosclerosis.

**Key words:** atherosclerosis, calcification, heart arteries, inflammation, prognosis, statins.

## До відома авторів

### Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Google Академія, «Наукова періодика України», РІНЦ, системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу».

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі .jpg або .pdf.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме ста-

тистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі .tif або .jpg. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання. Розміщення таблиці або рисунка у статті необхідно позначити квадратом на полі зліва, вказавши номер.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – 100–250 слів.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 20 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці укра-

їнською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом

(транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему CI і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи». Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

15. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

*Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анонсів.*

### Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури<sup>1</sup>

**Для статей кирилицею:**

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація.– 2014.– Т. 18, № 4.– С. 8–11.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna farmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18 (4):8–11 (in Ukr.).

**Для статей латиницею:**

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.–

Vol. 117 (8).– P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780

**Для монографій кирилицею:**

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– К.: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ.

## **Шановні автори!**

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей.  
Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування  
ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами –  
публікуються на сайті [www.journal.ukrcardio.org](http://www.journal.ukrcardio.org)

---

## **Український кардіологічний журнал**

Науково-практичний журнал

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України  
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та ПІНЦ, системі CrossRef,  
внесено до загальнодержавної повнотекстової бази даних «Наукова періодика України»,  
реферативної бази даних «Україніка наукова»,  
матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Редактор *Ірина Чубко*  
Коректор *Людмила Сідько*  
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

## **ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520**

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Підписано до друку 7.08.2018 р.  
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica  
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 12

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»  
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.  
03039, м. Київ, просп. Валерія Лобановського, 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)