

УКРАЇНСЬКИЙ КАРДІОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ



6/2015

Ukrainian Journal of Cardiology

Науково-практичний журнал
Видається із січня 1994 року

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

Редакційна колегія

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

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

Міжнародна редакційна рада

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

Редакція журналу

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

Видавець

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

Зміст

Contents

Практичні рекомендації / Practical guidelines

Профілактика, діагностика та лікування інфекційного ендокардиту. Рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (модератори),
Г.В. Книшов, М.Т. Ватутін, Л.Г. Воронков,
М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко**

Інфекційний ендокардит (ІЕ) асоціюється з високою смертністю та частим розвитком тяжких ускладнень, незважаючи на вдосконалення діагностики та лікування. Протягом останніх років змінилися епідеміологічні характеристики ІЕ, особливо значення в етіології ІЕ набувають раніше не значущі чинники: дегенеративні зміни і протезування клапанів, зловживання внутрішньовенним введенням ліків та наркотиків, зростання кількості інвазивних процедур, як наслідок – зростання ризику бактеріємії. З огляду на це зросла частка ІЕ, асоційованого з медичним втручанням, і зменшилася роль стрептокока як етіологічного чинника. Робочою групою з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України переглянуто і доповнено класифікацію ІЕ (з урахуванням рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2009 р.). Висвітлено більші можливості візуалізації серця, особливо магнітно-резонансної візуалізації. Подальший розвиток в оновлених рекомендаціях отримала концепція мультидисциплінарного підходу, наполегливо підтримується обстеження та лікування хворих з ІЕ у спеціалізованих центрах групою експертів («командою ендокардиту»).

11 The diagnosis and treatment of the infectious endocarditis. The guidelines of the Working Group on Myocardial, Pericardial and Endocardial and Valve Diseases of the Ukrainian Association of Cardiology

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay (moderators),
G.V. Knyshov, M.T. Vatutin, L.G. Voronkov,
M.G. Illiash, D.V. Riabenko, V.I. Tseluiko**

Проблемні статті / Problem articles

Венозний тромбоемболізм: ефективність діагностики та надання медичної допомоги в сучасних умовах

**Б.М. Тодуров, А.І. Ячник, Г.І. Ковтун,
В.О. Шевченко, І.М. Кузьмич, В.А. Ячник**

У роботі оцінювали відповідність міжнародним і вітчизняним стандартам, а також ефективність діагностики та надання медичної допомоги хворим з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА) на госпітальному й амбулаторному етапах в українській популяції. Проведено аналіз 245 історій хвороби пацієнтів з ТЕЛА, хронічною посттромбоемболічною легеневою гіпертензією (ХПТЕЛГ), що лікувалися в 2013–2014 рр. в Інституті серця МОЗ України. Летальність становила 3,6 %. Провідну скаргу – задишку – відзначено у 231 хворого, не мали скарг 14 (5,7 %) пацієнтів. Епізод гострої ТЕЛА в анамнезі зареєстровано у 21 (84,0 %) з 25 хворих з ХПТЕЛГ. Захворювання виявляли однаково часто як у чоловіків (49,18 %), так і у жінок (50,9 %). Середній вік пацієнтів – (53,3±0,9) року. Серед хворих переважали особи з надлишковою масою тіла. Тривалість від початку захворювання – (25,2±4,3) доби. Супутній плеврит спостерігали у 24 осіб, перикардит – у 13, інфаркт-пневмонію – у 24, кровохаркання – у 3. Вміст у крові фібриногену становив (5,0±0,1) г/л, активованій частковий тромбoplastиновий час – (60,07±5,06) с. Імплантацію қава-фільтра виконали у 136 (55,5 %) хворих, тромболізис – у 52,7 %, емболектомію – у 4,9 %. Проведені лікувальні заходи дозволили достовірно знизити систолічний тиск у легеневій артерії до (47,8±1,5) порівняно з (61,2±1,5) мм рт. ст. при госпіталізації. Пацієнти з ТЕЛА потребують тривалої терапії в амбулаторних умовах.

25 Venous thromboembolism: effectiveness of diagnosing and provision of medical care at present

**B.M. Todurov, A.I. Iachnik, G.I. Kovtun,
V.O. Shevchenko, I.M. Kuzmich, V.A. Iachnik**

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

Динаміка рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового перкутанного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції

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

Мета – дослідити динаміку рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового перкутанного коронарного втручання (ПКВ) залежно від способу медикаментозної кардіопротекції. У проспективне відкрите рандомізоване клінічне дослідження залучено пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця, стабільною стенокардією напруження. Аналіз здійснено у 139 осіб, рандомізованих на групи: А (контрольна) – хворі, яким до початку процедури ПКВ проведено стандартне лікування і за 24 год до ПКВ призначено клопідогрель у дозі 300 мг; Б – пацієнти, що приймали стандартну терапію і яким за 24 год

35 Cardiac troponin I dynamics in patients with stable angina pectoris after elective percutaneous coronary intervention depending on method of drug cardioprotection

M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobylak, Yu.M. Sokolov

до ПКВ додатково призначено розувастатин у навантажувальній дозі (40 мг); В – хворі, що приймали стандартну терапію і яким, окрім розувастатину в навантажувальній дозі, додатково призначали триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ПКВ; Г – пацієнти, що приймали стандартну терапію і яким додатково призначали лише триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ПКВ. Не виявлено статистично значущої різниці щодо середнього рівня тропоніну I в сироватці крові у пацієнтів без перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год після ПКВ незалежно від методу медикаментозної корекції ($P=0,347$). У хворих із підтвердженим перипроцедурним пошкодженням міокарда через 12 ($P=0,010$) та 24 год ($P=0,009$) після ПКВ рівень тропоніну I достовірно відрізнявся між групами пацієнтів. Незважаючи на відсутність достовірної різниці щодо рівня тропоніну I в сироватці крові у групах статинотерапії та комбінованого лікування, найбільш ефективним терапевтичним підходом, спрямованим на захист міокарда під час інтервенційного втручання, було використання комбінації розувастатину та триметазидину в навантажувальній дозі, оскільки лише в пацієнтів цієї групи спостерігали зниження рівня тропоніну I в динаміці після ПКВ на ($0,062\pm 0,05$) нг/мл.

Морфологічні особливості ішемізованої та позаішемічної зон міокарда в пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

О.С. Гавриш, В.А. Кричківч

Мета – виявити особливості адаптаційних і патологічних змін міокарда в зоні його хронічної ішемізації і поза нею у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця (ІХС). Використано інтраопераційні кардіобіоптати, отримані у 40 хворих віком 45–55 років з ангіографічно встановленим стенозом проксимального відділу передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії. Визначено загальний характер і суттєві особливості адаптаційних і патологічних змін ішемізованої і позаішемічної зон міокарда, спричинені патогенетично різними чинниками, встановлено типові варіанти загибелі вентрикулярних кардіомиоцитів у різних за кровопостачанням ділянках хворого серця. Ангіогенний компонент патогенезу хронічної ІХС не вичерпується тільки ураженням магістральних артерій серця і може бути визначений як «недостатність транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда». Морфофункціональні зміни міокарда при хронічній ІХС відбуваються за участю взаємопов'язаних транспортно-трофічного, нейрогуморального й імунізапального чинників. Перебудова міокарда в басейні стенозованої магістральної судини серця і поза ним реалізується за принципово різними механізмами: при ішемізації міокарда це, насамперед, пригнічення відтворення макроергічних фосфатів через неадекватну оксигенацію тканини, в той час як у позаішемічних регіонах міокарда до цього призводить тривала компенсаторна гіперфункція, що зумовлює прогресивну пластичну недостатність вентрикулярних кардіомиоцитів.

44 Morphology of the myocardium in and outside of ischemic zone in patients with chronic ischemic heart disease

O.S. Gavrysh, V.A. Krichkevych

Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

Мета – оцінити пружно-еластичні властивості артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та синдромом обструктивного апное сну (СОАС). У дослідження залучили 82 пацієнтів з АГ та СОАС і 24 хворих на АГ без СОАС (група контролю) віком у середньому ($50,94\pm 2,56$) року. Середній АТ – ($153,68\pm 5,87$)/($95,70\pm 3,37$) мм рт. ст. Встановлено, що хворі на АГ із СОАС порівняно з групою контролю мають гірші показники еластичності артерій – достовірно вищу швидкість поширення пульсової хвилі артеріями еластичного типу ($11,94\pm 0,58$) проти ($10,18\pm 0,44$) у пацієнтів без СОАС; $P<0,02$) та вищий рівень центрального аортального тиску – на $7,55$ мм рт. ст. ($134,59\pm 2,63$) мм рт. ст. при СОАС проти ($127,04\pm 2,50$) мм рт. ст. у хворих без СОАС; $P<0,05$). Пацієнти з АГ та тяжким СОАС мають достовірно вищий рівень денної сонливості та індекс маси тіла.

53 Changes of arterial compliance and stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

Результати дослідження рівня ендотеліязалежних факторів вазоконстрикції й вазодилатації в дітей з первинною артеріальною гіпертензією

Ю.В. Марушко, Т.І. Гавриленко, Т.В. Гишак, О.А. Підгайна

Мета – дослідити вміст тромбоксану B_2 і 6-кетопростагландину $F1\alpha$ в сироватці крові та їх зв'язок з показниками добового моніторингу артеріального тиску (ДМАТ) у дітей з первинною артеріальною гіпертензією (ПАГ). Під спостереженням перебувало 83 дитини віком 9–17 років з різними клініко-патогенетичними формами ПАГ. Стабільну артеріальну гіпертензію (АГ) встановлювали при стійкому підвищенні систолічного артеріального тиску (САТ), а іноді й діастолічного, при офісному вимірюванні (3 та більше візитів до лікаря з інтервалом 10–14 днів) при перевищенні 95-го перцентилю та індексу часу за САТ 50–100 % за результатами ДМАТ. Лабільну АГ встановлювали при нестійких підйомах САТ переважно в денний час. При офісному вимірюванні АТ у таких дітей періодично реєстрували САТ, що перевищував 95-й перцентиль відповідно до віку, статі і зросту. За результатами ДМАТ індекс часу

59 Results of the study of endothelium vasoconstriction and vasodilation factors in children with primary arterial hypertension

Yu.V. Marushko, T.I. Gavrylenko, T.V. Hyschak, O.A. Pidgaina

за САТ був у межах 25–50 %. Виявлено, що порушення співвідношення між ендотеліальними факторами вазоконстрикції (тромбоксаном) і вазодилатації (простацикліном) у хлопців з ПАГ відбувається за рахунок значного підвищення порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском ($P < 0,05$) рівня тромбоксану B_2 (у середньому до $(25,05 \pm 6,43)$ нг/мл при стабільній ПАГ і до $(27,26 \pm 11,26)$ нг/мл – при лабільній ПАГ). У дівчат із ПАГ компенсаторні можливості вазодилатації, що виявляються підвищенням ($P < 0,05$ порівняно з дітьми з нормальним АТ) продукції простацикліну (6-кетопростагландину $F1\alpha$ до $(3,41 \pm 0,52)$ нг/мл при стабільній ПАГ і до $(2,63 \pm 0,25)$ нг/мл – при лабільній ПАГ), більші порівняно з хлопцями, що запобігає прогресуванню ендотеліальної дисфункції та стабілізації ПАГ у дівчат.

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, О.М. Романова, С.В. Лизогуб, О.В. Срібна, О.В. Левчук, Е.С. Бородай

64 Gender issues of quality of life and emotional state in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, O.M. Romanova, S.V. Lysogub, O.V. Sribna, O.V. Levchuk, E.S. Borodai

Мета роботи – вивчити гендерні особливості якості життя й емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь (ФП/ТП) неклапанного походження. У дослідженні взяли участь 322 пацієнти з ФП/ТП неклапанного походження: 223 (69,3 %) чоловіки та 99 (30,7 %) жінок. Їм проведено клінічне дослідження, ЕКГ, біохімічне дослідження крові, трансторакальну ехокардіографію. Для оцінки тривоги й депресії використовували шкалу HADS, для оцінки якості життя – HeartQol. Також хворим проводили опитування стосовно прихильності до терапії. Не спостерігали достовірних відмінностей щодо фракції викиду лівого шлуночка у чоловіків і жінок (відповідно $(53,1 \pm 11,0)$ і $(54,9 \pm 10,1)$ %; $P = 0,19$). Водночас виявлені достовірні відмінності у чоловіків і жінок щодо показників як фізичного (відповідно $(1,8 \pm 0,9)$ проти $(1,2 \pm 0,8)$; $P < 0,0001$), так і емоційного (відповідно $(2,3 \pm 0,9)$ проти $(1,7 \pm 0,9)$; $P < 0,0001$) компонентів якості життя. Жінки мали достовірно більший рівень тривоги ($(7,8 \pm 3,2)$ проти $(5,4 \pm 2,7)$; $P < 0,0001$) і депресії ($(5,6 \pm 3,6)$ проти $(4,2 \pm 3,0)$; $P = 0,001$), причому жінок із сумою балів HADS тривоги ≥ 11 було 24,4 проти 3,1 % чоловіків ($P < 0,0001$), а жінок з із сумою балів HADS депресії ≥ 11 було 12,2 проти 3,6 % чоловіків ($P = 0,005$). Жінки мали значно більш симптомний перебіг аритмії: жінок з IV класом за EHRA було 19,3 проти 5,6 % чоловіків ($P = 0,0002$). У межах багатфакторної моделі жіноча стать була незалежним предиктором низького рівня фізичного ($P = 0,01$), емоційного ($P = 0,01$) компонентів якості життя (HeartQol $< 1,8$), а також IV класу за EHRA ($P = 0,008$). У пацієнтів з ФП/ТП жіноча стать достовірно асоціювалася з тяжчим перебігом аритмії, гіршим рівнем фізичного та емоційного компонентів якості життя, а також достовірно більшою частотою виявлення тривожних та депресивних порушень порівняно з чоловіками.

Клінічні характеристики госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною фібриляцією і тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру

Н.С. Павлик, У.П. Черняга-Ройко, С.С. Павлик, О.Й. Жарінов

72 Clinical characteristics of hospitalized patients with silent atrial fibrillation and flutter in one-center registry

N.S. Pavlyk, U.P. Chernyaha-Royko, S.S. Pavlyk, O.J. Zharinov

Мета – вивчити поширеність безсимптомної фібриляції і тріпотіння (ФП/ТП) передсердь у госпіталізованих пацієнтів, порівняти профіль серцево-судинного ризику, клінічні особливості та показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих з вираженими симптомами аритмії і без них. Обстежено 685 пацієнтів, госпіталізованих з різними формами ФП/ТП. Хворих розділили на дві групи залежно від наявності симптомів аритмії за шкалою EHRA: 105 (15,3 %) осіб із безсимптомним перебігом ФП/ТП і 580 (84,7 %) пацієнтів із симптомною аритмією. У порівнюваних групах оцінювали чинники серцево-судинного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc, супутню патологію, ехокардіографічні параметри. Пацієнти із симптомним та безсимптомним перебігом аритмії достовірно не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, антропометричними показниками та наявністю шкідливих звичок. Не виявлено також значущих відмінностей між групами щодо перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу, гіпертонічної хвороби, цукрового діабету, тромбоемболічних подій, захворювань щитоподібної залози, хронічної ревматичної хвороби серця, кардіоміопатій, клапанних хвороб, а також чинників серцево-судинного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc. У пацієнтів із безсимптомною ФП/ТП порівняно з хворими із симптомами аритмії частіше діагностували ознаки серцевої недостатності III–IV функціональних класів за NYHA (40 (38,1 %) проти 123 (21,2 %); $P = 0,001$). У них були більшими розміри лівого передсердя ($4,6$ ($4,1$ – $5,1$) проти $4,5$ ($4,0$ – $4,9$) см; $P = 0,05$) та лівого шлуночка ($5,5$ ($4,9$ – $5,9$) проти $5,2$ ($4,8$ – $5,8$) см; $P = 0,04$). У 15,3 % госпіталізованих пацієнтів з ФП/ТП аритмія перебігає без клінічних симптомів. Незалежно від наявності симптомів, обстежена когорта пацієнтів характеризувалася високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Хвороби міокарда / Myocardial diseases

Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана

79 Galectin-3 and reverse cardiac remodeling after surgical treatment of mitral insufficiency

V.I. Tseluyko, A.V. Zhadan, E. Zedginidze

В.И. Целуйко, А.В. Жадан, Э. Зедгинидзе

Цель – изучить связь уровня галектина-3, определенного перед хирургическим вмешательством, с динамикой эхокардиографических показателей и результатов теста с 6-минутной ходьбой у больных с недостаточностью митрального клапана (НМК). В исследование включено 48 пациентов с НМК в возрасте в среднем (57,5±12,4) года. Всем больным выполняли стандартное диагностическое обследование (сбор анамнеза, осмотр, 12-канальную поверхностную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию для оценки систолической и структурной патологии сердца), определяли уровень галектина-3 в плазме крови (иммуноферментным методом), проводили тест с 6-минутной ходьбой. Хирургическое вмешательство на митральном клапане оказывало благоприятное влияние не только на клинические проявления, но и обеспечивало улучшение показателей эхокардиографии. В целом в группе пациентов с НМК наблюдали статистически значимое снижение размеров левого предсердия и левого желудочка. В группе с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл через 6 мес после оперативного вмешательства отмечена позитивная динамика размеров левого желудочка. Конечносистолический размер снизился с (47,3±5,8) до (34,5±3,9) мм (P<0,05), а конечнодиастолический – с (65,4±8,0) до (50,8±5,1) мм (P<0,05). Соответственно в этой группе увеличилась и фракция выброса: с (52,4±6,7) до (59,3±4,6) %. Проведение хирургического лечения НМК обеспечивает улучшение структуры и функции камер сердца, о чем свидетельствует динамика показателей эхокардиографии через 6 мес после операции.

Спостереження з практики / Case report

Современное немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Случаи из практики

83 Contemporary non-drug treatment of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Case reports

Ю.В. Зинченко, А.В. Доронин, М.Р. Икоркин

Yu.V. Zinchenko, O.V. Doronin, M.R. Ikorin

Представлено несколько клинических случаев успешной катетерной радиочастотной абляции (РЧА) фибрилляции предсердий у больных в возрасте 40–54 лет с тяжелой сердечной недостаточностью и систолической дисфункцией левого желудочка, развившимися в результате длительного существования аритмии. Процедура проведена в связи с малой эффективностью медикаментозной терапии. Период наблюдения составил 1–3 года. После РЧА отмечено восстановление систолической функции левого желудочка. Всем больным отменили профилактическую антиаритмическую терапию, у большинства из них нет необходимости проводить какое-либо медикаментозное лечение. Все пациенты вернулись к полноценной и социально активной жизни. Тактика сохранения синусового ритма более предпочтительна и должна иметь приоритет особенно у лиц молодого возраста. РЧА является одной из самых распространенных катетерных процедур с доказанной эффективностью, она достаточно безопасна для пациента, существенно улучшает качество жизни и в настоящее время становится все более распространенным методом радикального лечения аритмии. Стабильное сохранение синусового ритма более вероятно у молодых пациентов с менее выраженными структурными изменениями миокарда без сопутствующей патологии.

Лекції / Lectures

Физическая реабилитация в комплексной программе лечения больных, перенесших инфаркт миокарда

90 Physical rehabilitation in the complex treatment of patients after myocardial infarction

И.Э. Малиновская, В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко

I.E. Malynovska, V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko

Реабилитация больных, перенесших инфаркт миокарда, представляет собой комплекс мультидисциплинарных мероприятий, направленных на восстановление физической активности пациента, снижение инвалидизации и возврат к трудовой деятельности. Несмотря на комплексность реабилитационных мероприятий, включая и вопросы вторичной профилактики, важнейшей, если не главной, составляющей является физическая реабилитация. Рассмотрены различия в разных странах, касающиеся длительности разных этапов реабилитации, программ, количества пациентов, вовлеченных в эти программы на разных этапах, показаний и противопоказаний к проведению. Описаны виды физической реабилитации и программы физических тренировок. Наибольший охват пациентов реабилитационными мероприятиями наблюдается на первом этапе. Тщательно разработанные и четко выполняемые программы реабилитации больных, перенесших инфаркт миокарда, способствуют существенному снижению показателей общей и сердечно-сосудистой смертности, повторных коронарных катастроф, повторных госпитализаций, повышая качество жизни и возврат пациентов к активной трудовой деятельности.

Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца **100** Gender-specific features of the diagnosis, course and treatment of coronary heart disease

В.В. Бугаенко

V.V. Bugaenko

Освещены особенности клинических проявлений и течения ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин. Представлены результаты диагностических тестов ИБС, частота выявления ложноположительных нагрузочных тестов и особенности поражения венечных артерий. Приведен детальный анализ гендерных различий фармакокинетики и фармакодинамики ацетилсалициловой кислоты, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента. Проанализированы результаты первичной и вторичной профилактики ИБС

Огляди / Reviews

Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії **113** Resistant hypertension: search for optimal combination therapy

О.Г. Обертинська

O.G. Obertynska

Наведено дані вітчизняної та зарубіжної літератури, присвяченої проблемі резистентної артеріальної гіпертензії (АГ). Висвітлено питання багатокомпонентного комбінованого лікування цього захворювання. Розглянуто можливі терапевтичні підходи з урахуванням патогенетичного підґрунтя резистентної АГ та шляхів оптимізації комбінованого лікування. Значну увагу приділено вибору ефективних препаратів в оптимальних дозах та їх раціональних комбінацій. Потрібні нові підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії в цієї категорії хворих з дослідженням нейрогуморального профілю пацієнтів, урахуванням патогенетичних механізмів формування резистентної АГ, супутньої патології, метаболічних ефектів препаратів і вибору найбільш оптимальних комбінацій, що сприятиме зниженню смертності від серцево-судинних захворювань.

Некролог / Obituary

Геннадій Васильович Книшов
(1934–2015)

124 Gennadii Vasyliovych Knyshov
(1934–2015)

УДК 616.126-073-084-085

Профілактика, діагностика та лікування інфекційного ендокардиту

Рекомендації робочої групи з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України¹

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай (модератори), Г.В. Книшов, М.Т. Ватутін, Л.Г. Воронков, М.Г. Ілляш, Д.В. Рябенко, В.Й. Целуйко²

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інфекційний ендокардит, класифікація, діагностика, лікування

У 2015 р. Європейське товариство кардіологів видало кишеньковий варіант рекомендацій з лікування інфекційного ендокардиту (ІЕ). Незважаючи на вдосконалення діагностики та лікування, ІЕ асоціюється з високою смертністю та частим розвитком тяжких ускладнень. Протягом останніх років відбулися зміни епідеміологічних характеристик ІЕ. Раніше хворіли переважно молоді люди в основному з ревматичним ураженням клапанів, нині все частіше ІЕ діагностують в осіб старшого віку. Особливого значення в етіології ІЕ набувають чинники, які раніше не були вагомими: дегенеративні зміни і протезування клапанів, зловживання внутрішньовенним введенням ліків та наркотиків, зростання кількості інвазивних процедур, як наслідок – зростання ризику бактеріємії. У зв'язку з цим зросла частка ІЕ, асоційованого з медичним втручанням, і зменшилася роль стрептокока як етіологічного чинника. Робочою групою з хвороб міокарда, перикарда, ендокарда та клапанів серця Асоціації кардіологів України переглянуто і доповнено класифікацію ІЕ (з урахуванням рекомендацій ЄТК 2009 р.).

Необхідність оновлення попередніх (2009 р.) рекомендацій з профілактики, діагностики та лікування ІЕ обумовлена істотним збільшенням можливостей візуалізації серця, особливо магнітно-резонансної візуалізації (МРВ), результатами великих клінічних досліджень, зокрема першого

рандомізованого дослідження хірургічного лікування ІЕ, а також деякими розбіжностями з попередніми рекомендаціями. Подальший розвиток в оновлених рекомендаціях отримала концепція мультидисциплінарного підходу, наполегливо підтримується обстеження та лікування хворих на ІЕ в спеціалізованих центрах групою експертів («командою ендокардиту»), яка об'єднує кардіохірургів, кардіологів, анестезіологів, інфекціоністів та мікробіологів. Бажані присутність спеціалістів з клапанних та природжених вад серця, невропатолога, можливість вилучення водія ритму, а також застосування ехокардіографії (ЕхоКГ) та інших методів візуалізації серця, проведення нейрорадіологічного обстеження та можливість нейрохірургічного втручання.

У рекомендаціях застосовано міжнародну класифікацію рівня доказів щодо методів діагностики та лікування (табл. 1, 2).

Визначення інфекційного ендокардиту

Інфекційний ендокардит – запальне захворювання ендокарда інфекційної етіології, обумовлене інвазією збудника з його локалізацією на клапанних структурах, ендокарді, ендотелії в зоні прилеглих до серця магістральних судин, що супроводжується, як правило, бактеріємією та ураженням різних органів і систем організму.

¹ Затверджено на XVI Національному конгресі кардіологів України 25 вересня 2015 р.

² За технічної участі А.С. Козлюк.

Таблиця 1
Класи рекомендацій

Клас рекомендацій	Визначення	Рекомендовані вислови
I	Існують докази та/або загальна думка, що цей метод лікування або процедура корисна, ефективна, позитивно вплине на здоров'я пацієнта	Рекомендовано/ показано
II	Суперечливі докази та/або розбіжності в думці щодо користі/ефективності цього методу лікування чи процедури	
IIa	Більше даних/думок про користь/ефективність	Необхідно розглянути
IIб	Користь/ефективність менш значна, на думку більшості/за доказовими даними	Можна розглянути
III	Існують докази та/або загальна думка, що цей метод лікування або процедура не несе практичної користі, неефективна і в деяких випадках може завдавати шкоди здоров'ю	Не рекомендовано

Таблиця 2
Рівень доказів

Рівень доказів	Визначення
A	Дані отримані в результаті проведення багатьох рандомізованих контрольованих досліджень або метааналізу
B	Дані отримані в результаті проведення одного рандомізованого контрольованого дослідження або широкомасштабних нерандомізованих досліджень
C	Консенсус думок експертів та/або невеликих досліджень, ретроспективних досліджень, реєстрів

Класифікація інфекційного ендокардиту

- I. Активність процесу
 - Активний ІЕ:
 - ІЕ з персистентною гарячкою і позитивною гемокультурою
 - Хірургічно виявлені ознаки активного запалення
 - Антибіотикотерапія
 - Гістопатологічне підтвердження активного ІЕ
 - Неактивний ІЕ
- II. ІЕ відповідно до локалізації й наявності або відсутності внутрішньосерцевого чужорідного матеріалу
 - ІЕ нативного клапана (ІЕНК) з ураженням лівих відділів серця (мітрального І.39.0, аортального І.39.1)
 - ІЕ протезованого клапана (ІЕПК) з ураженням лівих відділів серця
 - Ранній ІЕПК (менше 1 року після оперативного втручання на клапані)
 - Пізній ІЕПК (більше 1 року після оперативного втручання на клапані)
- ІЕ з ураженням правих відділів серця (тристулкового І.39.2, клапана легеневої артерії І.39.3)
 - ІЕ за наявності штучного водія ритму та інших пристроїв (кардіовертер-дефібрилятор та ін.)
- III. ІЕ залежно від способу виникнення
 - ІЕ, асоційований з медичним втручанням
 - Нозокоміальний ІЕ¹
 - Ненозокоміальний ІЕ²
 - Позалікарняний ІЕ³
 - ІЕ, пов'язаний із внутрішньовенним введенням наркотиків
- IV. Ускладнення
 - Рецидиви
 - Рецидив – повторний епізод ІЕ, спричинений тим самим збудником, що виник менше ніж 6 міс після первинного захворювання
 - Реінфекція – ІЕ, спричинений іншим збудником, або повторний епізод ІЕ, спричинений тим самим збудником, через більше ніж 6 міс після первинного захворювання
 - V. Серцева недостатність (СН) 0–III стадії, I–IV функціонального класу

¹ Поява перших ознак ІЕ після 48 год перебування в стаціонарі.

² Поява перших ознак ІЕ до 48 год перебування в стаціонарі в пацієнтів, яким проводили такі медичні заходи: внутрішньовенна терапія, гемодіаліз або внутрішньовенна хіміотерапія за 30 днів до перших ознак ІЕ.

³ Ознаки ІЕ, що з'явилися менше ніж через 48 год після госпіталізації пацієнта, але який не підпадає під критерії ІЕ, асоційованого з медичним втручанням.

Таблиця 3

Рекомендовані профілактичні заходи при проведенні стоматологічних процедур у групі ризику

Умови	Антибіотик	Одноразова доза за 30–60 хв до процедури	
		Дорослі	Діти
За відсутності алергії на пеніцилін або ампіцилін	Амоксицилін або ампіцилін ¹	2 г per os або в/в	50 мг/кг per os або в/в ²
За наявності алергії на пеніцилін або ампіцилін	Кліндаміцин	600 мг per os або в/в	20 мг/кг per os або в/в ²

Примітка. per os – перорально; в/в – внутрішньовенно.

¹ Альтернатива: цефалексин 2 г в/в або 50 мг/кг в/в у дітей; цефазолін або цефтріаксон 1 г в/в у дорослих або 50 мг/кг в/в у дітей. Цефалоспорины не повинні застосовуватися в осіб з анафілаксією, ангіоневротичним набряком або уртикарними висипами після застосування пеніциліну або ампіциліну через перехресну чутливість.

² Дози препарату в педіатрії не повинні перевищувати такі в дорослих.

Таблиця 4

Патологія серця з найвищим ризиком розвитку ІЕ, для якої слід розглядати профілактичні заходи при проведенні процедур високого ризику

Рекомендації	Клас ¹	Рівень ²
Антибіотикопрофілактику слід розглядати лише в пацієнтів з найвищим ризиком розвитку ІЕ: 1) з протезованими клапанами, в тому числі транскатетерними, або з протезним матеріалом для відновлення клапана 2) з перенесеним ІЕ 3) з природженими вадами серця: – будь-якими ціанотичними вадами – природженими вадами, відновленими із застосуванням протезного матеріалу хірургічним або черезшкірним методами, до 6 міс після втручання або довічно за наявності залишкового дефекту або клапанної регургітації	IIA	C
Антибіотикопрофілактика ІЕ не рекомендована при всіх інших набутих або природжених вадах серця	III	C

Примітка. Тут і далі: ¹ клас рекомендацій; ² рівень доказів.

Профілактика

Рекомендовано й надалі обмежити антибіотикопрофілактику лише пацієнтами з високим ризиком ІЕ, яким проводяться стоматологічні процедури найвищого ризику. Першорядну роль відведено дотриманню заходів гігієни, зокрема гігієні ротової порожнини та шкіри. Дані епідеміологічних досліджень свідчать про зростання частоти ІЕ, обумовленого стафілококом, а також унаслідок медичних процедур, що зумовлює важливість неспецифічних заходів асептики. Останні не повинні поширюватися лише на хворих з високим ризиком, а впроваджуватися у всіх пацієнтів, оскільки частота ІЕ в осіб без серцевої патології залишається незмінною та навіть зростає.

Основні принципи профілактики інфекційного ендокардиту

1. Зберігаються принципи антибіотикопрофілактики при проведенні маніпуляцій, асоційованих із ризиком виникнення ІЕ, у хворих зі схильністю до серцевої патології (табл. 3–6).

2. Антибіотикопрофілактика повинна бути обмежена у хворих з найвищим ризиком розвитку ІЕ, яким проводяться стоматологічні процедури найвищого ризику ІЕ.

3. Для зниження ризику виникнення ІЕ більш важливими, ніж антибіотикопрофілактика, є ретельна гігієна порожнини рота і регулярні огляди стоматолога.

4. Для зниження частоти ІЕ, асоційованого з медичним втручанням, при проведенні маніпуляцій з венозними катетерами, а також при будь-яких інвазивних процедурах обов'язковим є ретельне дотримання правил асептики.

Неспецифічні профілактичні заходи у хворих з високим та помірним ризиком (повинні виконуватися в загальній популяції та особливо у хворих з високим ризиком)

- Ретельна гігієна порожнини рота та шкіри. Профілактичні огляди в стоматолога двічі на рік для хворих з високим ризиком та щорічно для всіх інших.
- Знезараження ран.

Таблиця 5

Рекомендації з профілактики ІЕ у хворих з найвищим ризиком відповідно до виду процедури

Рекомендації	Клас	Рівень
<i>Стоматологічні процедури</i>		
Антибіотикопрофілактику слід розглядати тільки при стоматологічних процедурах, які потребують маніпуляцій на гінгівальній або періапикальній ділянках зуба, або при перфорації слизової оболонки рота	IIa	C
Антибіотикопрофілактика не рекомендована при проведенні місцево знеболювальних ін'єкцій на неінфікованій тканині, лікуванні поверхневого карієсу, знятті швів, рентгенографії зуба, встановленні й корекції ортодонтичних пристроїв, брекетів, при втраті молочних зубів, травмах губ і слизової оболонки рота	III	C
<i>Маніпуляції на дихальних шляхах</i>		
Антибіотикопрофілактика не рекомендована при проведенні бронхоскопії, ларингоскопії, черезносової або ендотрахеальної інтубації	III	C
<i>Гастроінтестинальні або урогенітальні маніпуляції або ЧСЕхоКГ</i>		
Антибіотикопрофілактика не рекомендована при проведенні гастроскопії, колоноскопії, цистоскопії, пологах, кесаревому розтині або ЧСЕхоКГ	III	C
<i>Маніпуляції на шкірі та м'яких тканинах</i>		
Антибіотикопрофілактика не рекомендована при будь-яких процедурах	III	C

Примітка. ЧСЕхоКГ – безстравохідна ехокардіографія.

Таблиця 6

Рекомендації з антибіотикопрофілактики для запобігання місцевому або системному інфікуванню перед втручаннями на серці та судинах

Рекомендації	Клас	Рівень
Проведення скринінгу на носійство <i>S. aureus</i> з його подальшим лікуванням перед плановим оперативним втручанням на серці	I	A
Профілактика перед імплантацією пейсмекера або кардіовертера-дефібрилятора	I	B
Заперечення потенційних джерел дентального сепсису > 2 тиж перед протезуванням клапана серця або імплантацією інших чужорідних матеріалів у серце та судини, за винятком ургентних втручань	IIa	C
Проведення антибіотикопрофілактики у хворих перед хірургічною або транскатетерною імплантацією клапанного, внутрішньосудинного протеза або будь-якого іншого чужорідного матеріалу	IIa	C
Не рекомендоване регулярне локальне лікування без попереднього скринінгу на <i>S. aureus</i>	III	C

- Санація вогнищ хронічної інфекції: шкіри, сечовивідних шляхів.

- Застосування антибіотиків при будь-якій фокальній бактеріальній інфекції.

- Уникання самолікування антибіотиками.
- Суворе дотримання правил асептики при проведенні будь-яких процедур високого ризику.

- Уникання пірсингу та татуювання.
- Обмеження по можливості використання інфузійних катетерів та інвазивних процедур.

Надання переваги периферичним катетерам над центральними та регулярна заміна периферичного катетера кожні 3–4 дні.

Діагноз

Клінічні вияви ІЕ є дуже варіабельними, що зумовлено різними видами його збудників, наявністю патології серця в анамнезі та типом маніфестації. Атипова маніфестація ІЕ харак-

терна для осіб похилого віку, з патологією імунної системи. Діагностика ІЕ може бути ускладненою в пацієнтів з негативною гемокультурою, протезованими клапанами та іншими внутрішньосерцевими пристроями (ВСП). Для класифікації ІЕ використовують критерії Duke, проте вони мають обмежену цінність у певних групах хворих (ІЕ, асоційований із ВСП, ІЕПК, ІЕ з негативною гемокультурою) та не замінюють клінічного висновку. Ехокардіографічне обстеження і виявлений у крові збудник є підставою для діагнозу ІЕ.

Ехокардіографія та інші методи візуалізації

Візуалізація серця, зокрема ЕхоКГ, має ключове значення як для постановки діагнозу ІЕ, так і для подальшого вибору тактики лікування. Крім того, ехокардіографічне обстеження корисне для подальшої оцінки прогнозу, контролю ефективності лікування, під час та після оперативного

Таблиця 7
Роль ехокардіографії в діагностиці ІЕ

Рекомендації	Клас	Рівень
Діагноз		
ТТЕхоКГ рекомендовано як метод вибору для візуалізації при підозрі на ІЕ	I	B
ЧСЕхоКГ рекомендовано в усіх хворих з клінічною підозрою на ІЕ, якщо діагноз не підтвердився або залишається неоднозначним за даними ТТЕхоКГ	I	B
ЧСЕхоКГ рекомендовано у хворих з клінічною підозрою на ІЕ та протезованим клапаном або імплантованим ВСП	I	B
Рекомендовано повторити ТТЕхоКГ та/або ЧСЕхоКГ через 5–7 днів у випадку негативного результату при першій спробі, якщо клінічна підозра на ІЕ залишається високою	I	C
ЕхоКГ необхідно проводити у хворих з бактеріємією, спричиненою <i>S. aureus</i>	IIa	B
Слід розглядати проведення ЧСЕхоКГ у більшості дорослих, навіть у випадках підтвердженого ІЕ при ТТЕхоКГ	IIa	C
Спостереження під час медикаментозного лікування		
Рекомендовано повторне проведення ТТЕхоКГ та ЧСЕхоКГ при підозрі на розвиток нових ускладнень ІЕ (шум, емболія, персистентна гарячка, СН, абсцес, атріовентрикулярна блокада)	I	B
У хворих з неускладненим ІЕ слід розглядати повторну ТТЕхоКГ або ЧСЕхоКГ для виявлення прихованих ускладнень та моніторингу розміру вегетації. Метод та час процедури обумовлюється первинними даними, типом збудника та початковою відповіддю на лікування	IIa	B
Інтраоперативна ЕхоКГ		
Інтраоперативне ехокардіографічне обстеження рекомендовано в усіх випадках хірургічного лікування ІЕ	I	B
Завершення лікування		
Рекомендовано проведення ТТЕхоКГ при завершенні антибіотикотерапії для оцінки морфології та функції клапанів	I	C

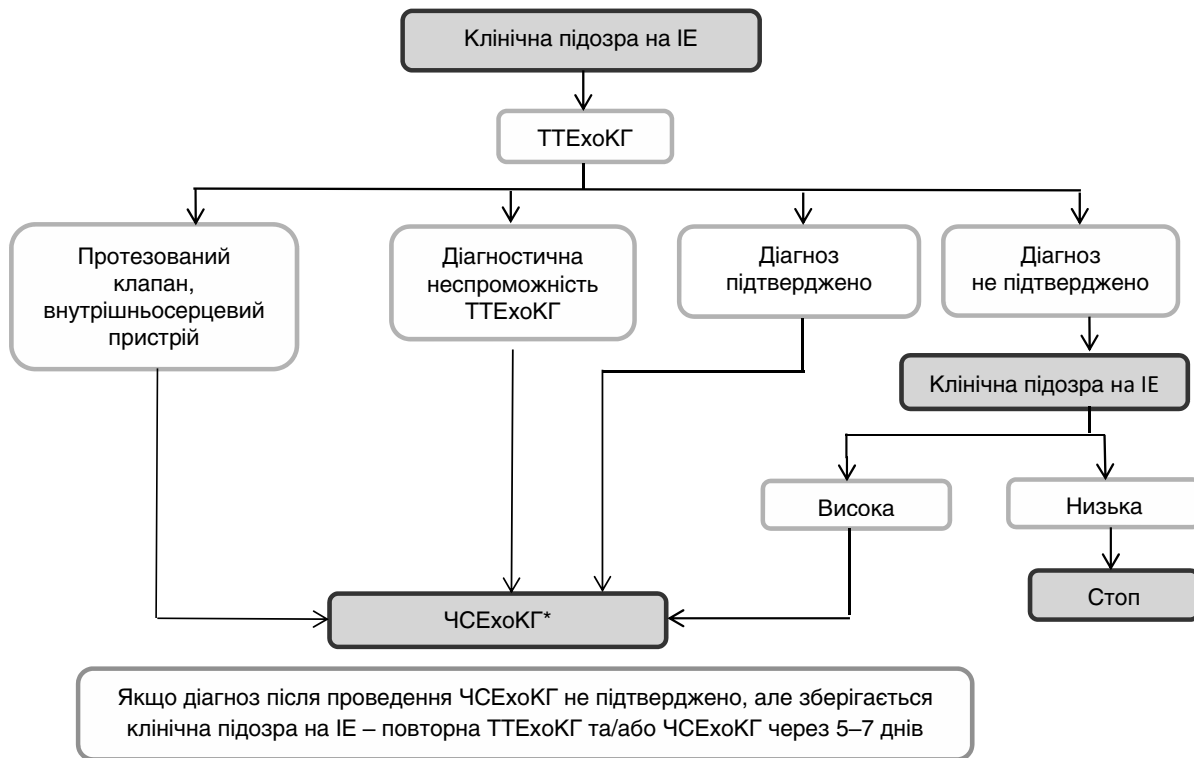


Рис. 1. Показання до проведення ехокардіографічного обстеження при підозрі на ІЕ.

* Проведення ЧСЕхоКГ не обов'язкове у випадку ізольованого правобічного ІЕ нативного клапана, діагностованого при ТТЕхоКГ задовільної якості з однозначним результатом.

втручання. Первинно при обстеженні таких хворих проводять трансторакальну ехокардіографію (ТТЕхоКГ), проте в більшості випадків підозри або підтвердженого ІЕ виникає потреба поєднаного застосування ТТЕхоКГ та ЧСЕхоКГ (рис. 1, табл. 7). До трьох великих ехокардіографічних критеріїв Duke відносять виявлені вегетації, абсцеси та неспроможність протезованого клапана.

Обстеження хворих на ІЕ не обмежується традиційним ехокардіографічним обстеженням та передбачає й інші методи візуалізації серця, зокрема мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ), МРВ, позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) з 18F-фтордезоксиглюкозою (18F-ФДГ).

МСКТ може використовуватися для ідентифікації абсцесів/псевдоаневризми з діагностичною точністю, зіставною з такою для ЕхоКГ і навіть більшою щодо зокрема анатомії псевдоаневризми, абсцесу і фістули. При ІЕ аортального клапана за допомогою комп'ютерної томографії (КТ) можливо визначити розмір, анатомію і кальцифікацію аортального клапана, кореня і висхідної аорти, що важливо при плануванні хірургічного втручання. При оцінці дисфункції протезованого клапана використання МСКТ, можливо, є еквівалентним/ефективнішим, порівняно з ЕхоКГ, методом для візуалізації пов'язаних з протезом вегетацій, абсцесу і має перевагу щодо виявлення псевдоаневризми.

МРВ має більшу чутливість, ніж МСКТ, і має переваги для виявлення позакардіальних наслідків ІЕ. Незважаючи на неврологічні симптоми, у 50–80 % пацієнтів виявляють ішемічні ураження, частіше невеликі ішемічні ураження, ніж широкі інфаркти. Серед інших уражень, які виявляють у менш ніж 10 % пацієнтів, найчастішими є паренхіматозні або субарахноїдальні кровотечі, абсцеси або грибокві аневризми. МРВ мозку додає до діагностики ІЕ один малий критерій у пацієнтів, які мають мозкові ураження і не мають неврологічних симптомів.

Мікробіологічний діагноз

У 85 % випадків ІЕ виявляють позитивну гемокультуру. В основному ІЕ з негативною гемокультурою пов'язаний із попереднім застосуванням антибіотиків. У такому випадку після відміни антибіотика необхідне повторне визна-

чення гемокультури, що часто затримує діагностику ІЕ та початок лікування і значно негативно впливає на клінічний прогноз. В інших випадках діагноз ІЕ з негативною гемокультурою обумовлений вибагливим до середовища збудником або внутрішньоклітинною інфекцією, яку можливо підтвердити серологічним дослідженням, методами молекулярної біології та гістологічно (рис. 2).

Критерії Duke/модифіковані ЄТК 2015 р.

Критерії Duke, в основі яких лежать клінічні, ехокардіографічні та мікробіологічні показники, мають нижчу діагностичну цінність у хворих на ІЕ з позитивною гемокультурою або імплантованим кардіовертером-дефібрилятором внаслідок недостовірності в таких пацієнтів ехокардіографічних даних у більш ніж 30 % випадків. Поліпшити виявлення німих уражень судин та пошкоджень ендокарда, а також підвищити чутливість критеріїв Duke можна при додатковому обстеженні за допомогою КТ серця/тіла, МРВ мозку, ПЕТ/КТ із 18F-ФДГ або лейкоцитарної однофотонної емісійної комп'ютерної томографії (ОФЕКТ)/КТ.

У рекомендаціях пропонується імплементація трьох нових діагностичних критеріїв:

1. Виявлення паравальвулярних пошкоджень за допомогою КТ серця (великий критерій).

2. За умови підозри на ІЕПК виявлення патологічної активності в ділянці навколо протезованого клапана (тільки якщо протез імплантований більше 3 міс) за допомогою ПЕТ/КТ із 18F-ФДГ або накопичення мічених лейкоцитів при ОФЕКТ/КТ (великий критерій).

3. Виявлення нещодавніх тромбоемболій або інфекційної аневризми за допомогою виключно методів візуалізації (малий критерій).

Модифіковані критерії діагнозу ІЕ (ЄТК, 2015)

Великі критерії

1. ІЕ з позитивною гемокультурою
 - Типові для ІЕ мікроорганізми, отримані з двох окремих проб крові
 - *Viridians streptococci*, *Streptococcus gallolyticus bovis* (*Streptococcus bovis*), НАСЕК¹, *Staphylococcus aureus*, або
 - Набутий *Enterococcus* за відсутності збудника першого ряду, або

¹ *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenza*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kinella kingae*, *Kinella denitrificans*.

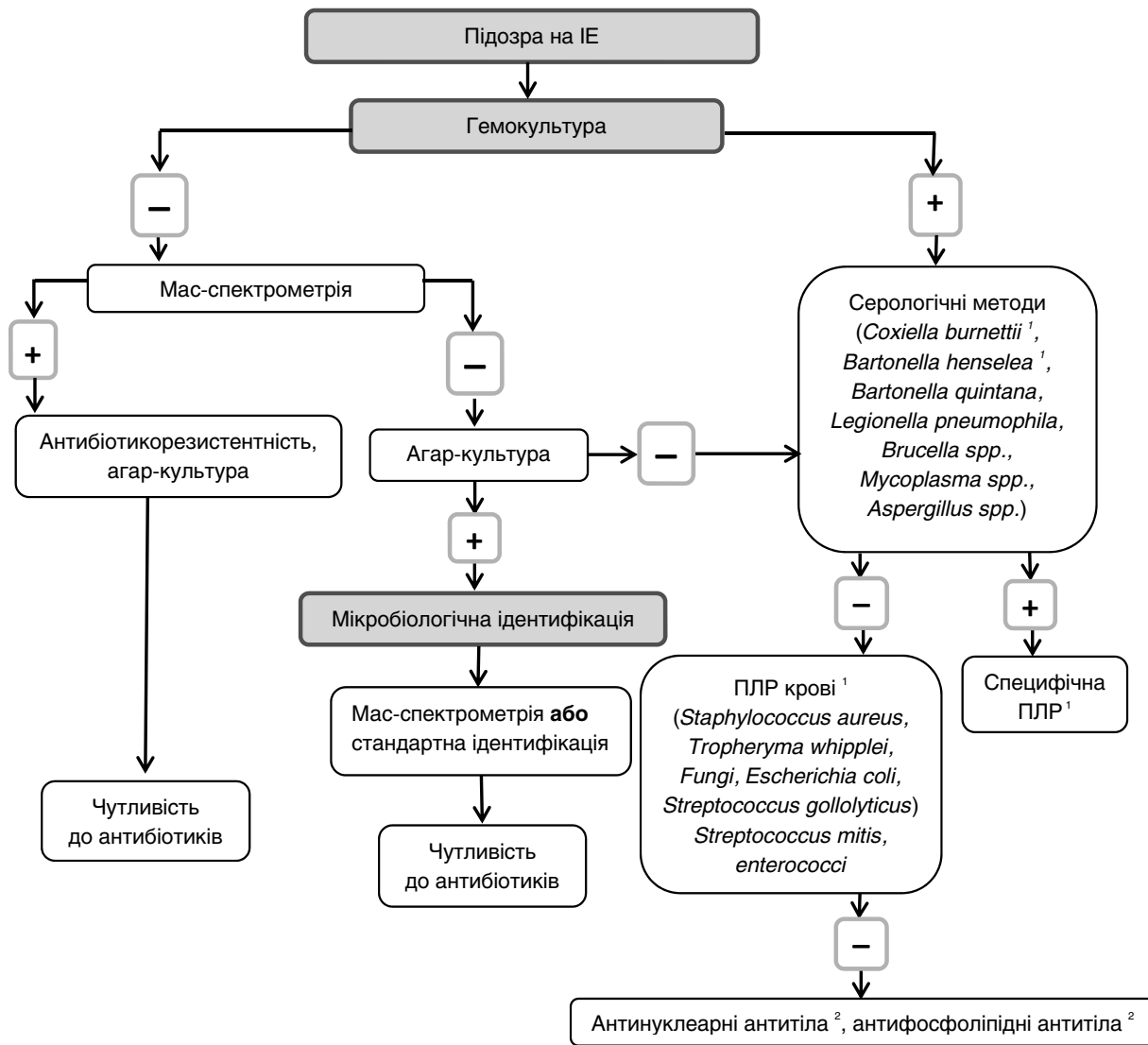


Рис. 2. Алгоритм мікробіологічної діагностики ІЕ з позитивною та негативною гемокультурами. ¹ Кваліфікована мікробіологічна лабораторія; ² імунологічна лабораторія. ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція.

- Персистентна позитивна гемокультура мікроорганізмів – можливих збудників ІЕ
 - Дві або більше позитивні гемокультури мікроорганізмів, отримані з окремих проб з інтервалом 12 год
 - Три або більшість із ≥ 4 позитивних гемокультур в окремих зразках крові, за умови забору першого і останнього зразка з інтервалом ≥ 1 год, або
- Єдина позитивна гемокультура *Coxiella burnetii*, або титр антитіл IgG до неї понад 1 : 800
- 2. Ознаки ІЕ при візуалізації
- Ехокардіографічні дані, характерні для ІЕ
 - Вегетації

- Абсцес, псевдоаневризма, внутрішньо-серцева фістула
- Клапанна аневризма або перфорація
- Виникнення нової часткової неспроможності протезованого клапана
 - Аномальна активність у ділянці навколо протезованого клапана (не раніше ніж через 3 міс після протезування), виявлена за допомогою ПЕТ/КТ із 18F-ФДГ, або накопичення мічених лейкоцитів, виявлене із застосуванням ОФЕКТ/КТ
 - Наявність паравальвулярних пошкоджень при КТ серця

Малі критерії

1. Схильність, а саме патологія серця, що сприяє виникненню ІЕ, або ін'єкційне введення ліків (наркотиків)
2. Гарячка з підвищенням температури тіла > 38 °С
3. Судинні явища (включно з такими, виявленими при візуалізації): значні артеріальні емболії, септичний інфаркт легень, септичні (мікотичні) аневризми, інтракраніальні й кон'юнктивальні геморагії, плями Джейнвея
4. Імунологічні порушення: гломерулонефрит, вузли Ослера, плями Рота, ревматоїдний фактор
5. Мікробіологічне підтвердження: позитивна гемокультура, яка не належить до вищеописаних великих критеріїв або серологічні докази наявності мікроорганізмів – можливих збудників ІЕ

Новий діагностичний алгоритм

На основі модифікованих критеріїв ЄТК (2015) запропоновано новий алгоритм діагностики ІЕ (рис. 3). Ехокардіографічні показники,

гемокультура та клінічні дані залишаються першорядними в діагностиці ІЕ. Діагноз ІЕ базується на класичних критеріях Duke з вирішальним значенням даних ЕхоКГ та позитивної гемокультури. Проте у випадках, коли діагноз малоймовірний або не підтверджується, а клінічна підозра на ІЕ зберігається, ехокардіографічне обстеження та дослідження крові на гемокультуру потрібно повторити. У випадках негативної гемокультури необхідно проводити додаткові мікробіологічні дослідження. Крім того, варто застосувати додаткові методи обстеження (КТ серця, ПЕТ/КТ із 18F-ФДГ або ОФЕКТ/КТ з міченими лейкоцитами) як для візуалізації серця, так і для виявлення емболій судин (МРВ, КТ, ПЕТ/КТ). Користь цих критеріїв беззаперечна, проте вони не замінюють клінічного висновку «команди ендокардиту».

Оцінка прогнозу при госпіталізації

Госпітальна смертність хворих на ІЕ становить 15–30 %. Раннє виявлення хворих із високим ризиком летальності дає більше можливос-

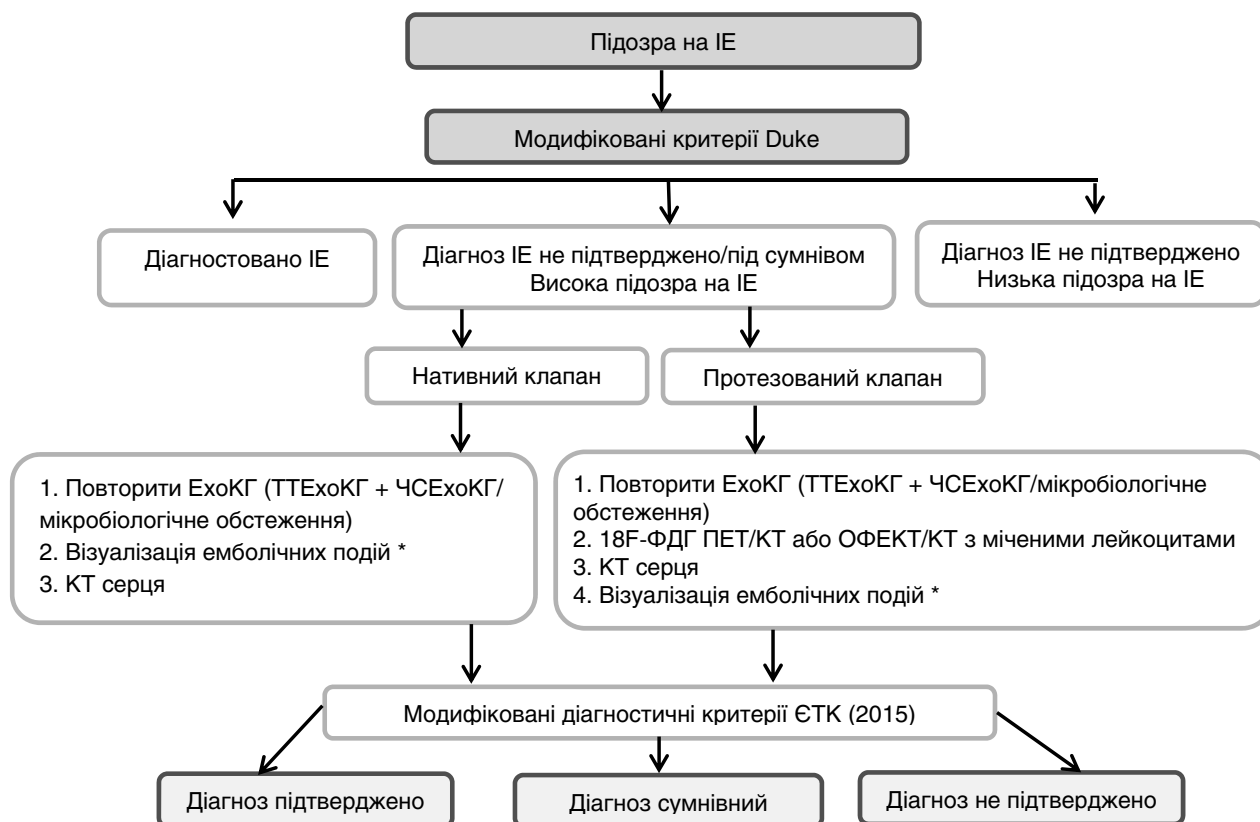


Рис. 3. Алгоритм діагностики ІЕ (ЄТК, 2015). * Може включати МРВ голови, КТ, ПЕТ/КТ.

Таблиця 8

Антибактеріальна терапія ІЕ, викликаного *oral Streptococci* та *Streptococcus bovis*

Антибіотик	Доза та шлях введення	Тривалість, тиж	Клас	Рівень
Штами пеніцилін-чутливих (MIK < 0,125 мг/л) oral та digestive streptococci				
<i>Стандартне лікування тривалістю 4 тиж</i>				
Пеніцилін G або Амоксицилін або Цефтріаксон	12–18 млн ОД на добу в/в (4–6 доз) або безперервно 100–200 мг/кг на добу в/в (4–6 доз) 2 г на добу в/м або в/в (1 доза)	4 4 4	I	B
<i>Стандартне лікування тривалістю 2 тиж</i>				
Пеніцилін G або Амоксицилін або Цефтріаксон у комбінації з Гентаміцином або Нетилміцином	12–18 млн ОД на добу в/в (4–6 доз) або безперервно 100–200 мг/кг на добу в/в (4–6 доз) 2 г на добу в/в або в/м (1 доза) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза) 4–5 мг/кг на добу в/в (1 доза)	2 2 2 2 2	I	B
<i>У хворих з алергією на β-лактами</i>				
Ванкоміцин	30 мг/кг на добу в/в (2 дози)	4	I	C
Штам, відносно резистентний до пеніциліну (MIK 0,125–2 мг/л)				
<i>Стандартне лікування</i>				
Пеніцилін G або Амоксицилін або Цефтріаксон у комбінації з Гентаміцином	24 млн ОД на добу в/в (4–6 доз) або безперервно 200 мг/кг на добу в/в (4–6 доз) 2 г на добу в/м або в/в (1 доза) 3 мг/кг на добу в/м або в/в (1 доза)	4 4 4 4	I	B
<i>У хворих з алергією на β-лактами</i>				
Ванкоміцин у комбінації з Гентаміцином	30 мг/кг на добу в/в (2 дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза)	4 2	I	C

Примітка. в/м – внутрішньом'язово.

тей змінити перебіг хвороби та поліпшити прогноз при ІЕ, на який впливають чотири основних чинники: стан хворого, інфекційний збудник, ехокардіографічні дані та наявність серцево-судинних або інших ускладнень.

Таким чином, пацієнтів з ускладненим ІЕ слід одразу скеровувати в спеціалізовані центри, з можливостями хірургічного втручання та бажано з наявністю «команди ендокардиту».

Визначення прогнозу при госпіталізації не-обхідне для вибору оптимальної тактики та може проводитися за допомогою оцінки простих клінічних, мікробіологічних, ехокардіографічних параметрів. Хворі, в яких виявляли позитивну гемокультуру через 48–72 год після початку антибіотикотерапії, мали гірший прогноз.

Предиктори несприятливого прогнозу у хворих на ІЕ

Характеристика хворого

Похилий вік – ІЕ протезованого клапана – Інсулінозалежний цукровий діабет – Коморбідність (виснаженість, імунодефіцит, захворювання легень та нирок)

Клінічні ускладнення ІЕ

Серцева недостатність – Ниркова недостатність – Шемічний інсульт помірної площі – Мозкові крововиливи – Септичний шок

Етіологія

Staphylococcus aureus – Гриби – не-НАСЕК грамнегативні палички

Ехокардіографічні ознаки

Періанулярні ускладнення – Виражена ліво-бічна клапанна регургітація – Низька фракція викиду лівого шлуночка – Легенева гіпертензія – Великі вегетації – Виражена дисфункція протезованого клапана – Передчасне закриття мітрального клапана та інші ознаки підвищення діастолічного тиску

Подальший нагляд за хворими слід здійснювати в амбулаторному порядку. Частота візитів обумовлюється клінічним статусом хворого (оптимальними є візити через 1, 3, 6 та 12 міс після виписування зі стаціонару, що пояснюється розвитком більшості подій у цей період).

Антибактеріальна терапія: принципи і методи

Лікування ІЕ полягає в комбінуванні пролонгованих антибактеріальних препаратів та приблизно в половині випадків поєднується з хірургічною ерадикацією інфікованих тканин.

В основі медикаментозного лікування ІЕ лежить тривале застосування комбінації антибактеріальних препаратів (табл. 8–11).

Таблиця 9

Антибактеріальна терапія ІЕ, зумовленого *Staphylococcus spp.*

Антибіотик	Доза та шлях введення	Тривалість, тиж	Клас	Рівень
Нативні клапани				
Метицилін-чутливі штами				
(Флу)Клоксацилін або Оксацилін	12 г на добу в/в (4–6 доз)	4–6	I	B
Альтернативна терапія				
Ко-тримоксазол у комбінації з Кліндаміцином	Сульфаметоксазол 4800 мг/д та Триметоприм 960 мг на добу в/в (4–6 доз) 1800 мг на добу в/в (3 дози)	1 в/в та 5 per os 1	IIb	C
У пацієнтів з алергією на пеніцилін або метицилін-резистентний стафілокок				
Ванкоміцин	30 мг/кг на добу в/в (2 дози)	4–6	I	B
Альтернативна терапія				
Даптоміцин	10 мг/кг на добу в/в (1 доза)	4–6	IIa	C
Альтернативна терапія				
Ко-тримоксазол у комбінації з Кліндаміцином	Сульфаметоксазол 4800 мг на добу Триметоприм 960 мг на добу в/в (4–6 доз) 1800 мг на добу в/в (3 дози)	1 в/в 5 per os 1	IIb	C
Протезовані клапани				
Метицилін-чутливі штами				
(Флу)Клоксацилін або Оксацилін з Рифампіцином та Гентаміцином	12 г на добу в/в (4–6 доз) 900–1200 мг на добу в/в або per os (2 або 3 окремі дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 або 2 дози)	≥ 6 ≥ 6 2	I	B
У пацієнтів з алергією на пеніцилін або метицилін-резистентний стафілокок				
Ванкоміцин у комбінації з Рифампіцином та Гентаміцином	30 мг/кг на добу в/в (2–3 дози) 900–1200 мг на добу в/в або per os (2 або 3 окремі дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 або 2 дози)	≥ 6 ≥ 6 2	I	B

Таблиця 10

Антибіотикотерапія ІЕ, зумовленого *Enterococcus spp.*

Антибіотик	Доза та шляхи введення	Тривалість, тиж	Клас	Рівень
Штам, чутливий до β-лактамінів та гентаміцину				
Амоксицилін або Ампіцилін у комбінації з Гентаміцином	200 мг/кг на добу в/в (4–6 доз) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза)	4–6 2–6	I	B
Ампіцилін у комбінації з Цефтріаксоном	200 мг/кг на добу в/в (4–6 доз) 4 г на добу в/м або в/в (2 дози)	6 6	I	B
Ванкоміцин у комбінації з Гентаміцином	30 мг/кг на добу в/в (2 дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза)	6 6	I	C

Таблиця 11

Схеми антибіотикотерапії для початкового емпіричного лікування активного тяжкого ІЕ (до ідентифікації патогену)

Антибіотик	Доза та шляхи введення	Клас	Рівень
Побутово-набутий ІЕНК або пізній ІЕПК (≥ 12 міс після хірургічного втручання)			
Ампіцилін у комбінації з (Флу)Клоксациліном у комбінації з Гентаміцином	12 г на добу в/в (4–6 доз) 12 г на добу в/в (4–6 доз) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза)	IIa	C
Ванкоміцин у комбінації з Гентаміцином	30–60 мг/кг на добу в/в (2 дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза)	IIb	C
Ранній ІЕПК (< 12 міс після оперативного втручання) або нозокоміальний та ненозокоміальний ІЕ, асоційований з медичним втручанням			
Ванкоміцин у комбінації з Гентаміцином у комбінації з Рифампіцином	30 мг/кг на добу в/в (2 дози) 3 мг/кг на добу в/в або в/м (1 доза) 900–1200 мг на добу в/в або per os (2 або 3 окремі дози)	IIb	C

Лікування ІЕПК повинно тривати довше (не менше 6 тиж), ніж при інфекційному ІЕНК (2–6 тиж).

Як у випадку ІЕНК, так і при ІЕПК тривалість терапії визначається першим днем ефективного застосування антибактеріальних препаратів, а не днем хірургічного втручання. Новий курс прийому антибіотиків після хірургічного лікування розпочинають лише в разі позитивної гемокультури, висіяної з клапана, вибір препарату базується на чутливості виявленого збудника.

Зміни стосуються схем лікування аміноглікозидами. Вони більше не рекомендовані при ІЕНК, асоційованому зі стафілококом, через відсутність ефекту від лікування, а також через підвищену нефротоксичність. При застосуванні в інших випадках аміноглікозиди слід призначати у вигляді одноразового прийому добової дози для зниження їх токсичного впливу на нирки.

З'явилися нові режими застосування антибіотиків для лікування стафілокок-асоційова-

ного ІЕ, які передбачають використання даптоміцину в комбінації з високими дозами ко-тримоксазолу в поєднанні з кліндамицином, проте перш ніж можна буде рекомендувати ці схеми всім хворим, необхідні додаткові дослідження.

Основні ускладнення та вибір тактики при інфекційному ендокардиті лівих відділів серця

Хірургічне втручання проводиться приблизно в половині випадків ІЕ, що пов'язано з тяжкими ускладненнями. Для визначення оптимального способу лікування рекомендовано якнайшвидше провести консультацію кардіохірурга. В деяких випадках хірургічне втручання повинно виконуватися на невідкладній (у межах 24 год) або терміновій основі (у межах кількох днів, менше 7 днів), незалежно від тривалості лікування антибіотиками. В інших випадках оперативне лікування може бути відкладене на 1 або 2 тиж від початку антибіотикотерапії для того, щоб

Таблиця 12

Показання та вибір оптимального часу для оперативного лікування ІЕ з ураженням лівих відділів серця (ІЕ нативного клапана та ІЕ протезованого клапана)

Показання до оперативного лікування	Час	Клас	Рівень
1. Серцева недостатність			
Гостра тяжка мітральна або аортальна регургітація нативного або протезованого клапана, клапанної обструкції, або фістули, що спричиняють рефрактерний набряк легень або кардіогенний шок	Невідкладно	I	B
Тяжка мітральна або аортальна регургітація нативного або протезованого клапана, клапанна обструкція, що спричинює симптоми СН, або ехокардіографічні ознаки низької гемодинамічної толерантності	Терміново	I	B
2. Неконтрольована інфекція			
Локальна неконтрольована інфекція (абсцес, псевдоаневризма, фістула, великі вегетації)	Терміново	I	B
Інфекція, спричинена грибами або мультирезистентним штамом	Терміново/ Відкладено	I	C
Персистентна позитивна гемокультура, незважаючи на відповідну антибіотикотерапію та контроль септичних метастазів	Терміново	IIa	B
ІЕПК, спричинений стафілококом або не-НАСЕК грамнегативними бактеріями	Терміново/ Відкладено	IIa	C
3. Запобігання виникненню емболічних подій			
ІЕНК та ІЕПК мітрального або аортального клапана з вегетаціями більше 10 мм після ≥ 1 емболічної події в анамнезі, незважаючи на відповідну антибактеріальну терапію	Терміново	I	B
ІЕНК мітрального або аортального клапана з вегетаціями більше 10 мм у поєднанні з тяжким клапанним стенозом або регургітацією та низьким оперативним ризиком	Терміново	IIa	B
ІЕПК або ІЕНК аортального або мітрального клапана з ізольованою дуже великою вегетацією (> 30 мм)	Терміново	IIa	B
ІЕПК або ІЕНК аортального або мітрального клапана з ізольованою великою вегетацією (> 15 мм) та в разі відсутності інших показань до операції *	Терміново	IIb	C

Примітка. * Хірургічному втручанню віддається перевага при можливості збереження нативного клапана.

перед плановою операцією хворий міг отримати антибактеріальну терапію під ретельним клінічним та ехокардіографічним контролем. Основними показаннями до раннього оперативного лікування вважають СН, неконтрольовану інфекцію та запобігання виникненню емболічних подій (табл. 12).

Неврологічні ускладнення

Симптомні неврологічні події розвиваються в 15–30 % випадків ІЕ, до того ж, достатньо часто спостерігають і «німі» його ускладнення. Розвиток інсульту (ішемічного та геморагічного) асоціюється з надзвичайно високою смертністю. Вчасно розпочате лікування антибактеріальними препаратами дуже важливе, запобігає розвитку неврологічних ускладнень та їх повторенню.

Після виникнення першої неврологічної події, за умови заперечення церебрального крововиливу за допомогою краніальної КТ та наявності нетяжкого неврологічного ураження (кома), оперативне лікування показане при СН, неконтрольованій інфекції, абсцесі (рис. 4). У разі високого ризику повторних емболій оперативне втручання не варто відкладати, оскільки воно може бути проведене з низьким неврологічним ризиком (3–6 %) та приводити до повного невроло-

гічного відновлення. У випадку церебрального крововиливу неврологічний прогноз гірший, тож хірургічне втручання повинно бути відкладене не менше як на місяць.

Інфекційний ендокардит, асоційований із внутрішньо-серцевими пристроями

Інфекційний ендокардит, асоційований із внутрішньо-серцевими пристроями (ІЕАВСП), – один із найскладніших діагностичних випадків, з огляду на це потрібно зберігати підозру на ІЕАВСП навіть за наявності сумнівних симптомів, особливо в осіб похилого віку. Прогноз, як правило, несприятливий, що може бути пов'язано з розвитком хвороби переважно в осіб похилого віку з багатьма коморбідними станами. У більшості хворих на ІЕАВСП лікування проводять шляхом тривалої антибіотикотерапії та з вилученням ВСП (табл. 13).

Інфекційний ендокардит з ураженням правих відділів серця

Найчастіше ІЕ правих відділів серця спостерігають на тлі внутрішньовенного введення препаратів та у хворих з природженими вадами серця.

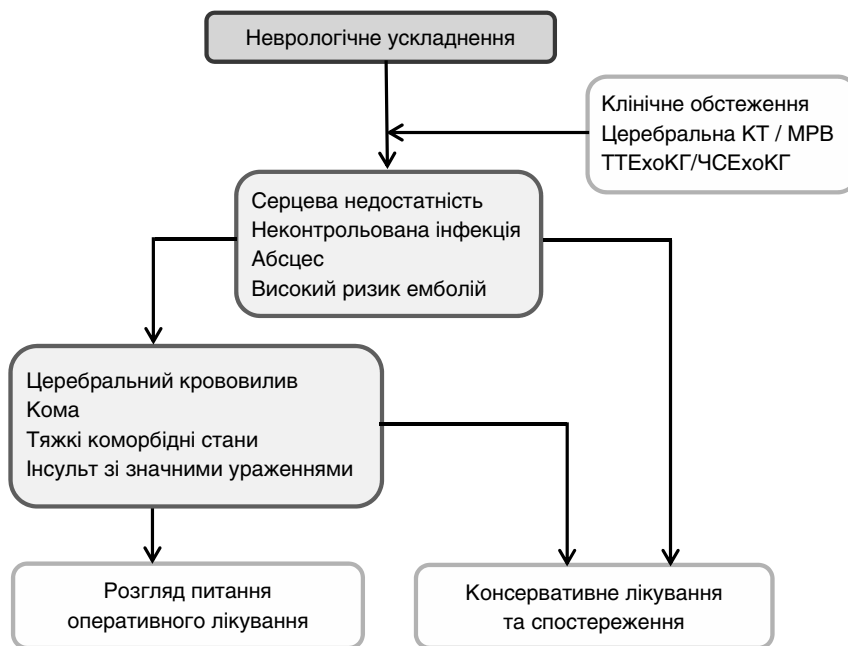


Рис. 4. Терапевтична тактика для хворих на ІЕ з неврологічними ускладненнями.

Таблиця 13

Діагноз, лікування, профілактика ІЕ, асоційованого з внутрішньосерцевими пристроями

Рекомендації	Клас	Рівень
Діагноз		
Рекомендовано проведення трьох або більше посівів на гемокультуру перед початком антибактеріальної терапії ІЕАВСП	I	C
Збудник визначають при посіві з верхівки електрода ВСП	I	C
При підозрі на ІЕАВСП для виявлення електрод-асоційованого ІЕ та клапанного інфікування рекомендовано проводити ЧСЕхоКГ при позитивній/негативній гемокультурі незалежно від результатів ТТЕхоКГ	I	C
При підозрі на ІЕАВСП з позитивною гемокультурою та негативними результатами ТТЕхоКГ/ЧСЕхоКГ може розглядатися проведення внутрішньосерцевої ЕхоКГ	IIb	C
При підозрі на ІЕАВСП з позитивною гемокультурою та негативними результатами ЕхоКГ може розглядатися проведення сцинтиграфії з міченими лейкоцитами та ПЕТ/КТ із ¹⁸ F-ФДГ	IIb	C
Принципи лікування		
У випадку встановленого ІЕАВСП, як і у випадку можливого ізольованого інфікування кишені, рекомендовано вилучення всіх деталей ВСП (пристрою та електродів) та тривале застосування антибіотиків (до та після вилучення ВСП)	I	C
Повне вилучення ВСП слід розглядати у випадках підозри ІЕАВСП на основі прихованої інфекції та відсутності інших джерел інфікування	IIa	C
У хворих на ІЕНК або ІЕПК та ВСП без ознак інфікування може розглядатися вилучення ВСП	IIb	C
Спосіб вилучення ВСП		
Більшості пацієнтів рекомендована черезшкірна екстракція, навіть за наявності вегетацій > 10 мм	I	B
Хірургічне вилучення показане, якщо черезшкірна екстракція неможлива або можлива в неповному обсязі, а також у випадках тяжкого деструктивного ІЕ тристулкового клапана	IIa	C
Оперативне вилучення може розглядатися в пацієнтів з великими вегетаціями > 20 мм	IIb	C
Реімплантація		
Після вилучення ВПС рекомендовано повторно оцінити необхідність реімплантації	I	C
За наявності показань, по можливості, реімплантація має бути відкладена на кілька днів або тижнів для проведення антибактеріальної терапії	IIa	C
У пейсмеркзалежних хворих, які потребують лікування антибіотиками перед реімплантацією, може розглядатися стратегія «тимчасової» іпсилатеральної активної фіксації	IIb	C
Застосування тимчасових водіїв ритму в рутинному порядку не рекомендовано	III	C
Профілактика		
Перед імплантацією пристрою рекомендована рутинна антибіотикопрофілактика	I	B
Не менш ніж за 2 тиж перед імплантацією чужорідного матеріалу в серце/судини повинна бути проведена елімінація всіх потенційних джерел сепсису, за винятком ургентних процедур	IIa	C

Таблиця 14

Показання до хірургічного лікування ІЕ правих відділів серця

Рекомендації	Клас	Рівень
Хірургічне лікування слід розглядати в таких випадках: <ul style="list-style-type: none"> • Збудник, який важко піддається ерадикації (персистентний грибок) або бактеріємія більше 7 днів (<i>S. aureus</i>, <i>P. aeruginosa</i>), незважаючи на адекватну антибіотикотерапію, або • Персистентні вегетації тристулкового клапана (більше 20 мм), після рецидивної легеневої емболії, або • Правобічна СН унаслідок значної трикуспідальної регургітації 	IIa	C

Характерними ознаками є респіраторні вияви і гарячка. У більшості випадків ІЕ правих відділів серця етіологічним чинником є *S. aureus*. ТТЕхоКГ має велику діагностичну цінність у таких пацієнтів. Незважаючи на низьку інтрагоспітальну смертність, для ІЕ правих відділів серця характерним є рецидивний перебіг, особливо в осіб з природженими вадами серця, тому хірургічне лікування рекомендоване тільки у випадках резистентної

симптоматики, неефективності медикаментозного лікування, рецидивної септичної емболії легень або парадоксальної емболії (табл. 14).

Антитромботична терапія при інфекційному ендокардиті

Рекомендації щодо застосування антитромботичної терапії наведено в табл. 15.

Таблиця 15

Рекомендації щодо застосування антитромботичної терапії

Рекомендації	Клас	Рівень
При виникненні значної кровотечі рекомендовано припинити антитромбоцитарну терапію	I	B
При розвитку церебрального крововиливу рекомендовано припинити застосування антикоагулянтів	I	C
При розвитку ішемічного інсульту без крововиливу потрібно розглянути заміну пероральної антикоагулянтної терапії (антагоністів вітаміну К) протягом 1–2 тиж на нефракціонований або низькомолекулярний гепарин під ретельним контролем *	IIa	C
У хворих із церебральним крововиливом після мультидисциплінарного обговорення потрібно розглянути якнайшвидше відновлення застосування нефракціонованого або низькомолекулярного гепарину	IIa	C
У разі ІЕ, зумовленого <i>S. aureus</i> , асоційованого з ІЕ, та за відсутності інсульту необхідно розглянути заміну пероральних антикоагулянтів на нефракціонований або низькомолекулярний гепарин на 1–2 тиж під ретельним контролем	IIa	C
Застосування тромболітичної терапії не рекомендовано у хворих на ІЕ	III	C

Примітка. * Досвід застосування пероральних антикоагулянтів (антагоністів вітаміну К) у лікуванні ІЕ недостатній.

Профилактика, диагностика и лечение инфекционного эндокардита Рекомендации рабочей группы по болезням миокарда, перикарда, эндокарда и клапанов сердца Ассоциации кардиологов Украины

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай (модераторы), Г.В. Книшов, Н.Т. Ватутин, Л.Г. Воронков, М.Г. Ильяш, Д.В. Рябенко, В.И. Целуйко

Инфекционный эндокардит (ИЭ) ассоциируется с высокой смертностью и частым развитием тяжелых осложнений, несмотря на усовершенствование диагностики и лечения. За последние годы изменились эпидемиологические характеристики ИЭ, большое значение в этиологии ИЭ приобретают раньше незначительные факторы: дегенеративные изменения и протезирование клапанов, злоупотребление внутривенным введением лекарств и наркотиков, увеличение количества инвазивных процедур, как следствие – возрастание риска бактериемии. В связи с этим увеличилась доля ИЭ, ассоциируемого с медицинским вмешательством, и уменьшилась роль стрептококка как этиологического фактора. Рабочей группой по болезням миокарда, перикарда, эндокарда и клапанов сердца Ассоциации кардиологов Украины пересмотрена и дополнена классификация ИЭ (с учетом рекомендаций Европейского общества кардиологов 2009 г.). В рекомендациях освещены большие возможности визуализации сердца, особенно магнитно-резонансной визуализации. Последующее развитие в обновленных рекомендациях получила концепция мультидисциплинарного подхода, рекомендуется обследование группой экспертов и лечение больных ИЭ в специализированных центрах («командой эндокардита»).

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, классификация, диагностика, лечение.

The diagnosis and treatment of the infectious endocarditis The guidelines of the Working Group on Myocardial, Pericardial and Endocardial and Valve Diseases of the Ukrainian Association of Cardiology

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay (moderators), G.V. Knyshov, M.T. Vatutin, L.G. Voronkov, M.G. Illiash, D.V. Riabenko, V.I. Tseluiko

The infectious endocarditis (IE) is associated with high death rate and frequent development of heavy complications, despite improvement of the diagnosis and treatment. During recent years the changes of epidemiology characteristics of IE took place. The factors which were earlier not considered important receive a special value in the etiology of IE as a result of the larger risk of bacteriemia, i.e. degenerative changes, valve prostheses, abuse of intravenous usage of medications and drugs, growth of the number of invasive procedures. In this regard there are more cases of associated with medical interventions and less role of streptococcus as an etiological factor. The Working Group on Myocardial, Pericardial and Endocardial and Valve Diseases of the Ukrainian Association of Cardiology revised classification of IE, taking into account recommendations of ESC, 2009. Greater possibilities of visualization of heart, especially by MRI are highlighted in the guidelines. The idea of multidisciplinary approach received subsequent development in the renewed guidelines. The diagnosis and treatment of patients the with IE in the specialized centers by expert groups («the team of endocarditis») is recommended.

Key words: infectious endocarditis, classification, diagnosis, treatment.

УДК 616.14-005.6-073-082

Венозний тромбоемболізм: ефективність діагностики та надання медичної допомоги в сучасних умовах

Б.М. Тодуров¹, А.І. Ячник², Г.І. Ковтун¹, В.О. Шевченко¹,
І.М. Кузьмич¹, В.А. Ячник²

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

² ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: венозний тромбоемболізм, тромбоемболія легеневої артерії, ускладнення, ефективність лікування, методи діагностики, інформативність

Тромбоз глибоких вен та тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) об'єднані в поняття венозний тромбоемболізм (ВТЕ) [19], який становить серйозну медичну проблему та може мати загрозові наслідки для здоров'я і життя [2, 30]. У 2004 р. ТЕЛА спричинила понад 317 тис. смертей у 6 провідних країнах Європейського Союзу.

У США та Європі ВТЕ виявляють з частотою майже 169 на 100 000 населення, у 47,2 % випадків причину його встановити не вдається. Поширеність ВТЕ має тенденцію до зростання. Якщо у 2000 р. у США було 0,95 млн випадків, то у 2050-му їх очікується понад 1,8 млн [5]. В Україні статистики щодо ТЕЛА немає, ймовірна частота її становить 120–130 тис. випадків на рік, наближуючись до частоти інсультів. Не сприяє своєчасній діагностиці й недостатня укомплектованість клінік необхідними апаратами та лікарями.

ТЕЛА часто зумовлює виникнення гострої серцевої недостатності. За останніми даними, смертність при цьому стані досягає 30 %. Саме тому ТЕЛА нерідко стає причиною смерті багатьох пацієнтів як із серцево-судинними захворюваннями, так і загального профілю, зокрема після оперативних втручань, тривалого перебування в ліжку внаслідок травм, пологів та ін. Досить часто перебіг тромбозу глибоких вен і ТЕЛА безсимптомний [2].

У зв'язку з високою частотою ВТЕ, що призводить до інвалідизації хворих та навіть смерті, а також у зв'язку з тенденцією до зростання поширеності ВТЕ проблема своєчасної діагностики, лікування та профілактики стає все більш актуальною як у світі [7], так і в Україні.

У 2000 р. у світі прийнято перший консенсус стосовно діагностики, лікування і профілактики ТЕЛА. Враховуючи суттєве оновлення доказової бази внаслідок проведення численних багаточентрових досліджень і в країнах Європи, і в усьому світі, настанови з надання допомоги зазначеному контингенту хворих переглянуто. У 2008 р. на конгресі Європейського товариства кардіологів (ЄТК) представлено нові європейські рекомендації з діагностики, лікування і профілактики ТЕЛА.

Оновлений документ з позицій доказової медицини акцентував увагу на сучасних доступних та інформативних методах діагностики ТЕЛА, питаннях прогнозування ризику, ефективних і безпечних методах лікування. Велику увагу приділено стратегії ведення хворих із ТЕЛА у специфічних клінічних ситуаціях – не лише в разі вагітності, як у першому консенсусі, а й при злоякісних новоутвореннях, у випадках розвитку гепариніндукованої тромбоцитопенії, нетромботичній, унаслідок легеневої жирової емболії, повітряної емболії, емболії амніотичною рідинами.

Тодуров Борис Михайлович, чл.-кор. НАМН України, д. мед. н., проф., генеральний директор ДУ «Інститут серця МОЗ України» 02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а

ною, внутрішньосудинними чужорідними тілами, септичними емболами. Крім того, зазначені рівні доказів оприлюднені не лише для лікувальних підходів, а й для діагностичних, враховуючи нагальну потребу своєчасної і точної діагностики цього стану. Залежно від ступеня ризику наведено алгоритм обстеження хворого при легеневій емболії. Відомо, що дещо рідше (0,5–5 %) у хворих, які отримували лікування з приводу ТЕЛА, спостерігається так звана хронічна посттромбоемболічна легенева гіпертензія (ХПТЕЛГ) [8, 30]. Також у запропонованому документі цьому питанню приділена недостатня увага, що є його суттєвим недоліком, оскільки саме цей стан дуже важко піддається консервативному терапевтичному лікуванню.

У світі проведено кілька багатоцентрових досліджень, які мали на меті не лише з'ясувати причини розвитку, а й простежити особливості перебігу ХПТЕЛГ, діагностичну цінність певних методів, лікувальну тактику в пацієнтів з цією патологією. Так, багатоцентрове дослідження RIOPEP [26], яке охопило кілька тисяч пацієнтів з діагнозом ТЕЛА, продемонструвало, що ймовірність летального наслідку досить висока після епізоду гострої ТЕЛА. Причиною цього є формування хронічного легеневого серця з розвитком гострої правошлуночкової серцевої недостатності, що стало причиною 7,9 % летальних випадків через 3 міс від початку лікування ТЕЛА. Якщо раніше частота ХПТЕЛГ становила не більше ніж 0,19–0,27 % усіх патологоанатомічних досліджень, то нині, за різними даними, – 1–15 %. Зокрема спостереження, проведені на базі Національного інституту терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України, свідчать, що частота характерних клінічних ознак хронічної правошлуночкової недостатності в осіб, які перенесли ТЕЛА, становить 17,29 % від загальної кількості обстежених [1]. Показники інвалідності та смертності при ХПТЕЛГ ще остаточно не визначені. Частота ХПТЕЛГ за останні 20–30 років зростає: з 0,1–1 % [4, 18] до 10–15 % [1, 6]. Прогноз у пацієнтів з ХПТЕЛГ украй несприятливий, без лікування тривалість життя не перевищує 3–4 років [9, 31].

Раніше ХПТЕЛГ вважали рідкісним ускладненням ТЕЛА. Так, за даними К.М. Moser та співавторів [22], після зникнення симптомів масивної ТЕЛА приблизно у 0,01 % хворих розвивається ХПТЕЛГ. У дослідженні V. Pengo та співавторів [25] показано, що через 3 міс після виникнення гострої ТЕЛА частота розвитку ХПТЕЛГ із відпо-

відними клінічними виявами становила 0 %, через 6 міс – 1 %, через рік – 3,1 %, а через 2 роки – 3,8 %. При персистентній оклюзії стовбура легеневої артерії (ЛА) та його головних гілок тривалість життя хворих не перевищує 3–4 роки [16]. У дослідженні J. Lewczuk та співавторів [21] із 53 пацієнтів з підтвердженою ХПТЕЛГ протягом 6 років померли 32 % хворих, середній тиск у ЛА становив у них (51 ± 21) мм рт. ст. У групі пацієнтів, які вижили після ТЕЛА, цей показник дорівнював (30 ± 15) мм рт. ст. Як зазначають, при тиску в ЛА > 50 мм рт. ст. дворічна виживаність становила 20 % [29]. Часто від прогресування легенево-серцевої недостатності помирають особи молодого і середнього віку, які до виникнення ТЕЛА не мали ніяких інших захворювань [11]. У дослідженні V. Pengo та співавторів за участю 223 пацієнтів, які перенесли ТЕЛА, показано, що середній вік пацієнтів із ХПТЕЛГ ($n=18$) становив ($48,6 \pm 18,5$) року [25].

Досить часто первинну ХПТЕЛГ діагностують у осіб, в анамнезі яких не було попереднього епізоду гострої ТЕЛА. Так, згідно з M. Riedel та співавторами [28], 13 (17 %) із 76 хворих із ХПТЕЛГ не мали в анамнезі перенесеної раніше гострої ТЕЛА. Також у цих пацієнтів відзначено достовірно вищий тиск у ЛА ($(54,5 \pm 19,3)$ мм рт. ст.) на відміну від осіб із ХПТЕЛГ, які в анамнезі перенесли ТЕЛА ($(16,1 \pm 3,5)$ мм рт. ст.), та з рецидивною ТЕЛА ($(24,9 \pm 18,8)$ мм рт. ст.). Смертність пацієнтів із ХПТЕЛГ без епізоду ТЕЛА в анамнезі також була вищою: із 13 пацієнтів через 2,8 року померли 9 (69 %), тоді як у групі пацієнтів з ТЕЛА в анамнезі жоден із 14 хворих не помер, а в групі осіб з рецидивною ТЕЛА із 24 пацієнтів померли 16 %. У всіх померлих хворих при катетеризації серця середній тиск у ЛА перевищував 30 мм рт. ст. [11, 29].

Досі не з'ясовано, чому в одних пацієнтів, які перенесли ТЕЛА, розвивається в подальшому ХПТЕЛГ, а в інших – ні. Відомо, що резорбція тромбів відбувається за участю локального тромболітизму з повним відновленням прохідності легеневого артеріального русла. Однак у деяких випадках за невідомих причин резорбції не відбувається, й емболи перетворюються на тромби в легневих судинах. Можливо, причина цього – порушення гемостазу або фібринолізу, а також рецидивні емболії [15]. Прогностично несприятливими є значні порушення гемодинаміки – при зниженні хвилинного об'єму кровообігу менше 2 л/хв очікувана тривалість життя не перевищує 1 року.

Серед чинників ризику розвитку ХПТЕЛГ нині називають: дефіцит антитромбіну, мутацію в гені протромбіну, дефіцит протеїнів С і S, дисфібриногенемію, мутацію фактора V Лейдена, гіпергомоцистеїнемію, підвищений вміст факторів VIII, IX, XI, наявність антикардіоліпінових антитіл і вовчакового антикоагулянту. Окрім порушень коагуляції, деяких інших патофізіологічних станів, на формування ХПТЕЛГ можуть впливати такі потенційні чинники ризику: рецидивний характер емболії, значний перфузійний дефіцит, молодий вік пацієнтів, ідіопатичний характер легеневої емболії.

У популяційному дослідженні за участю 687 пацієнтів із ХПТЕЛГ встановлено, що, поряд із рецидивною ТЕЛА, з підвищеним ризиком розвитку ХПТЕЛГ асоціюються також інші стани [12], зокрема терапія тиреоїдними гормонами та злоякісні новоутворення в анамнезі [14]. Неодноразово показано, що рецидивна ТЕЛА асоціюється з підвищенням ризику розвитку ХПТЕЛГ [17, 25]. Частота виникнення рецидивів ТЕЛА після першого епізоду, навіть на тлі прийому оральних антикоагулянтів, через 6 міс і 12 міс становить 6,5 і 8,0 %, а смертність – відповідно 12,5 і 13,4 % [25].

У пацієнтів із ХПТЕЛГ частіше, ніж у загальній популяції, реєструють підвищення рівнів фактора VIII у сироватці крові, антикардіоліпінових антитіл, наявність різних аномалій структури фібрину, однак вплив цих порушень на формування легеневої гіпертензії (ЛГ) після ТЕЛА остаточно не з'ясовано. Проте лікування пацієнтів із ХПТЕЛГ антикоагулянтами протягом 3 років після перенесеної ТЕЛА більшою мірою, ніж прийом лише дезагрегантів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту, блокаторів кальцієвих каналів, зменшує темпи наростання ЛГ і летальні наслідки від ХПТЕЛГ, запобігає рецидивам ТЕЛА. Таким чином, ХПТЕЛГ залишається недостатньо вивченою патологією.

Враховуючи основні положення міждисциплінарних клінічних рекомендацій [2], в ДУ «Інститут серця МОЗ України» проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення ТЕЛА, особливостей її перебігу, причин розвитку та ефективності лікування за даними історій хвороби. У 2012–2013 рр. у клініки Інституту госпіталізовано 245 хворих з підозрою на різні форми ВТЕ (з них 18 осіб – у відділення реанімації з огляду на тяжкість стану). Серед госпіталізованих були 124 (50,9 %) жінки і 121 (49,18 %) чоло-

вік віком у середньому (53,3±0,9) року. Тривалість захворювання становила від кількох годин до кількох років, у середньому (25,2±4,3) доби. Пізнє звернення могло бути обумовлене безсимптомним початком захворювання, коли єдиною скаргою була задишка, яка мала тенденцію до поступового посилення. Середній термін перебування в стаціонарі – (11,9±1,2) доби (від кількох годин до 1,5 міс). Летальність за досліджуваний період становила 3,6 % (6 пацієнтів померли внаслідок гострої серцево-судинної недостатності, 2 – внаслідок септичного стану, 1 – внаслідок гострої дихальної недостатності).

Супутнім діагнозом у 202 (82,4 %) осіб був венозний тромбофлебіт, причому в більшості обстежених у стадії ремісії з реканалізацією тромбу. В 48 випадках процес був однобічним. Ознаки однобічного тромбозу глибоких вен діагностовано у 23,8 % пацієнтів з підтвердженою ТЕЛА (за даними літератури – у 24 % хворих). Локалізація процесу була різною – від ураження голмікових вен до тромбозу нижньої порожнистої вени. У 23 осіб були ознаки гострого тромбозу вен. У 114 (46,3 %) пацієнтів при госпіталізації реєстрували тяжкий стан, у 112 (45,5 %) – середньої тяжкості, у 19 (8,1 %) – легкий. Госпіталізація відразу до відділення реанімації була обумовлена нестабільністю показників гемодинаміки (артеріальний тиск (АТ) нижче 100 мм рт. ст., явища гострої правошлуночкової недостатності, низька сатурація крові киснем з постійною тенденцією до зниження, незважаючи на оксигенотерапію). У 2 випадках ТЕЛА виникла на тлі вагітності (відповідно 30 та 32 тижні). У цих пацієнток, щоб уникнути небажаного опромінення, з діагностичною метою, окрім оцінки клінічних скарг, застосовували рентгенографію грудної клітки, ехокардіографію (ЕхоКГ) та визначення рівня D-димера і показника активованого тромбoplastинового часу (АЧТЧ). З урахуванням стану хворих і консультації гінеколога, застосовували терапію низькомолекулярними гепаринами, прийом яких рекомендували на весь час вагітності. Досить часто ТЕЛА в обстежених хворих супроводжувала або була наслідком злоякісного новоутворення (4,9 %), хірургічного втручання з різного приводу (2,0 %) або травм (3,7 %), патологічних пологів (1,6 %), фіброміоми матки (1,2 %). При злоякісних новоутвореннях (пухлина передміхурової залози, товстого кишечника, легень, молочної залози), ускладнених ТЕЛА, лікування проводили відповідно до рекоменда-

цій консенсусу, за класичними схемами [13]. Часто ТЕЛА була наслідком фібриляції передсердь (8 (3,3 %)), а також гострого тромбофлебіту (13 (5,3 %)). В одному випадку причиною була ліпосакція.

Зріст хворих становив ($172,9 \pm 0,9$) см, маса тіла – ($88,0 \pm 1,4$) кг, індекс маси тіла – ($29,4 \pm 0,4$) кг/м², тобто серед хворих переважали особи з надлишковою масою тіла.

При виписуванні зі стаціонару гостру ТЕЛА діагностовано в 170 пацієнтів, ХПТЕЛГ – у 25, рецидивну ТЕЛА (з тривалістю від першого до другого епізоду від 2 тиж до 4 років) – у 32 (у 1 хворого через 2,5 року після тромбектомії). Сумнівним діагноз ТЕЛА був у 5 осіб. Тромб у стовбурі ЛА виявлено в 1 випадку, в ділянці біфуркації ЛА – у 2, у правому шлуночку – в 1, у правому передсерді – у 2, в головних гілках ЛА – у 2. Із 25 осіб із ХПТЕЛГ посилення на гостру ТЕЛА в анамнезі були у 18 (72 %), у 7 (28,0 %) пацієнтів задишка наростала поступово без яскравої клінічної картини.

Розбіжність діагнозу, з яким хворого було скеровано в клініку, та клінічного висновку відзначено в 34 (13,87 %) випадках проведення ангіопульмонографії (АПГ), найбільш часто в пацієнтів з ішемічною хворобою серця та інфарктом міокарда; гострим коронарним синдромом; ТЕЛА, яка виникла після попереднього епізоду ТЕЛА і була розцінена як рецидивна ТЕЛА; тромбозом вен нижніх кінцівок; первинною ЛГ.

Лише 19 (33,3 %) із 57 пацієнтів із ХПТЕЛГ та рецидивною ТЕЛА регулярно і тривалий час отримували в амбулаторних умовах після епізоду ТЕЛА терапію антикоагулянтами та препаратами, які пригнічують агрегацію тромбоцитів (варфарин, аценокумарол, ацетилсаліцилова кислота), ще менше (6,67 %) – ривароксабан у дозі 15–20 мг. Поясненням цього найчастіше були висока ціна ліків, небажання регулярно відстежувати стан крові, відсутність явного терапевтичного ефекту та в деяких пацієнтів – загальний задовільний стан. Оцінити кількісно показники прийому антикоагулянтів у цілому неможливо, оскільки хворим після виписування зі стаціонару рекомендували прийом препаратів, але чи приймали вони їх, невідомо. Таким чином, слід вважати недостатньою антикоагулянтну терапію в домашніх умовах у пацієнтів з рецидивом або первинною ТЕЛА.

Із 245 осіб, госпіталізованих в Інститут серця МОЗ України, в 11 випадках обстеження не про-

водили, оскільки хворих одразу скеровували у відділення реанімації. У 219 (89,4 %) хворих діагноз ураження судин встановлено за допомогою АПГ, 1 пацієнт відмовився від проведення АПГ. У 7 пацієнтів тромб виявлено за даними ЕхоКГ, 4 особам обстеження проведено в інших лікувальних закладах, в 3 випадках унаслідок надлишкової маси тіла процедуру неможливо було виконати. Одно- або двобічне ураження гілок ЛА діагностовано в 39 (23,5 %) хворих, ураження гілок ЛА середнього діаметра – у 97 (44,2 %), ураження дрібних гілок за даними АПГ – у 30 (13,7 %). У 41 (18,7 %) пацієнта тромби виявлені з двох боків у артеріях різного діаметра.

Пошук причини розвитку тромбозу гілок ЛА проводили, в першу чергу, за допомогою доплерівського сканування судин нижніх кінцівок та черевної порожнини, а також ЕхоКГ. У 3 хворих проведено радіоізотопне сканування судинного русла легень.

У 44 (23,1 %) осіб тромбозу вен не виявлено, у 18 (9,4 %) пацієнтів були уражені судини обох кінцівок, в інших випадках процес був однобічний.

Оцінюючи клінічний стан хворих, слід зазначити, АТ у більшості обстежених перебував у межах вікової норми: систолічний – ($126,1 \pm 1,3$) мм рт. ст., діастолічний – ($78,6 \pm 0,7$) мм рт. ст. АТ 100 мм рт. ст. та нижче спостерігали у 27 осіб, 140 мм рт. ст. та вище – у 30. Частота скорочень серця становила ($86,2 \pm 1,1$) за 1 хв, частота дихальних рухів – ($19,8 \pm 0,3$) за 1 хв. Ознаки ціанозу спостерігали в 37 (15,1 %) пацієнтів (помірного – у 21,6 %, вираженого – у 10,8 %), тобто, враховуючи частоту акроціанозу, цей симптом не можна вважати характерною клінічною ознакою ТЕЛА. В той же час, інший клінічний симптом – задишку – при звичному фізичному навантаженні реєстрували у 111 (45,3 %) осіб, при незначному фізичному навантаженні – у 114 (46,5 %), у стані спокою – у 6 (2,4 %), взагалі не скаржилися на задишку 14 (5,7 %) хворих. За даними літератури [27], задишку спостерігали у 50 % хворих з підтвердженим діагнозом ТЕЛА. Таким чином, отримані дані дозволяють зробити висновок, що задишка – це одна з головних та специфічних скарг хворих на ТЕЛА.

Вважають, що ТЕЛА досить часто ускладнюється ексудативним плевритом. Власний аналіз результатів обстеження дозволив виявити плеврит у 24 (9,8 %) хворих: лівобічний – у 2 (0,8 %), правобічний – у 9 (4,9 %), двобічний – у 4,1 %. У

13 осіб за допомогою ЕхоКГ діагностували перикардит, який не потребував втручання (товщина шару рідини – до 1,2 см по задній стінці). Підвищення температури тіла відзначено у 36,7 % обстежених, при цьому лише в 7 осіб вона була понад 38,0 °С. Перебіг ТЕЛА ускладнювався інфаркт-пневмонією у 24 (9,7 %) хворих, при цьому двобічний процес спостерігали в 10 (41,7 %), лівобічний – у 2 (8,3 %), правобічну пневмонію зареєстровано у 12 (50 %) осіб. Троє хворих із двобічним ураженням скаржилися на кровохаркання, що не є частою скаргою, пов'язаною з ТЕЛА.

Велике значення для досягнення позитивного ефекту в пацієнтів з ТЕЛА мають своєчасна діагностика та адекватне лікування, як медикаментозне, так і хірургічне. На теперішній час до обов'язкових методів діагностики ТЕЛА (згідно з рекомендаціями ЄТК 2014 р.) відносять чутливі та специфічні методики, оскільки ні клінічні, ні стандартні методи (звичайні лабораторні тести, електрокардіографія, рентгенографія грудної клітки) не дають можливості ні підтвердити, ні заперечити діагноз ТЕЛА. До них належать визначення D-димера, спіральна комп'ютерна томографія, вентиляційно-перфузійна сцинтиграфія, АПГ, ЕхоКГ, ультрасонографія глибоких вен нижніх кінцівок та малого таза. Хворих обстежували відповідно до запропонованих алгоритмів діагностики для хворих з високим та невисоким ризиком ймовірності ТЕЛА. У зв'язку з цим, обсяг обстеження хворих був різним.

За даними ЕхоКГ визначали такі ознаки ЛГ: збільшення об'єму правого шлуночка і правого передсердя паралельно зі зменшенням лівих відділів серця внаслідок недостатнього навантаження об'ємом, що навіть у випадках супутньої ішемічної хвороби серця супроводжувалося нормальними значеннями фракції викиду лівого шлуночка. Привертав увагу парадоксальний рух міжшлуночкової перегородки під час систоли у 14,3 % випадків на тлі її гіпертрофії (1,45±0,30) мм – головним чином за рахунок змін у хворих із ХПТЕЛГ. За даними ЕхоКГ систолічний тиск у ЛА становив (61,2±1,5) мм рт. ст., за даними АПГ систолічний тиск у ЛА становив (61,9±1,5) мм рт. ст., діастолічний – (25,0±0,8) мм рт. ст. Таким чином, отримані результати дозволяють зробити висновок, що при дотриманні стандартних умов обстеження та використанні сучасної діагностичної апаратури ЕхоКГ є достатньо високоінформативним

методом дослідження тиску в ЛА у цієї категорії пацієнтів, на відміну від хворих із хронічним обструктивним захворюванням легень [3].

Варто відзначити дані, які характеризують ефективність проведених заходів у пацієнтів з ТЕЛА (медикаментозне лікування, хірургічне втручання) за результатами контрольної ЕхоКГ. Після застосування тромболізу, антикоагулянтної терапії, тромбектомії систолічний тиск у ЛА становив (47,8±1,5) мм рт. ст., тобто досягти повної нормалізації не вдалося, що вимагає проведення тривалої терапії із використанням препаратів різних груп в амбулаторних умовах та активного створення пульмонологічних центрів з такою спрямованістю, оскільки кардіохірургічні установи не в змозі займатися цією діяльністю.

У 40,9 % випадків визначали рівень D-димера (такий низький показник обумовлений недостатнім фінансуванням закладу). На частоту дослідження рівня D-димера впливав також і той факт, що його визначали у пацієнтів, у яких ризик ТЕЛА оцінено як невисокий. Зі 100 обстежених показник перевищував нормальні значення у 23 (23,0 %), тобто інформаційна цінність рівня D-димера не дуже висока.

Аналіз схильності та наявності передумов до утворення тромбів проводили на підставі визначення рівня фібриногену та АЧТЧ. Рівень фібриногену, досліджений у 230 (93,9 %) осіб, становив (5,0±0,1) г/л, а АЧТЧ – (60,07±5,06) с. Таким чином, зростання в крові вмісту фібриногену призводить до ризику виникнення атеросклерозу вінцевих, мозкових та інших артерій і до збільшення смертності. Подовження АЧТЧ свідчить про переважання гіпокоагуляції. Це скринінговий тест для оцінки ефективності внутрішнього шляху зсідання крові та контролю пацієнтів, які отримують терапію гепаринами.

АПГ проведено в 89,4 % госпіталізованих, ЕхоКГ – у 100 %, ультрасонографію глибоких вен нижніх кінцівок та малого таза – у 95,5 %. Вентиляційно-перфузійну сцинтиграфію з діагностичною метою застосовано у 3 хворих у випадках неможливості проведення спіральної комп'ютерної томографії через надлишкову масу тіла в пацієнтів з низькою ймовірністю ТЕЛА при недостатній інформативності АПГ та лабораторних методів. Застосування такого алгоритму діагностики дозволило запобігти застосуванню непотрібних та вартісних методів обстеження. ЕхоКГ проведено всім пацієнтам, за винятком випадків екстреної госпіталізації хворого у відді-

лення реанімації та летального наслідку протягом першої доби.

При оцінці ризику розвитку ТЕЛА враховували рекомендації Женевської шкали оцінки ризику виникнення ТЕЛА [20]. У 52,7 % хворих з високим ризиком ТЕЛА проводили тромболізис, при цьому у 8 осіб – двічі, в терміни від 6 днів до 1 року. Для проведення тромболізу найчастіше використовували урокіназу та альтеплазу (у 16 із 129 осіб). Препарати застосовували за прискореними схемами: для урокінази – 3 млн МО протягом 2 год, для стрептокінази – 1,5 млн МО протягом 2 год. У одного хворого після проведення тромболізу спостерігали ускладнення у вигляді кровохаркання. Хірургічну емболектомію, яку нині розглядають як альтернативний метод лікування ТЕЛА, застосовано у 12 (4,9 %) хворих з високим ризиком. Рішення щодо операбельності хворих та щодо вибору методу лікування приймали з урахуванням думки консенсусу експертів. Збереження після операції ЛГ підтверджується результатами контрольної ЕхоКГ, можливо, внаслідок недостатнього часу після епізоду ТЕЛА. За даними Б.М. Тодурова [10], після оперативного втручання систолічний тиск у ЛА вірогідно знизився на 61,3 %, а показники сатурації крові киснем зросли на 25,8 та 29,8 % ($P < 0,05$) у хворих із ХТПЕЛГ і гострою ТЕЛА відповідно.

Центральну роль у лікуванні ТЕЛА відіграє антикоагулянтна терапія. Після підтвердження діагнозу ТЕЛА, а також у випадках високої ймовірності захворювання ще до початку діагностичних процедур розпочинали антикоагулянтну терапію із застосуванням, у першу чергу, гепарину або в комбінації з низькомолекулярними гепаринами (еноксапарин, надропарин) у 72,6 % пацієнтів під контролем рівня тромбоцитів у крові. Лише варфарин приймали 67 (27,3 %) осіб, варфарин у поєднанні з гепарином у перші дні – 98 (40,0 %) хворих. У 1 пацієнта застосовано клопидогрель. Взагалі не отримували зазначені препарати 37 хворих, однак 24 із них отримували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 80 мг/добу, а 13 (5,33 %) – ривароксабан по 20 мг/добу.

Антикоагулянтну терапію проводили під обов'язковим контролем міжнародного нормалізованого відношення (у 100 % осіб), рівня фібрину (100 %) та АЧТВ (93,8 %).

Важливого значення набувають рекомендації для подальшого продовження терапії в амбулаторних умовах. Ці вимоги були виконані майже

в повному обсязі. У 90,1 % призначено варфарин, у 8,9 % – аценокумарол (при неможливості утримувати в належних межах міжнародне нормалізоване відношення), досить часто разом із цими препаратами рекомендували прийом ацетилсаліцилової кислоти в добовій дозі 80–100 мг. Водночас ривароксабан – препарат, якому в останніх настановах з ВТЕ приділяється багато уваги, – рекомендовано лише 19,3 % хворих.

Враховуючи дані досліджень щодо імплантації венозного фільтра (кава-фільтра) [23], цей метод було широко застосовано у хворих з гострою ТЕЛА з абсолютними протипоказаннями до антикоагулянтної терапії або з рецидивами ТЕЛА під час прийому антикоагулянтних препаратів. У 136 (55,5 %) хворих імплантацію кава-фільтра вперше здійснено в Інституті серця МОЗ України, у 10 хворих фільтр було імплантовано раніше – у строки від 2 років до 2 місяців, 2 хворим фільтр видалено через його тромбоз. Підставами для імплантації венозного фільтра були: гостра ТЕЛА за наявності абсолютних протипоказань до призначення антикоагулянтів (інсульт невідомого походження в анамнезі, новоутворення, неконтрольована артеріальна гіпертензія, нещодавні оперативні втручання, нещодавні патологічні пологи).

Таким чином, результати діагностики та лікування ТЕЛА за даними ДУ «Інститут серця МОЗ України» в цілому відповідають сучасним вимогам міжнародних консенсусів і рекомендацій з ведення пацієнтів із ВТЕ. Хворі з цією патологією потребують також тривалої терапії в амбулаторних умовах.

Література

1. Бабак О.Я., Крахмалова Е.О., Ваєйкова Л.С. Особенности клинической симптоматики у больных с хронической постэмболической легочной гипертензией // Укр. терапевт. журн.– 2005.– № 4.– С. 9–13.
2. Венозный тромбоемболізм: діагностика лікування, профілактика. Міждисциплінарні клінічні рекомендації.– К., 2011.– 110 с.
3. Гаврисюк В.К. Хроническое легочное сердце в свете положений международных руководств NICE-COPD и GOLD // Укр. терапевт. журн.– 2013.– № 2.– С. 89–98.
4. Мельник М.В., Санодзе И.Д., Сиротина И.Л., Шилов А.М. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: патофизиология, клиника, диагностика, лечение // Рос. мед. журн.– 2003.– Т. 11, № 9.– С. 530–535.
5. Мишалов В.И., Амосова К.М. Тромбоэмболия ветвей легочной артерии: современное состояние вопроса // Серце і судини.– 2004.– № 1.– С. 6–11.
6. Мішалов В.Г., Осадчий О.І., Найближчі результати хірургічного лікування хворих з хронічною післяемболічною легеневою гіпертензією // Серце і судини.– 2004.– № 1.– С. 52–56.
7. Рекомендації Європейського товариства кардіологів

- 2014 р. з ведення пацієнтів із тромбоемболією легеневої артерії. Ч. II // Серце і судини.– 2015.– № 1.– С. 7–14.
8. Рекомендації Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування легеневої гіпертензії (2009 р.) // Внутрішня медицина. — 2009.– № 5–6.– С. 5–15.
9. Савельєв В.С. Флебология.– М.: Медицина, 2001.– 664 с.
10. Тодуров Б.М. Опыт хирургического лечения острой тромбоемболии ветвей легочной артерии и постэмболической легочной гипертензии // Серце і судини.– 2004.– № 1.– С. 45–51.
11. Bleasdale R., Frenneaux M. Prognostic importance of right ventricular dysfunction // Heart.– 2002.– Vol. 88.– P. 323–349.
12. Bonderman D., Skoro-Sajer N., Jakowitsch J. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation.– 2007.– Vol. 115.– P. 2153–2158.
13. Bonderman D., Turecek P.L., Jakowitsch J. et al. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Thromb. Haemost.– 2003.– Vol. 90.– P. 372–376.
14. Bonderman D., Wilkens H., Wakounig S. et al. Risk factors for chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J.– 2009.– Vol. 33.– P. 325–331.
15. Dartevelle P., Fadel E., Mussot S. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur. Respir. J.– 2004.– Vol. 23.– P. 637–648.
16. Dixon J.E., King M.A. Images in clinical medicine. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 344.– P. 644–646.
17. Fedullo P.F., Auger W.R., Kerr K.M., Rubin L.J. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 345.– P. 1465–1472.
18. Hartz R.S., Surgery for chronic thrombotic pulmonary hypertension // World J. Surg.– 1999.– Vol. 23.– P. 1137–1147.
19. Heit A. The epidemiology of venous thromboembolism // Vasc. Boil.– 2008.– Vol. 28.– P. 370–372.
20. Le Gal G. et al. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score // Ann. Intern. Med.– 2006.– Vol. 144 (3).– P. 165–171.
21. Lewczuk J., Piszko P., Jagas J. et al. Prognostic factors in medically treated patients with chronic pulmonary embolism // Chest.– 2001.– Vol. 119.– P. 818–837.
22. Moser K.M., Auger W.R., Fedullo P.F. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension // Circulation.– 1990.– Vol. 81.– P. 1735–1743.
23. Muriel A., Jimenez D., Aujesky D. et al. Investigators Survival effects of inferior vena cava filter in patients with acute symptomatic venous thromboembolism and a significant bleeding risk // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63.– P. 1675–1683.
24. Paddon A.J. Incidental pulmonary embolism detected by routine (Tin) patients with cancer // Cancer Imaging.– 2005.– Vol. 5.– P. 25–26.
25. Pengo V., Lensing A.W., Prins M.H. et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after pulmonary embolism // New Engl. J. Med.– 2004.– Vol. 350.– P. 2257–2264.
26. PIOPED Investigators. Value of the ventilation/perfusion scan acute pulmonary embolism/ Results of the prospective investigators of pulmonary embolism diagnosis (PIOPED) // JAMA.– 1990.– Vol. 263.– P. 2753–2759.
27. Pollack C.V., Schreiber D., Goldhaber S.Z. et al. Clinical characteristics, management of patients diagnosed with acute pulmonary embolism in the emergency department of EMPEROR (Multicenter Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry) // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 57.– P. 700–706.
28. Riedel M. Acute pulmonary embolism 1: pathophysiology, clinical presentation, and diagnosis // Heart.– 2001.– Vol. 85.– P. 229–240.
29. Riedel M., Stanek V., Widimisky J., Prerovsky I. Long-term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Late prognosis and evolution of hemodynamic and respiratory data // Chest.– 1982.– Vol. 81.– P. 151–158.
30. Roegel C., Reissig A. Principle mechanisms underlying venous thromboembolism: epidemiology, risk factors, pathophysiology and pathogenesis // Respiration.– 2003.– Vol. 70, N 1.– P. 7–30.
31. Simonneau G., Galie N., Rubin L. et al. Clinical classification of pulmonary hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.– 2004.– Vol. 43 (Suppl. 12S).– P. 5–12.

Надійшла 26.09.2015 р.

Венозный тромбоемболизм: эффективность диагностики и оказания медицинской помощи в современных условиях

Б.М. Тодуров¹, А.И. Ячник², Г.И. Ковтун¹, В.А. Шевченко¹, И.Н. Кузьмич¹, В.А. Ячник²

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² ГУ «Национальный институт фтизиатрии и пульмонологии им. Ф.Г. Яновского НАМН Украины», Киев

В работе оценивали соответствие международным и отечественным стандартам, а также эффективность диагностики и оказания медицинской помощи больным с тромбоемболией легочной артерии (ТЭЛА) на госпитальном и амбулаторном этапах в украинской популяции. Проведен анализ 245 историй болезни пациентов с острой и рецидивной ТЭЛА, хронической посттромботической легочной гипертензией (ХПТЭЛГ), лечившихся в 2013–2014 гг. в Институте сердца МЗ Украины. Летальность составила 3,6 %. Ведущая жалоба – одышка – имела место у 231 больного, не предъявляли жалоб 14 (5,7 %) пациентов. Эпизод острой ТЭЛА в анамнезе отмечен у 21 (84,0 %) из 25 больных с ХПТЭЛГ. Сопутствующим диагнозом у 202 (82,4 %) пациентов был тромбоз вен. ТЭЛА сочеталась с сахарным диабетом, была следствием злокачественного новообразования (4,89 %), хирургического вмешательства (2,0 %), травм (3,7 %), патологических родов (1,6 %), фибрилляции предсердий (3,3 %), острого тромбоза вен (5,3 %), в 1 случае причиной ТЭЛА была липосакция. Заболевание встречается одинаково часто как у мужчин (49,18 %), так и у женщин (50,9 %). Средний возраст – (53,3±0,9) года. Среди больных преобладали лица с избыточной массой тела (индекс массы тела – (29,4±0,4) кг/м²). Длительность от начала заболевания – (25,2±4,3) сут. Сопутствующий плеврит наблюдали у 24 больных, перикардит – у 13, инфаркт-пневмонию – у 24, кровохарканье – у 3. Содержание в крови фибриногена составило (5,0±0,1) г/л, активированное частичное тромбопластиновое время – (60,07±5,06) с. Эхокардиография является информативным методом определения систолического давления в легочной артерии (этот показатель

составил (61,2±1,5) мм рт. ст., по данным ангиопульмонографии – (61,9±1,5) мм рт. ст.). Имплантацию кава-фильтра выполнили у 136 (55,5 %) больных, тромболитический – у 52,7 %, эмболектомию – у 4,9 %. Проведенные лечебные мероприятия позволили достоверно снизить систолическое давление в легочной артерии до (47,8±1,5) по сравнению с (61,2±1,5) мм рт. ст. при поступлении. Пациенты с ТЭЛА нуждаются в длительной терапии в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: венозный тромбоземболизм, тромбоземболия легочной артерии, осложнения, эффективность лечения, методы диагностики, информативность.

Venous thromboembolism: effectiveness of diagnosing and provision of medical care at present

B.M. Todurov¹, A.I. Iachnik², G.I. Kovtun¹, V.O. Shevchenko¹, I.M. Kuzmich¹, V.A. Iachnik²

¹ *Heart Institute, Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

² *F.G. Yanovsky National Institute of Phthiology and Pulmonology NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine*

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of the out-patient and in-patient diagnosis and care of pulmonary artery thromboembolism and their conformity to the international and national guidelines. Two hundred and forty five cases of patients with acute or relapsing pulmonary embolism (PE), or chronic post-embolic pulmonary hypertension (CPEPH) were analyzed. Overall mortality rate was 3.6 %. Diagnosis discordance rate was 13.87 %. Major complaint, dyspnea, was registered in 231 patients, while 14 patients (5.7 %) had no complaints. Among 25 CPEPH cases an episode of acute pulmonary TE was documented in 21 patients (84,0 %). Concomitant thrombophlebitis was diagnosed in 202 patients (82.4 %). The other underlying causes of PE were distributed as follows: diabetes mellitus, 30–32 weeks pregnancy or neoplasm – 4.89 %, surgery – 2.0 %, trauma – 3.7 %, pathological delivery – 1.6 %, atrial fibrillation – 3.3 %, acute phlebitis – 5.3 %. In one case the cause of PE was liposaction. PE was similarly often observed in men (49.18 %) and in women (50.9 %). Mean age of patients was 53.3±0.9 years. In most cases PE was diagnosed in overweight patients: mean body mass index was 29.4±0.4 kg/m². Mean duration of the disease was 25.2±4.3 days. Concomitant pleurisy was revealed in 24, pericarditis – in 13, pulmonary infarction – in 24, hemophthysis – in 3 patients. Blood fibrinogen was 5.0±0.1 g/l; activated partial thromboplastin time – 60.07±5.06 sec. Mean pulmonary artery pressure during echocardiography was 61.2±1.5 mm Hg, during angiopulmonography – 61.9±1.5 mm Hg. Vena cava filter was placed in 136 (55.5 %), thrombolysis – in 52.7 %, embolectomy – in 4.9 % patients. Therapeutic interventions decreased pulmonary artery pressure from 61.2±1.5 to 47.8±1.5 mm Hg. Further long-term out-patient management is required.

Key words: venous thromboembolism, pulmonary artery thromboembolism, clinical features, complications, treatment effectiveness, value of diagnostic methods.

УДК 616.12-009.72-089.819.5

Динаміка рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового перкутанного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції

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

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

Останнім часом увагу дослідників все більше привертає пошкодження міокарда під час перкутанного коронарного втручання (ПКВ). Підвищення маркерів некрозу міокарда, за різними даними, спостерігають у 5–65 % осіб після успішного проведення ПКВ [4, 19, 29], що свідчить про загибель кардіоміоцитів і згідно з оновленими у 2012 р. міжнародними рекомендаціями з діагностики інфаркту міокарда (ІМ) виділяється в окрему категорію – 4а, перипроцедурний ІМ [14]. Ще в ранніх дослідженнях продемонстровано, що у хворих з підвищеним рівнем серцевих тропонінів та МВ-фракції креатинфосфокінази після ПКВ спостерігають вищий ризик подальших серцево-судинних подій (смерть або ІМ), ніж у пацієнтів з нормальним чи зниженим рівнем цих показників [6, 7, 15, 22, 35].

ІМ цього типу виникає внаслідок таких інтрапроцедурних ускладнень під час ПКВ: феномен slow flow або no-reflow, структурна мікроваскулярна обструкція внаслідок дистальної мікроемболізації атеротромботичними масами або тромбоутворення, порушення колатерального кровотоку, в основі якого лежать функціональний коронарний вазоспазм, оксидантний стрес та запальна реакція в місці імплантації стента [13, 20].

Для корекції перипроцедурного пошкодження міокарда під час проведення ПКВ [10, 11, 34] запропоновано різні терапевтичні стратегії, про-

те найбільша доказова база на сьогодні наявна для попередньої терапії статинами.

У метааналізі Navarese (20 рандомізованих контрольованих випробувань, 8750 пацієнтів з гострим коронарним синдромом – ГКС) продемонстровано достовірно нижчу частоту виникнення ІМ через 30 днів після ПКВ у хворих з попередньою терапією статинами в навантажувальній дозі (відношення шансів (ВШ) 0,67; 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) 0,53–0,84; $P=0,0007$) з тенденцією до зниження смертності ($P=0,06$) та критеріїв МАСЕ порівняно з групою, в якій терапію статинами не застосовували або використовували звичайні дози статинів. Характерно, що частота виявлення ІМ була помітно нижчою в разі проведення терапії статинами до ПКВ (ВШ 0,38; 95 % ДІ 0,24–0,59; $P<0,0001$), а не після процедури ($P=0,28$) [18].

G. Patti та співавтори провели метааналіз 13 рандомізованих досліджень ($n=3341$), в яких 1692 хворих застосовували статини в навантажувальній дозі, а 1649 – не отримували статинів або приймали статини в низьких дозах перед проведенням ПКВ. Первинними кінцевими точками були оцінка поширеності перипроцедурного ІМ, який визначався при зростанні концентрації МВ-фракції креатинфосфокінази більше ніж у 3 рази від верхнього референтного значення (ВРЗ), а також критеріїв МАСЕ через 30 днів після

ПКВ (смерть, спонтанний ІМ та госпіталізація з приводу реваскуляризації цільової судини). Поширеність перипроцедурного ІМ становила 7,0 % у групі хворих, які отримували статини в навантажувальній дозі, порівняно з 11,9 % у контрольній групі (що відповідає зниженню ризику на 56 % (ВШ 0,56; 95 % ДІ 0,44–0,71; $P=0,001$). Подібна тенденція зберігалася і в субаналізі як у хворих зі стабільною стенокардією з плановим ПКВ (7,5 проти 13,2 %; ВШ 0,52; 95 % ДІ 0,41–0,66; $P<0,00001$), так і в пацієнтів з ГКС, яким ПКВ проведено в ургентному порядку (5,9 проти 9,0 %; ВШ 0,64; 95 % ДІ 0,40–1,02; $P<0,06$). Також згідно з цим метааналізом, використання статинів у навантажувальній дозі перед проведенням ПКВ асоційоване зі зниженням частоти виявлення критеріїв MACE (7,4 проти 12,6 %, $P=0,001$) [3].

R. Merla та співавтори проаналізували дані 9 рандомізованих клінічних досліджень за участю 4751 пацієнта. Згідно з результатами цього метааналізу у хворих, які приймали попередню терапію статинами, частота виникнення перипроцедурного ІМ становила 9 %, що було достовірно частіше, ніж у контрольній групі – 17,5 % (ВШ 0,45; 95 % ДІ 0,33–0,62; $P<0,01$) [16]. G.R. Mood та співавтори за період спостереження тривалістю 22,4 міс відзначили, що в пацієнтів ($n=3941$), які попередньо застосовували терапію статинами, частота виникнення перипроцедурного пошкодження міокарда, а також критеріїв MACE була на 43 % меншою, ніж у осіб контрольної групи [17].

Мета роботи – дослідити динаміку рівня серцевого тропоніну I у хворих зі стабільною стенокардією після проведення планового черезшкірного коронарного втручання залежно від способу медикаментозної кардіопротекції.

Матеріал і методи

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

Усім хворим, залученим у дослідження, виконано черезшкірну транслюмінальну коронарну ангіопластику та/або імплантовано стент. Після аналізу критеріїв залучення/вилучення для остаточного аналізу в дослідження увійшло 139 пацієнтів. У 3 із 17 хворих, які не увійшли в дослідження, для відновлення кровотоку проведено аортокоронарне шунтування, а в 14 інших – лише діагностичну коронарографію.

Залежно від проведеної терапевтичної корекції обстежені пацієнти були рандомізовані на групи (рис. 1).

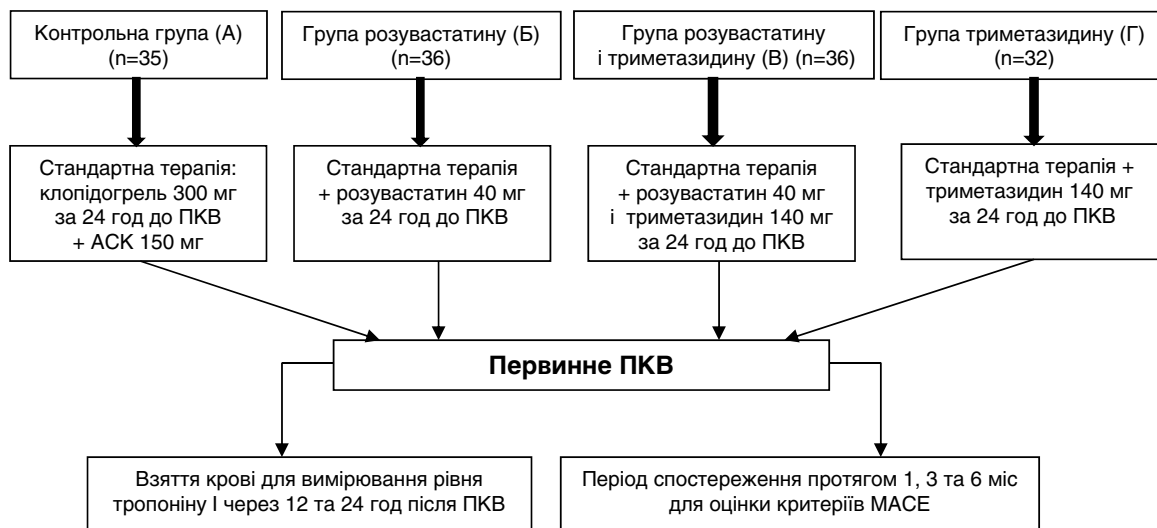


Рис. 1. Дизайн дослідження.

Група А (контрольна, n=35) – хворі з ураженням вінцевих артерій (ВА), яким до початку процедури ПКВ проведено стандартне лікування (антиагрегантна терапія препаратами ацетилсаліцилової кислоти, нітрати короткої та пролонгованої дії, β -адреноблокатори й гіпотензивна терапія для тих пацієнтів, яким вона була показана). Також усім хворим за 24 год до ПКВ призначено клопідогрель у дозі 300 мг.

Група Б (група розувастатину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким за 24 год до процедури ПКВ додатково призначено розувастатин у навантажувальній дозі – 40 мг.

Група В (група розувастатину та триметазидину, n=36) – хворі з ураженням ВА, що приймали стандартну терапію і яким, окрім розувастатину в навантажувальній дозі, додатково призначали триметазидин у дозі 140 мг за 24 год до ПКВ.

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

Рівень тропоніну I визначали за допомогою реактивів виробництва Siemens Stratus CS. Згідно з рекомендаціями виробника нормальні референтні значення для концентрації тропоніну I в плазмі крові лежать в діапазоні 0,03–0,07 нг/мл, а коефіцієнт варіації (КВ) для 99-го перцентилю ВРЗ становить 10 % [31]. Порогові значення рівня тропоніну I залежать від методу дослідження. Оптимальна точність, тобто КВ, 99-го перцентилю ВРЗ для кожного способу дослідження повинна бути ≤ 10 %. Така точність дозволяє виявити навіть найменші коливання показників, а використання менш точних методів (КВ >10 %, КВ >20 %) утруднює або унеможливає виявлення змін [2, 32, 33].

Статистичний аналіз виконували за допомогою стандартного пакета програм SPSS версії 20.0 та Microsoft Excel. Кількісні зміни представлено у вигляді середньої величини та стандартної похибки середньої величини ($M \pm SE$), якісні – у вигляді відсотків. Для перевірки гіпотези про нормальний розподіл використовували одновібірковий тест Колмогорова – Смірнова. Для оцінки різниці двох кількісних показників використовували t-критерій Стюдента для незалежних вибірок, а для трьох і більше – однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – H-тест

Крускала – Уолліса. При аналізі якісних змінних застосовували критерій χ^2 . Різницю показників між групами вважали статистично значущою при $P < 0,05$.

Результати та їх обговорення

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

Досліджувані групи були однотипними за віком та статтю, достовірної різниці за цими показниками не виявили. Найбільшим середнім вік пацієнтів був у контрольній групі – ($65,29 \pm 1,40$) року. У хворих, яким проводили терапевтичну корекцію, цей параметр був майже ідентичний ($P=0,316$). Понад 77 % кожної обстеженої групи представлено чоловіками ($P=0,451$). Максимальну частку (91,4 %) чоловіків відзначено в контрольній групі (*див. табл. 1*).

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

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

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

ГПМК за ішемічним типом в анамнезі відзначено у 15,3 % осіб контрольної групи та у зістав-

Таблиця 1

Антропометричні параметри та клініко-анамнестична характеристика обстежуваних хворих

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

Примітка. Для оцінки різниці кількісних показників використовували однофакторний дисперсійний аналіз (One-Way ANOVA) та його непараметричний аналог – Н-тест Крускала – Уолліса. Для аналізу якісних змінних застосовували критерій χ^2 . ЦД – цукровий діабет; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

Таблиця 2

Поширення ураження вінцевих артерій за локалізацією (%)

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

Примітка. Вірогідність різниці між групами розраховано з використанням критерію χ^2 . ПМШГ – передня міжшлуночкова гілка; ЛВА – ліва вінцева артерія; ОГ – обвідна гілка; ПВА – права вінцева артерія.

ної кількості пацієнтів у групах медикаментозної корекції (P=0,692; див. табл. 1).

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

Ангіографічні характеристики пацієнтів представлено в табл. 2. Загальна кількість уражених сегментів, в яких проведено корекцію в процесі лікування, становить 210. При цьому розподіл ураження за локалізацією в епікардіальних артеріях достовірно не відрізнявся в групах спостереження. У більшості пацієнтів виявили ураження різних сегментів ПМШГ ЛВА, що найчастіше й обумовлювало клінічні вияви захворювання. Цей показник у контрольній групі становив 48,6 %, у групах Б, В і Г – відповідно 38,9; 52,8 і 62,5 % (P=0,271).

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

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

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

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

Не виявлено достовірної різниці щодо рівня тропоніну I в сироватці крові у пацієнтів, в яких не спостерігали перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 год після ПКВ, незалежно від методу медикаментозної корекції (P=0,347).

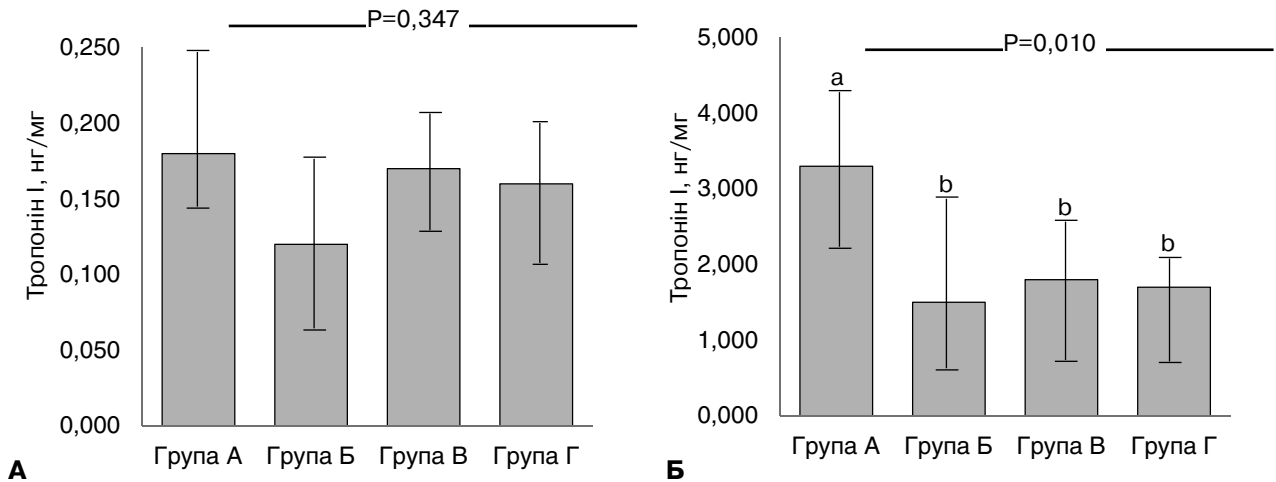


Рис. 2. Рівень тропоніну I у сироватці крові хворих без перипроцедурного пошкодження міокарда (А) та з пошкодженням (Б) через 12 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для парних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

Максимальне його значення виявлено в контрольній групі – (0,181±0,031) нг/мл, а в групах, в яких проводили медикаментозну корекцію, спрямовану на захист міокарда, цей показник становив (0,114±0,024); (0,166±0,024) і (0,154±0,030) нг/мл відповідно для груп Б, В і Г (рис. 2А).

Середній рівень тропоніну I у хворих із підтвердженим перипроцедурним пошкодженням міокарда через 12 год після ПКВ достовірно відрізнявся між групами пацієнтів (P=0,010). У контрольній групі цей показник становив (3,263±0,380) нг/мл, що практично в 2,5–3 рази

перевищувало його рівень у пацієнтів решти груп (рис. 2Б). З використанням апостеріорного тесту Тьюкі для парних міжгрупових порівнянь виявили достовірну різницю за рівнем тропоніну I між контрольною та всіма іншими групами (див. рис. 2Б). Між групами, в яких проводили медикаментозну корекцію, різниця цього показника була недостовірною (див. рис. 2Б).

На рис. 3 представлено рівень тропоніну I через 24 год після ПКВ. На відміну від змін цього показника через 12 год після ПКВ, виявлено достовірну різницю між концентрацією тропоніну I у пацієнтів без перипроцедурного пошко-

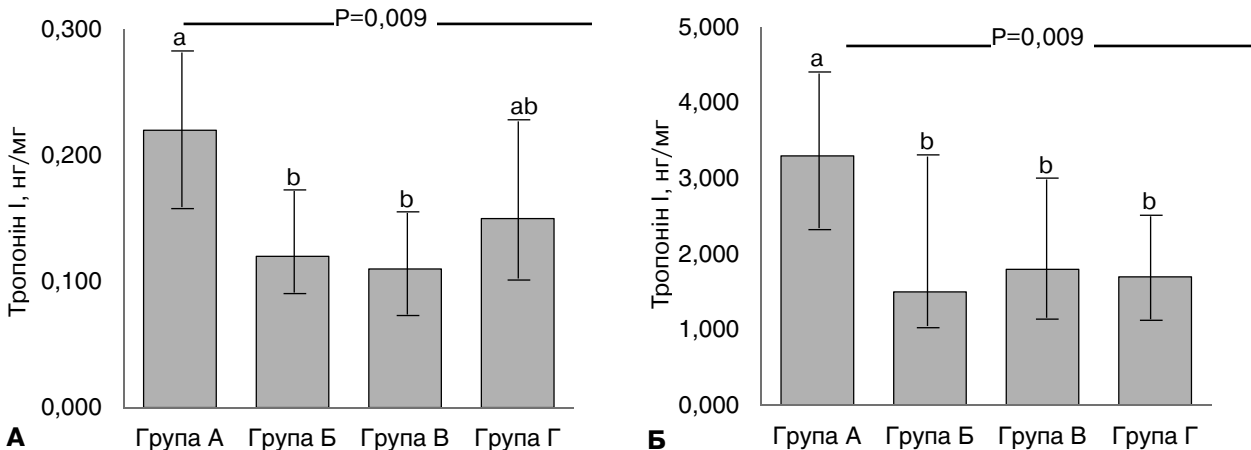


Рис. 3. Рівень тропоніну I у сироватці крові хворих без перипроцедурного пошкодження міокарда (А) та з пошкодженням (Б) через 24 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA), при виявленні різниці для парних порівнянь використано апостеріорний тест за Тьюкі. Середні значення у стовпчиках з літерою b достовірно не відрізняються.

дження міокарда через 24 год після втручання ($P=0,009$). Найвищий рівень тропоніну I діагностовано в контрольній групі – $(0,222 \pm 0,037)$ нг/мл, що практично вдвічі перевищувало відповідне значення в групі розувастатину ($P=0,019$) та комбінованого лікування ($P=0,017$) (рис. 3А). У хворих, в яких для медикаментозної корекції перипроцедурного пошкодження використовували триметазидин (група Г), рівень тропоніну I в сироватці крові становив $(0,151 \pm 0,037)$ нг/мл, що достовірно не відрізнялося від інших груп обстеження (див. рис. 3А).

Подібну тенденцію відзначено і у пацієнтів з перипроцедурним пошкодженням міокарда через 24 год після ПКВ (рис. 3Б). У хворих контрольної групи рівень тропоніну I становив у середньому $(3,437 \pm 0,490)$ нг/мл. На відміну від пацієнтів без перипроцедурного пошкодження міокарда, рівень тропоніну I був достовірно (в 2,5–3 рази) нижчим в усіх групах, в яких застосовували медикаментозну корекцію (групи Б, В і Г), порівняно з показником контрольної групи (див. рис. 3Б). Між групами Б, В і Г різниця цього показника була недостовірною.

Незважаючи на аналогічні показники частоти виявлення перипроцедурного пошкодження міокарда через 12 та 24 год після ПКВ, а також відсутність достовірної різниці між середніми значеннями рівня тропоніну I у сироватці крові для груп Б і В, найбільш ефективним терапевтичним підходом, спрямованим на захист міокарда під час інтервенційного втручання, є викорис-

тання комбінації розувастатину та триметазидину в навантажувальній дозі, оскільки лише для цієї групи констатовано зниження рівня тропоніну I у динаміці після ПКВ на $(0,062 \pm 0,050)$ нг/мл (рис. 4).

У групі хворих, в яких для медикаментозної корекції використовували лише розувастатин у навантажувальній дозі, рівень тропоніну I залишився стабільним через 24 год порівняно з даними, отриманими через 12 год після ПКВ. На відміну від груп Б і В, в яких спостерігали позитивну або стабільну динаміку рівня тропоніну I, в контрольній групі і групі Г констатували поступове зростання вмісту тропоніну I відповідно на $(0,263 \pm 0,202)$ та $(0,117 \pm 0,040)$ нг/мл через 24 год порівняно з даними, отриманими через 12 год, що свідчить про негативну динаміку, подальше прогресування перипроцедурного пошкодження міокарда і недостатній терапевтичний потенціал цих медичних підходів.

Кардіопротекторний ефект статинів, окрім основної ліпідознижувальної дії, обумовлений наявністю інших плейотропних ефектів (поліпшення ендотеліальної функції, зниження оксидантного стресу, зменшення адгезії тромбоцитів, а також підвищення стабільності атеросклеротичної бляшки) [25, 30].

Значне збільшення рівня маркерів хронічної системної запальної відповіді діагностують після проведення ПКВ, але воно менш виражене в пацієнтів, які отримували високі дози статинів. Цей протизапальний ефект описано для різних представників класу статинів. Зокрема, J. Xinwei та співавтори виявили збільшення рівнів високоселективного С-реактивного білка, Р-селектину та ICAM-1 через 24 год після ПКВ порівняно з вихідними значеннями ($P < 0,001$), але в пацієнтів, які отримували симвастатин у високих дозах (80 мг), порівняно з хворими, які застосовували препарат у низьких дозах (20 мг), ступінь вираження запальної відповіді був достовірно нижчим ($P < 0,001$) [5]. Отримані результати узгоджуються з дослідженнями ефективності терапії іншими статинами, зокрема розувастатином [9, 26].

У дослідженні ARMYDA-CAM визначали рівень прозапальних молекул адгезії (VCAM-1, ICAM-1) та Е-селектину в периферичній крові за 7 днів до проведення ПКВ, у день рандомізації, а також безпосередньо після ПКВ та через 8 і 24 год. Не виявлено достовірної різниці щодо цих показників до рандомізації. Проте попере-

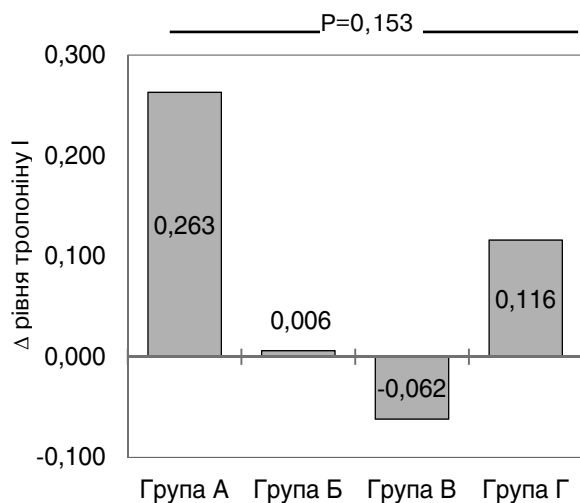


Рис. 4. Зміна рівня тропоніну I через 24 год після ПКВ порівняно з даними через 12 год після ПКВ. Достовірність різниці між групами розрахована з використанням однофакторного дисперсійного аналізу (One-Way ANOVA).

дня терапія аторвастатином порівняно з плацебо приводить до достовірного зменшення концентрації ICAM-1 та E-селектину відразу після ПКВ та через 8 і 24 год, що поліпшує функцію ендотелію [21, 23].

Незалежно від ліпідознижувальної дії, статини володіють прямим антитромботичним ефектом, який виявляється зниженням експресії CD40L та опосередкованого цим лігандом синтезу протромбінового фрагмента F1+2, а також можуть викликати стабілізацію атеросклеротичної бляшки внаслідок зниження секреції матричних металопротеїназ [28].

D. Liang та співавтори провели рандомізоване контрольоване дослідження для вивчення антиоксидантного ефекту навантажувальної дози (40 мг) розувастатину у хворих з ГКС для захисту міокарда під час ПКВ. У дослідження залучено 143 пацієнтів, частина з яких отримувала розувастатин у навантажувальній дозі (40 мг за 4 год до ПКВ), інші приймали препарат у звичайній дозі (10 мг за 4 год до ПКВ). Виявлено достовірно нижчий рівень тропоніну I через 24 та 72 год після ПКВ (відповідно $(0,046 \pm 0,007)$ проти $(0,055 \pm 0,002)$ нг/мл ($P=0,015$) та $(0,027 \pm 0,006)$ проти $(0,041 \pm 0,006)$ нг/мл ($P=0,026$)) у хворих, які застосовували статин у навантажувальній дозі. Аналіз віддалених результатів показав поліпшення ехокардіографічних показників та достовірно нижчу частоту виявлення критеріїв MACE ($P=0,0428$) через 6 міс після ПКВ, у пацієнтів, які приймали розувастатин у навантажувальній дозі. Цей кардіопротекторний ефект обумовлений, на думку авторів, антиоксидантною активністю препарату, оскільки через 24 і 72 год після ПКВ реєструють достовірно нижчі рівні малонового діальдегіду та активних форм кисню з паралельним підвищенням активності супероксиддисмутази у хворих, яким призначали розувастатин у навантажувальній дозі [1].

Протизапальна дія, поліпшення антиоксидантного статусу, коронарного кровообігу на мікроциркулярному рівні та ендотеліальної функції паралельно зі зменшенням мікроемболізації – основні плейотропні ефекти, які обумовлюють кардіопротекторний дозозалежний вплив статинів.

У рандомізованому плацебоконтрольованому дослідженні за участю 266 пацієнтів використання навантажувальної дози (60 мг) триметазидину за 30 хв до ПКВ приводило до достовірного зниження рівня тропоніну I після втручання [24].

Y.D. Chen та співавтори відзначили, що введення триметазидину в дозі 20 мг тричі на добу протягом (5 ± 2) доби до коронарографії з подальшою навантажувальною дозою (60 мг) за 30 хв до ПКВ зумовлює достовірно меншу кількість нападів стенокардії (0 проти 25,5 %, $P < 0,001$) під час процедури та вищу фракцію викиду лівого шлуночка за даними ехокардіографії через 4 тиж ($P=0,03$) порівняно з контрольною групою [12].

В іншому дослідженні призначення триметазидину в дозі 70 мг/добу в когорті пацієнтів із ЦД за 72 год до ПКВ приводить до достовірного зниження рівня тропоніну I через 6; 12 та 24 год після процедури (всі $P < 0,001$) [27].

Таким чином, найбільш ефективним терапевтичним підходом, спрямованим на захист міокарда під час інтервенційного втручання, є використання комбінації розувастатину та триметазидину в навантажувальній дозі, оскільки лише у пацієнтів цієї групи констатовано зниження рівня тропоніну I у динаміці після ПКВ. Згідно з отриманими нами результатами, а також даними літератури, додавання до терапії статинами триметазидину в навантажувальній дозі посилює плейотропні ефекти статинів, що виявляється максимальною кардіопротекторною дією під час проведення ПКВ.

Література

1. Anti-oxidative stress effect of loading-dose rosuvastatin prior to percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a prospective randomized controlled clinical trial / D. Liang, Q. Zhang, H. Yang [et al.] // *Clin. Drug Investig.* – 2014. – Vol. 34, N 11. – P. 773–781.
2. Apple F.S. IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers. Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays / F.S. Apple, P.O. Collinson // *Clin. Chem.* – 2012. – Vol. 58, N 1. – P. 54–61.
3. Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention. A collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies / G. Patti, C. Cannon, S.A. Murphy [et al.] // *Circulation.* – 2011. – Vol. 123. – P. 1622–1632.
4. Comparison of high reloading ROsuvastatin and Atorvastatin pretreatment in patients undergoing elective PCI to reduce the incidence of Myocardial periprocedural necrosis. The ROMA II trial / G. Sardella, L. Lucisano, M. Mancone [et al.] // *Int. J. Cardiol.* – 2013. – Vol. 168, N 4. – P. 3715–3720.
5. Comparison of usefulness of simvastatin 20 mg versus 80 mg in preventing contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / J. Xinwei, F. Xianghua, Z. Jing [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 104, N 4. – P. 519–524.
6. Death following creatine kinase-MB elevation after coronary intervention. Identification of an early risk period: importance of creatine kinase-MB level, completeness of revascularization, ventricular function, and probable benefit of statin therapy /

- S.G. Ellis, D. Chew, A. Chan [et al.] // *Circulation*.– 2002.– Vol. 106, N 10.– P. 1205–1210.
7. Differential impact on survival of electrocardiographic Q-wave versus enzymatic myocardial infarction after percutaneous intervention. A device-specific analysis of 7147 patients / G.W. Stone, R. Mehran, G. Dangas [et al.] // *Circulation*.– 2001.– Vol. 104, N 6.– P. 642–647.
8. Dinitrophenol, cyclosporin A, and trimetazidine modulate preconditioning in the isolated rat heart: support for a mitochondrial role in cardioprotection / J. Minners, E.J. van den Bos, D.M. Yellon // *Cardiovasc Res*.– 2000.– Vol. 47, N 1.– P. 68–73.
9. Effect of a single high loading dose of rosuvastatin on percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes / Z. Wang, H. Dai, M. Xing [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.*– 2013.– Vol. 18, N 4.– P. 327–333.
10. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition on angiographic complications during percutaneous coronary intervention in the ESPRIT trial / J.C. Blankenship, G. Tasissa, C. O'Shea [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2001.– Vol. 38, N 3.– P. 653–658.
11. EPISTENT Investigators. Randomized controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of abciximab // *Lancet*.– 1998.– Vol. 352, N 9122.– P. 85–90.
12. Evaluation of the myocardial protection of trimetazidine during percutaneous coronary intervention: a multi-center randomized and controlled clinical study / Y.D. Chen, L. K. Zhao, F. Tian [et al.] // *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*.– 2010.– Vol. 49, N 6.– P. 473–476.
13. Herrmann J. Peri-procedural myocardial injury: 2005 update / J. Herrmann // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26, N 23.– P. 2493–2519.
14. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction / K. Thygesen, J.S. Alpert, A.S. Jaffe [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33, N 20.– P. 2551–2567.
15. Long-term clinical events following creatine kinase-myocardial band isoenzyme elevation after successful coronary stenting / J. F. Saucedo, R. Mehran, G. Dangas [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35, N 5.– P. 1134–1141.
16. Meta-analysis of published reports on the effect of statin treatment before percutaneous coronary intervention on periprocedural myonecrosis / R. Merla, N.K. Reddy, F.W. Wang [et al.] // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100, N 5.– P. 772–776.
17. Meta-analysis of the role of statin therapy in reducing myocardial infarction following elective percutaneous coronary intervention / G.R. Mood, A.A. Bavry, H. Roukoz, D.L. Bhatt // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100, N 6.– P. 919–923.
18. Meta-analysis of time-related benefits of statin therapy in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention / E.P. Navarese, M. Kowalewski, F. Andreotti [et al.] // *Am. J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 113, N 10.– P. 1753–1764.
19. Myonecrosis after revascularization procedures / R.M. Califf, A.E. Abdelmeguid, R.E. Kunitz [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31, N 2.– P. 241–251.
20. Peri-procedural myocardial injury during percutaneous coronary intervention: an important target for cardioprotection / G.G. Babu, J.M. Walker, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Eur. Heart J.*– 2011. Vol. 32, N 1.– P. 23–31.
21. Procedural myocardial protection by short-term atorvastatin load is related to lower levels of adhesion molecules after PCI in patients with ACS. results from the ARMYDA-ACS CAMs sub-study / L. Gatto, G. Patti, M. Chello [et al.] // *Giornale Ital. Cardiologia*.– 2009.– Vol. 10.– P. 159.
22. Prognostic implication of cardiac troponin T increase following stent implantation / J. Herrmann, C. von Birgelen, M. Haude [et al.] // *Heart*.– 2002.– Vol. 87, N 6.– P. 549–553.
23. Protection from procedural myocardial injury by atorvastatin is associated with lower levels of adhesion molecules after percutaneous coronary intervention: results from the ARMYDA-CAMs (Atorvastatin for Reduction of Myocardial Damage during Angioplasty-Cell Adhesion Molecules) substudy / G. Patti, M. Chello, V. Pasceri [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48, N 8.– P. 1560–1566.
24. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention / L. Bonello, P. Sbragia, N. Amabile [et al.] // *Heart*.– 2007.– Vol. 93, N 1.– P. 703–707.
25. Ray K.K. The potential relevance of the multiple lipid-independent (pleiotropic) effects of statins in the management of acute coronary syndromes / K.K. Ray, C.P. Cannon // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46, N 8.– P. 1425–1433.
26. Relation of inflammation and benefit of statins after percutaneous coronary interventions / A.W. Chan, D.L. Bhatt, D.P. Chew [et al.] // *Circulation*.– 2003.– Vol. 107, N. 13.– P. 1750–1756.
27. Shehata M. Impact of trimetazidine on incidence of myocardial injury and contrast-induced nephropathy in diabetic patients with renal dysfunction undergoing elective percutaneous coronary intervention / M. Shehata // *Am. J. Cardiol.*– 2014.– Vol. 114, N 3.– P. 389–394.
28. Short-term treatment with atorvastatin reduces platelet CD40 ligand and thrombin generation in hypercholesterolemic patients / V. Sanguigni, P. Pignatelli, L. Lenti [et al.] // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111, N 4.– P. 412–419.
29. Significance of mild transient release of creatine kinase-MB fraction after percutaneous coronary interventions / A.E. Abdelmeguid, E.J. Topol, P.L. Whitlow [et al.] // *Circulation*.– 1996. Vol. 94, N 7.– P. 1528–1536.
30. Statins and cardioprotection – more than just lipid lowering? / A. Ludman, V. Venugopal, D.M. Yellon, D.J. Hausenloy // *Pharmacol. Ther.*– 2009.– Vol. 122, N 1.– P. 30–43.
31. Stratus CS cardiac troponin I method: performance characteristics including imprecision at low concentrations / R.H. Christenson, D.R. Cervelli, R.S. Bauer, M. Gordon // *Clin. Biochem.*– 2004.– Vol. 37, N 8.– P. 679–683.
32. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, E. Giannitsis [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33, N 16.– P. 2001–2006.
33. Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care / K. Thygesen, J. Mair, H. Katus [et al.] // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31, N 18.– P. 2197–2204.
34. The duration of pretreatment with ticlopidine prior to stenting is associated with the risk of procedure-related non-Q-wave myocardial infarction / S.R. Steinhubl, M.S. Lauer, D.P. Mukherjer [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 32, N 5.– P. 1366–1370.
35. Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention / M.J. Ricciardi, C.J. Davidson, G. Gubernikoff [et al.] // *Am. Heart J.*– 2003.– Vol. 145, N 3.– P. 522–528.

Динамика уровня сердечного тропонина I у больных со стабильной стенокардией после проведения планового перкутанного коронарного вмешательства в зависимости от способа медикаментозной кардиопротекции

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

ГУ «Национальний научний центр "Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН України», Київ

Цель работы – исследовать динамику уровня сердечного тропонина I у больных со стабильной стенокардией после проведения планового перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) в зависимости от способа медикаментозной кардиопротекции.

Материал и методы. В проспективное открытое рандомизированное клиническое исследование включили пациентов с хронической ишемической болезнью сердца, стабильной стенокардией напряжения. Анализ выполнили у 139 лиц, рандомизированных на группы: А (контрольная) – больные, которым до начала процедуры ПКВ проведено стандартное лечение и за 24 ч до ПКВ назначен клопидогрель в дозе 300 мг; Б – пациенты, которые принимали стандартную терапию и которым за 24 ч до ПКВ дополнительно назначен розувастатин в нагрузочной дозе (40 мг); В – больные, принимавшие стандартную терапию и которым, кроме розувастатина в нагрузочной дозе, дополнительно назначали триметазидин в дозе 140 мг за 24 ч до ПКВ; Г – пациенты, принимавшие стандартную терапию и которым дополнительно назначали только триметазидин в дозе 140 мг за 24 ч до ПКВ.

Результаты. Не обнаружено достоверных различий уровня тропонина I в сыворотке крови у пациентов без перипроцедурного повреждения миокарда через 12 ч после ПКВ независимо от способа медикаментозной коррекции ($P=0,347$). У больных с подтвержденным перипроцедурным повреждением миокарда через 12 ч ($P=0,010$) и 24 ч ($P=0,009$) после ПКВ уровень тропонина I достоверно отличался между группами пациентов.

Выводы. Несмотря на отсутствие достоверных различий между уровнем тропонина I в сыворотке крови для групп терапии статинами и комбинированного лечения, наиболее эффективным терапевтическим подходом, направленным на защиту миокарда во время интервенционного вмешательства, является использование комбинации розувастатина в ударной дозе и триметазидина, поскольку только у пациентов этой группы констатировано снижение уровня тропонина I в динамике после ПКВ на $(0,062\pm 0,050)$ нг/мл.

Ключевые слова: перкутанное коронарное вмешательство, кардиопротекция, розувастатин, триметазидин.

Cardiac troponin I dynamics in patients with stable angina pectoris after elective percutaneous coronary intervention depending on method of drug cardioprotection

M.Yu. Sokolov, V.Yu. Kobyliak, Yu.M. Sokolov

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

The aim – to compare the dynamics of the cardiac troponin I in patients with stable angina after elective percutaneous coronary intervention (PCI) depending on method of drug cardioprotection.

Material and methods. The prospective, open-label randomized clinical study included 139 patients with chronic ischemic heart disease and stable angina. They were randomized into the following groups: A (control) receiving standard treatment and clopidogrel 300 mg before percutaneous coronary intervention (PCI); B – receiving rosuvastatin in the loading dose (40 mg) 24 h before PCI; C – receiving rosuvastatin and trimetazidine 140 mg 24 h before PCI; D – receiving only trimetazidine 140 mg in addition to standard treatment.

Results. We found no statistically significant differences of the troponin I levels at 12 hours post-PCI in patients without periprocedural myocardial injury among all study groups ($P=0.347$). Patients with confirmed periprocedural myocardial injury 12 hours ($P=0.010$) and 24 hours post-PCI ($P=0.009$) had significantly different troponin I serum levels in all groups of patients.

Conclusions. At the same time, the mean serum level troponin I did not significantly differ in the interventional group of reload statin and combined therapy. Only in the group receiving combination of bolus rosuvastatin and trimetazidine, we observed reduction of serum troponin I values by 0.062 ± 0.05 ng/ml after PCI.

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

УДК 616.127-005.4:612.173.1]-091

Морфологічні особливості ішемізованої та позаішемічної зон міокарда в пацієнтів з хронічною ішемічною хворобою серця

О.С. Гавриш, В.А. Кричкевич

*ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** хронічна ішемічна хвороба серця, міокард, морфологія

Хронічна ішемічна хвороба серця (ІХС) призводить до глибокої перебудови структури органа, один із основних функціональних наслідків якої полягає у прогресивному зниженні толерантності до фізичного навантаження внаслідок зменшення коронарного резерву. Провідним чинником, який ініціює і закріплює такий стан, вважають невідповідність кровопостачання міокарда його реальним потребам, зумовлену атеросклерозом вінцевих артерій. Проте широке використання в кардіологічній практиці прижиттєвої коронароангіографії й томографії, радіонуклідних методів дослідження і порівняльний аналіз із результатами патоморфологічних досліджень показали, що атеросклероз магістральних артерій серця – закономірна, але не обов'язкова умова формування симптомокомплексу ІХС [1, 5–11]. Це свідчить про те, що невідповідність між потребами міокарда в кисні і дійсним рівнем його кровопостачання визначається комплексом як загальних, так і місцевих факторів. Однак ці принципово важливі механізми пато- і морфогенезу ІХС, що формуються на тканинно-клітинному і субклітинному рівнях, вивчено недостатньо.

Мета роботи – виявити особливості адаптаційних і патологічних змін міокарда в зоні його хронічної ішемізації і поза нею у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця.

Матеріал і методи

При виконанні власних досліджень використано інтраопераційні кардіобіоптати, отримані у

40 хворих віком 45–55 років з ангіографічно встановленим стенозом 85–90 % проксимального відділу передньої міжшлуночкової гілки лівої вінцевої артерії без артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, інфаркту міокарда в анамнезі, але зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка до 35 %, що свідчить про порушення систолічної функції лівого шлуночка серця, насамперед у басейні стенозованої магістральної судини серця.

Для морфологічних досліджень зразки міокарда фіксували в забуферених розчинах 4 % параформу і 1 % OsO₄, обезводнювали та занурювали в епоксидні смоли за загальноприйнятою методикою [4]. Електронногістохімічно визначали розподіл Ca²⁺ [12], активність АТФази, сукцинатдегідрогенази, концентрацію некомпенсованих від'ємних зарядів глікозаміногліканів і сілових кислот [3]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультратомі LKB-8800, контрастували солями тяжких металів і досліджували за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125, напівтонкі зрізи фарбували толуїдиновим синім. Дані морфометричного дослідження обробляли з використанням статистичного пакета Microsoft Excel 2003.

Результати та їх обговорення

Основними патологічними чинниками, які призводять до порушення нутритивного кровотоку, при хронічній ІХС є: 1) обмеження прохідності магістральних артерій серця; 2) форму-

вання додаткового бар'єра в дрібних інтрамуральних артеріях; 3) редукція трофічного сегмента мікрогемодинамічного русла (МГЦР) міокарда.

Вплив загальних і місцевих нейрогуморальних факторів порушує тонус інтрамуральних судин міокарда, які з часом через інтра- і периваскулярний склероз втрачають свою реактивність. Зміни кожного із шарів стінки інтрамуральних артерій серця при хронічній ІХС мають свої особливості, пов'язані з їхньою будовою. Потовщення адвентиції обумовлене активуванням пластичних потенцій клітин фібробластичного ряду, що входять до її складу; зміни медії – різноспрямованими зрушеннями в гладеньком'язових клітинах; інтими – патологічною модифікацією еластичної мембрани та адаптаційними або дистрофічно-деструктивними процесами в ендотеліоцитах (рис. 1). Подібні зрушення, більш виражені в акінетичному міокарді, часто призводять до фіксованого стенозу просвіту резистивних судин.

Гемотранспортна функція витоків венозної системи серця – венулярних синусів і дрібних інтрамуральних вен у ділянках гіперперфузії та дискінезії міокарда – також порушується частіше, ніж поза цим регіоном. У поєднанні з деформацією і ригідністю стінок артеріол, а також найбільш частими саме в емкісній ланці МГЦР порушеннями суспензійної стабільності крові це

додатково посилює мікрорегіонарні розлади тканинної гемоперфузії, що сприяє мозаїчному характеру перебудови міокарда.

Порушення мікроциркуляції закономірно виявляються як у басейні стенозованих магістральних артерій серця, так і в його неішемізованих ділянках. Реалізуючись на тканинному рівні, вони разом з атеросклеротичним ураженням, динамічним стенозом вінцевих артерій і загальними гуморально-метаболічними порушеннями в організмі хворого обумовлюють зростання дезорганізації транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда і зниження його скоротливої здатності.

Залежно від стану просвіту кровоносні капіляри міокарда, як і в нормі, розмежовуються на «відкриті», «плазматичні» й «закриті». Проте разом з дійсно резервними капілярами, які тимчасово не функціонують і які ще іноді трапляються, постійно виявлялися мікросудини з патологічно зменшеною і практично повністю порушеною прохідністю просвіту через комплексний вплив численних інтравазальних, інтрамуральних та екстравазальних факторів, таких як погіршення реологічних властивостей крові, підвищення адгезивності її формених елементів й ендотелію, різні варіанти його деформації, зокрема формування різноманітних цитоплазматичних екструзій, гідропічну дистрофію, гіперпластичні виступи, компресію мікросудин

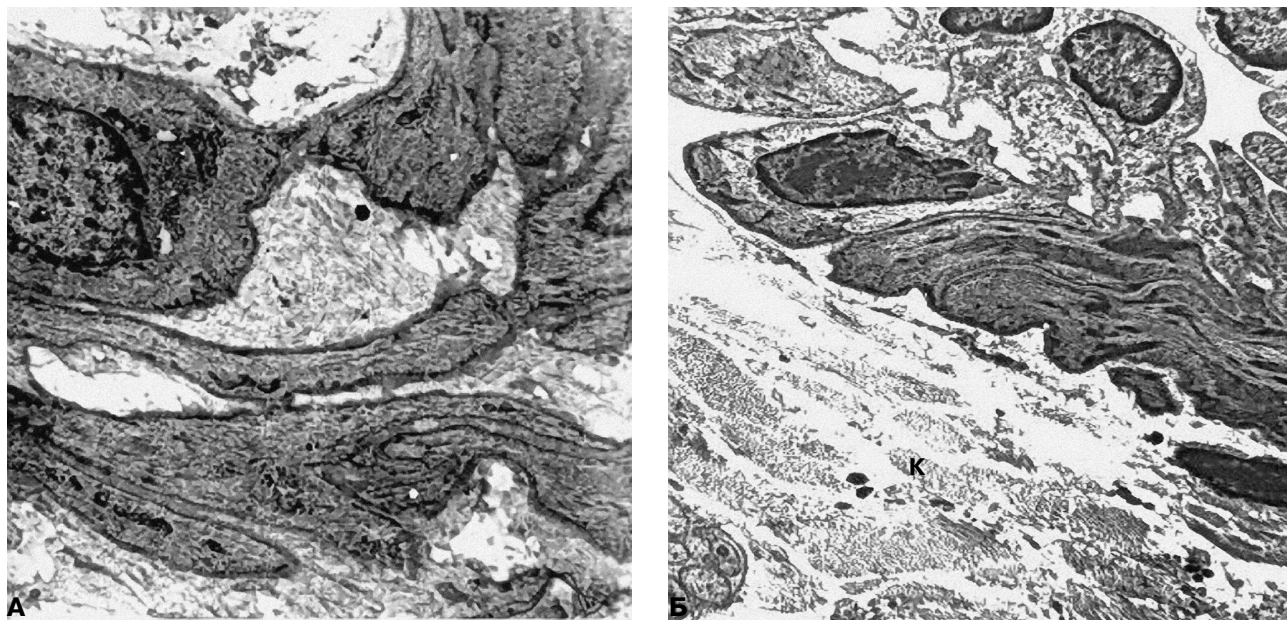


Рис. 1. Інтрамуральний (А) і периваскулярний (Б) склероз (К – колаген) з деформацією ендотеліального моношару і модифікацією еластичної мембрани інтраміокардіальних артерій. $\times 4000$.

при інтерстиціальному набряку, прогресивному кардіосклерозі та пошкодженнях кардіоміоцитів (КМЦ) (рис. 2).

Зумовлена цим редукція трофічного сегмента МГЦР, що визначає її патогенетично важливу роль як облігатного фактора прогресивного зниження коронарного резерву при цій патології, порушує одну з основних умов адекватного гемотканинного балансу і транспортно-трофічного забезпечення функції КМЦ, що зазвичай здійснюється одночасно артеріальними і венозними ділянками капілярів, еволюційно закладене в архітектоніку МГЦР міокарда.

Безпосередні причини обмеження прохідності кровонесних капілярів міокарда можуть бути розподілені на ті, що, швидко утворюючись і ліквідуючись, є більш доступними для корекції (наприклад, реологічні зрушення, набряк ендотеліальних клітин, деформація їх люмінальної поверхні мікрворсинками і збільшеними маргінальними складками, компресія набряковою рідиною або пошкодженими КМЦ), та на такі, що, поступово формуючись, мають стабільніший характер, а саме, стійка обтурація мікрсудин гіперпластичними виступами або їх здавлення новоутвореною сполучною тканиною [2].

Зміни мікрогемодинаміки тісно пов'язані з перебудовою гістогематичного бар'єра (ГГБ), що поглиблює циркуляторну гіпоксію. При цьому

відповідні морфофункціональні зрушення ендотеліального моношару відбуваються різноспрямовано: разом зі зниженням активності мікропіноцитозу, утворенням трансендотеліальних каналців з мікропіноцитозних везикул (МПВ), ущільненням одних міжендотеліальних контактів спостерігається підвищення прохідності поруч розташованих міжендотеліальних щілин, сегментарне стоншення ендотеліоцитів, їх фенестрація, а інколи руйнування і десквамація з виникненням локусів витоку. В результаті дискоординується співвідношення між активним і пасивним трансендотеліальним транспортом речовин (рис. 3).

Порушення тканинної гемоперфузії та проникності ГГБ як облігатна, відносно автономна, патогенетично значуща ланка захворювання супроводжуються неселективною трансудацією плазми крові в інтерстицій міокарда, що сприяє накопиченню у внутрішньотканинному середовищі продуктів дисметаболізму і дезінтеграції КМЦ. Суттєвим фактором «засмічування» інтерстицію і дезорганізації інтермедіарного обміну також є патологічна перебудова органного лімфатичного русла, що, обмежуючи відтік лімфи, сприяє ретенції грубодисперсних речовин. Накопичення атипичних субстанцій змінює біохімічні, біофізичні властивості й трофічну роль основної аморфної речовини сполучної тканини,

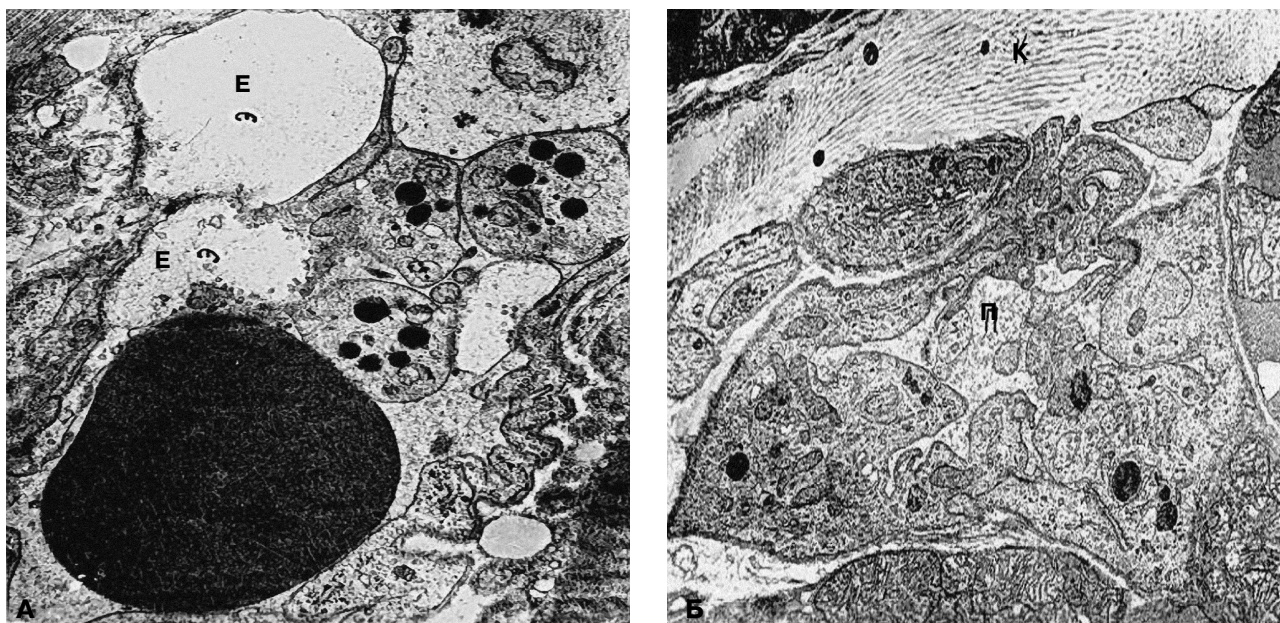


Рис. 2. Блокування просвіту кровонесних капілярів міокарда: А – набряклими ендотеліоцитами (Е) й агрегованими форменими елементами крові; Б – гіперпластичними виступами ендотеліоцитів (П – просвіт мікрсудини) і новоутвореним колагеном (К) у перикапілярній зоні. $\times 11\ 000$.

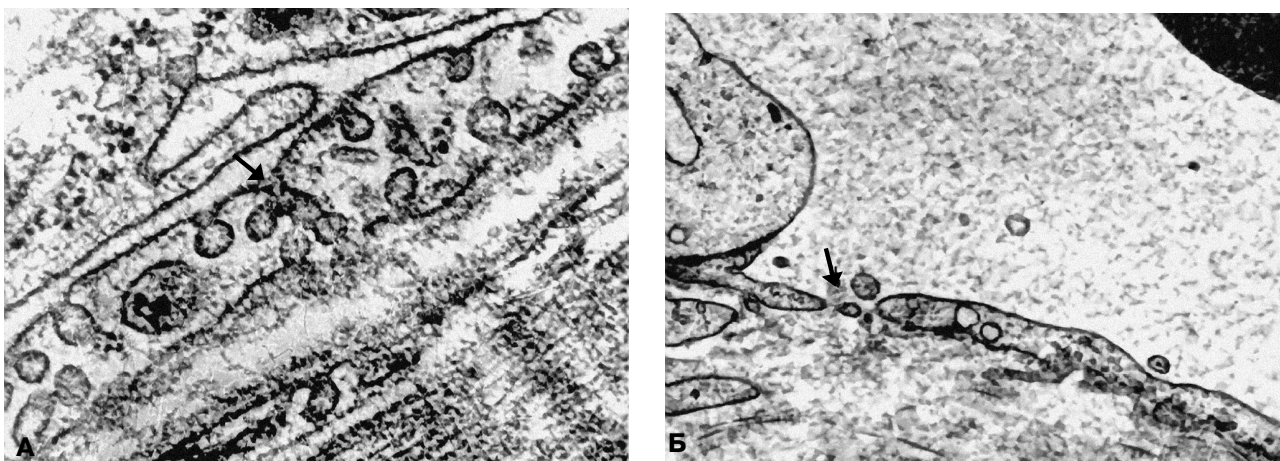


Рис. 3. Підвищення неселективної проникності стінки кровоносних капілярів міокарда: А – трансендотеліальний каналець з МПВ; Б – фенестроподібне стоншення ендотеліоцита (стрілки). $\times 40\ 000$.

що становить основу зриву авторегуляторних механізмів підтримки гомеостазу інтерстицію міокарда (рис. 4).

Патогенетично важливим результатом цих змін є формування додаткового бар'єра на шляху «кров – КМЦ» унаслідок просторового відокремлення клітин і капілярів, зумовленого інтерстиціальним набряком, дифузним і дрібновогнищевим кардіосклерозом з формуванням навколосудинних муфт фібробластами. Все це суттєво погіршує трофічне забезпечення КМЦ і звільнення інтерстицію від надлишку рідини та метаболічних шлаків, потенціюючи патологічний вплив циркуляторної гіпоксії (рис. 5).

Разом із циркуляторною гіпоксією і компенсаторною гіперфункцією КМЦ важливою ланкою патогенезу ішемічної перебудови міокарда є гормонально залежні зміни всіх тканинних структур міокарда, що тісно поєднується з підключенням імунзапального компонента. Цьому сприяє висока чутливість до ішемії симпатичної іннервації міокарда. «Девезикуляція» її терміналей через зниження здатності до відтворення, катаболізму і реінкорпорування звільнених ними катехоламінів різко підвищує їх локальну концентрацію в інтерстиції, сприяючи рецепторопосередкованому перевантаженню КМЦ позаклітинним кальцієм з альтеративними змінами різної глибини.

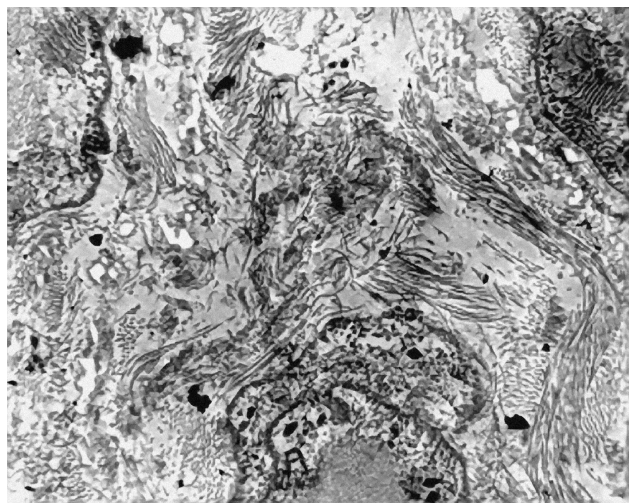


Рис. 4. Накопичення в набряковій рідині аморфно-фібрилярних субстанцій і хаотично орієнтованих колагенових фібрил. Кардіобіопсія. $\times 15\ 000$.

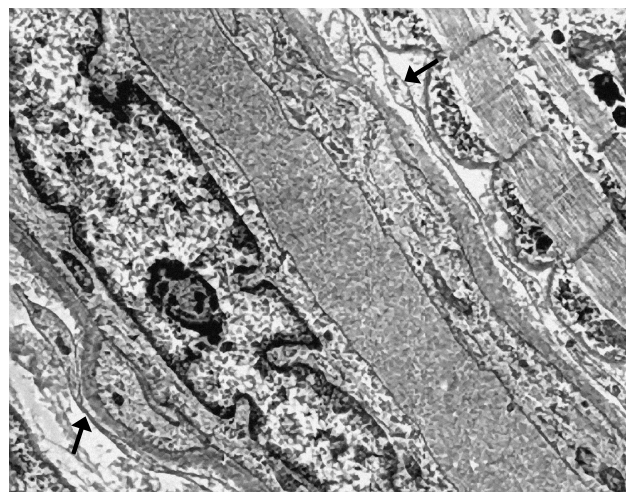


Рис. 5. Стрічкоподібні відростки фібробластів (стрілки) у периваскулярній зоні, між кровоносною судиною і КМЦ. $\times 6500$.



Рис. 6. Девезикульована нервова терміналь при явищах інтерстиційного набряку і кардіосклерозу. $\times 10\ 000$.

Пошкодження нервових елементів або їх відокремлення через кардіосклероз призводять до мікровогнищевої «десимпатизації» (рис. 6). Таким чином, мозаїчність адаптаційних і патологічних змін міокарда разом з мікроциркуляторними порушеннями визначається станом нейрогуморальних механізмів регуляції його функцій.

Залучені в патологічний процес симпатoadrenalова та ренін-ангіотензин-альдостеронова (РААС) системи мають взаємостимулювальний вплив, а РААС впливає і на всі клітинні елементи тканинного мікрорайону, які секретують численні біологічно активні фактори, які перехресно взаємодіють, і медіатори запалення зокрема. Це порушує природні для серцевого м'яза «стромально-паренхіматозні» співвідношення, поєднуючись зі змінами, що обмежують контрактильну функцію міокарда, набуваючи рис запального процесу з млявим перебігом, відносної автономності й автокаталітичних властивостей.

Як і морфофункціональна реакція інтракардіального нервового апарату, зміни в системі мікроциркуляції: редукція трофічного відділу МГЦР, порушення проникності ГГБ, процесів ультрациркуляції та гомеостазу внутрішньотканинного середовища в позаішемічній зоні та в гіпокінетичному міокарді якісно схожі, однак при порівняльному аналізі визначаються суттєві якісні особливості в кінцевих результатах цієї перебудови. Незважаючи на стереотипний характер зрушень у МГЦР міокарда при хронічній ІХС, різне поєднання їх зворотних і відносно стабільних варіантів надає цим змінам у зоні коронарної гіперперфузії і поза нею не тільки кількісних відмінностей, а й визначає певні якісні особливості.

Найсуттєвішим є не тільки більш значне зниження капіляризації ішемізованого міокарда, а й дисбаланс у співвідношенні структурно-функціональних варіантів виключення мікросудин із кровотоку. В зоні хронічної ішемізації міокарда помітно переважають їх компресія новоутвореним колагеном та гіперпластичні виступи ендотеліальних клітин, що «стабільно» блокують просвіти кровоносних капілярів, тоді як за її межами більш характерні явища гідропічної дистрофії та лабільного деформування рельєфу ендотеліального моношару. Збільшення відносного об'єму інтерстицію в акінетичній зоні, передусім, обумовлено його фібротизацією, тоді як поза нею більш виражений міжклітинний набряк. Безсистемне подрібнення м'язових фасцикул при склерозуванні інтерстицію на вторинні пучки та окремі волокна, також максимально виражене в басейні стенозованої вінцевої артерії, порушує консолідацію міокарда у функціональний синцитій.

Великовогнищева ішемізація відповідної глибини й експозиції розмежує міокард на якісно різні зони не тільки за скоротливістю, а й за транспортно-трофічним і структурно-метаболічним забезпеченням функції КМЦ, а також за механізмами їх адаптації і пошкодження. Порушення мікроциркуляції поза басейном стенозованої магістральної артерії є фундаментально значущим патогенетичним чинником, який безпосередньо підтримує такі умови функціонування КМЦ, які викликають енергетичний дефіцит, електролітний дисбаланс, оксидантний стрес, дискоординацію секреторно-пластичної функції клітин, стимулюють систему внутрішньоклітинного катаболізму. Складаючись із дистрофічних, деструктивних та компенсаторно-приспосувальних процесів, така перебудова поступово знижує толерантність до фізичного навантаження хворих навіть при значних проміжках між клінічно вираженими епізодами коронарної недостатності.

Головні стимулювальні фактори перебудови КМЦ при хронічній ІХС – неадекватність енергетичного, електролітного та пластичного забезпечення функції – реалізуються на тлі виражених ознак посилення їх секреторної активності. Про це свідчать підвищення активності мікропіноцитозу, гіпертрофія пластинчатого комплексу Гольджі і гранулярного ендоплазматичного ретикулу, спіралевидні та дилатовані секретом, кавернознопоподібні, оточені спеціалізованою

мембраною комплекси якого трапляються по всій території клітини.

Разом із додатковим навантаженням через гіпокінезію більш чи менш значної маси ішемізованого міокарда, дистрофія та дисеміновані мікрофокальні пошкодження КМЦ у його активних регіонах обумовлюють перерозподіл функціонального навантаження у різному ступені зміненними клітинами. При домінуванні компенсаторно-приспосувальних процесів спочатку виникає відносно рівномірне нарощування маси скоротливого апарату клітини та органел, що забезпечують його функціонування. У результаті КМЦ, які перебирають навантаження клітин, пошкоджених при черговому епізоді коронарної недостатності, піддаються адаптаційній гіпертрофії (рис. 7).

В умовах перманентної гіперфункції реалізація принципово важливого компенсаторно-приспосувального механізму КМЦ – збільшення загальної маси міофібрил та органел, які забезпечують їхнє функціонування, – призводить до неадекватності пластичних процесів. У результаті здійснюється перетворення ультраструктури робочих клітин міокарда, що характеризується порушенням об'ємних співвідношень органел зі зниженням їх якісних характеристик. Компенсаторне нарощування маси КМЦ, розширюючи можливість «переміжної» активності й відновлення однойменних субклітинних структур [6], при їх мобілізації в екстремальних ситуаціях різко підвищує потреби клітини в транспортно-трофічному забезпеченні її функції. При цьому трофічні можливості системи мікроциркуляції поступово обмежуються, а інтенсивність обумовлених захворюванням негативних ефектів зростає.

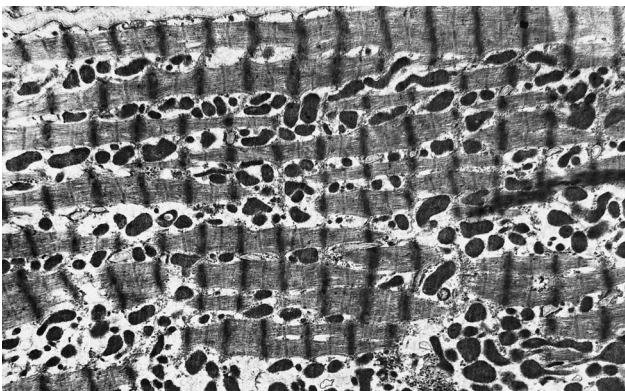


Рис. 7. Адаптаційна гіпертрофія вентрикулярного КМЦ. $\times 4000$.

Таким чином, адаптаційні й патологічні явища, які розвиваються в неішемізованій зоні міокарда, являють собою розтягнутий у часі процес накопичення кількісних та якісних змін ультраструктури й метаболізму КМЦ та інших тканинних структур. Цей процес поряд з перманентною компенсаторною гіперфункцією КМЦ, мікрорегіональними особливостями мікроциркуляції та нейрогуморального фону зумовлюється гуморальнозалежним посиленням і дискоординацією механізмів внутрішньоклітинної регенерації, не спроможних повноцінно компенсувати прискорене зношення структурних компонентів КМЦ, що поєднується з багатофакторними катаболічними впливами.

Загибель КМЦ у позаішемічній, додатково функціонально обтяженій зоні міокарда може бути наслідком пластичної недостатності, яку зазвичай супроводжує активація лізосомного апарату клітини (рис. 8).

Менш поширене незворотне пошкодження внаслідок метаболічного стресу, який передусім уражує компактні скупчення гіпоплазованих мітохондрій, що інколи піддаються масовій мієлінізації. Однак закономірним варіантом загибелі є апоптоз КМЦ, які внаслідок глибокої внутрішньої перебудови втрачають контрактильну спроможність, зберігаючи секреторну функцію, що негативно впливає на суміжні клітини (рис. 9). У зв'язку з цим програмовану смерть таких КМЦ можна розглядати як адаптаційну реакцію тканинного рівня.

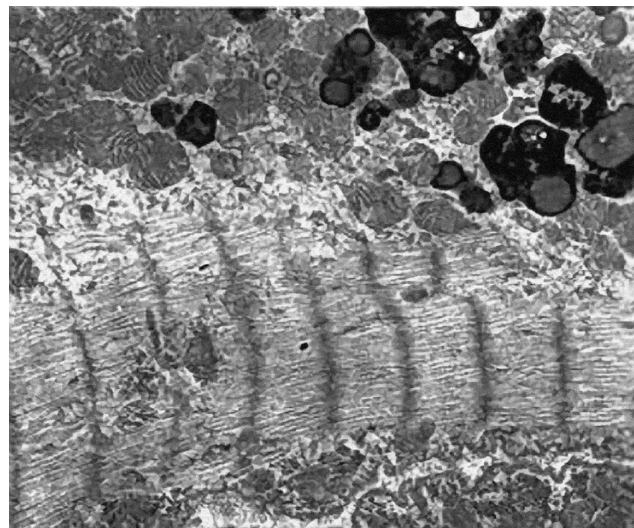


Рис. 8. Скупчення вторинних лізосом серед модифікованих мітохондрій у периферійній зоні КМЦ. $\times 7500$.

Окрім того, в будь-якій фазі змін кожна клітина може піддаватися ішемічній альтерації при черговому рецидиві гострої коронарної недостатності, причому резистентність КМЦ у подібних ситуаціях зворотно пропорційна ступеню перебудови їх ультраструктури.

Якщо в міокарді, що краще перфузується кров'ю, одним із визначальних чинників пошкодження КМЦ є різке зростання компенсаторної гіперфункції КМЦ, у гібернованій ділянці серцевого м'яза – це передусім циркуляторна гіпоксія: неадекватне постачання O_2 та трофічних субстратів лише частково компенсується адаптаційним блокуванням контрактильної функції робочих клітин міокарда, що, однак, не забезпечує повноцінної перфузійно-скоротливої відповідності. Внаслідок цього при гіперфункції КМЦ переважає тенденція до нарощування клітинного об'єму, тоді як гіпоксична акінезія провокує атрофічні зміни.

Основним аспектом перебудови ішемізованого міокарда є мінімізація всіх енерговитратних процесів для пролонгування періоду переживання його робочих клітин у жорстких умовах неадекватного транспортно-трофічного забезпечення функції. Ключовим енергозберігальним ефектом у цій ситуації стає «відключення» контрактильної функції КМЦ з наступними атрофічними змінами скоротливого апарату та реалізацією генетично детермінованої перебудови клітин за «фетальноподібним» типом (рис. 10).

Редукція контрактильних структур КМЦ обмежує потребу клітин в енергетичних фосфатах, що своєю чергою сприяє зниженню їх потре-

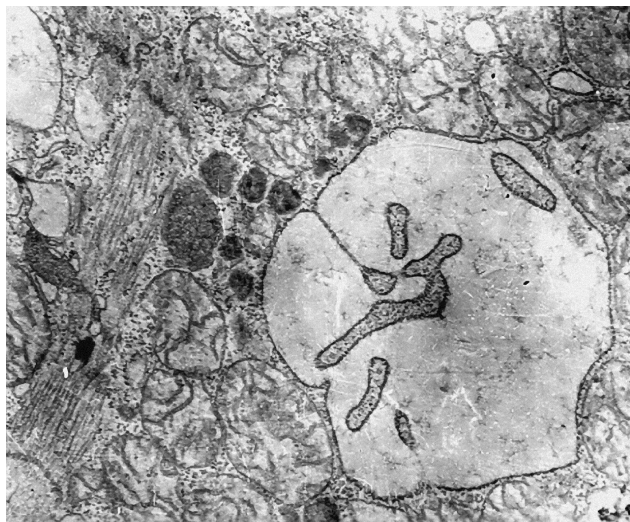


Рис. 9. Гіпертрофія і дилатація елемента гранульованого ендоплазматичного ретикулулу КМЦ. Кардіобіопсія. $\times 29\ 000$.

би в кисні. Механізми формування КМЦ з типом для гібернованого міокарда ультраструктурою неоднозначні. В кожному кардіобіоптаті можливо прослідкувати етапність «дисоціативно-дедиференційованої» перебудови вентрикулярних КМЦ, якій піддаються як попередньо гіпертрофовані, так і атрофічні клітини. В її основі лежать не тільки генетично детерміновані явища, обумовлені стійкими метаболічними зсувами в умовах неадекватного киснево-трофічного забезпечення функції КМЦ, а й прогресивна інволюція, що лише частково компенсується адаптаційними процесами.

У виникненні незворотних змін КМЦ ішемізованого акінетичного міокарда, як і в його позаішемічній зоні, беруть участь різноманітні чинники і механізми, такі як обумовлені циркуляторною гіпоксією та енергодефіцитом оксидантний стрес, активація катаболічної і дискоординація сигнал-трансдукторної систем клітини, яка стимулюється авто- і паракринними факторами, явища автофагії. Проте закономірним є футлярний міоцитолізис, обумовлений некомпенсованою пластичною недостатністю – нездатністю регенераторних механізмів зупинити «танення» міофібрил і деструкцію інших органел навіть при блокуванні найбільш енергомісткої контрактильної функції міокарда. Це, однак, не виключає програмовану клітинну смерть та інші варіанти альтерації КМЦ, ймовірність котрих зростає у міру прогресування центральних і периферійних факторів обмеження коронарного резерву, а також дискоординації загальних і місцевих нейрогуморальних механізмів регуляції функцій та підтримки гомеоморфозу всіх компонентів тканини.

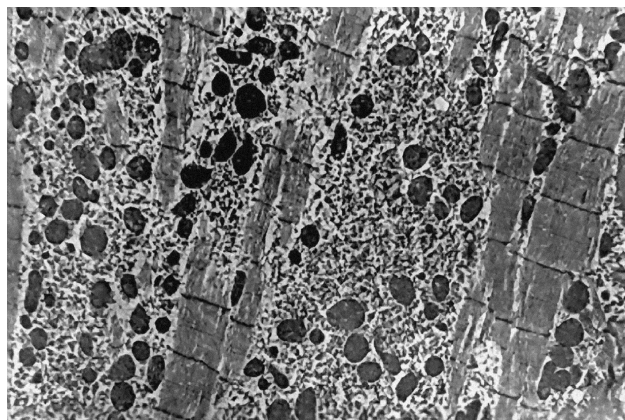


Рис. 10. Вентрикулярний КМЦ з гібернованової зони лівого шлуночка: атрофічні зміни міофібрил, заповнення аксіальної зони глікогеном і модифікованими органелами. $\times 3500$.

Представлені дані свідчать про те, що відновлення контрактильної функції гібернованого міокарда можливе лише після «реставрації» редукованого контрактильного апарата КМЦ, систем енергетичного забезпечення їх функції, електролітного обміну та гомеостазу внутрішньоклітинного середовища. Необхідною умовою також є поступова ліквідація факторів довготривалого обмеження нутритивного кровотоку: різниця кількості «відкритих» кровоносних капілярів, що перфузуються цільною кров'ю в міокарді, який працює, і гіпокінетичному, наближується до кількості мікросудин, obtурованих гіперпластичними виступами, відстрочена ліквідація яких цілком здатна пролонгувати відновлювальні процеси при реваскуляризації серцевого м'яза.

Висновки

1. Порушення мікроциркуляції в міокарді ініціюються і підтримуються тими ж агентами, що й атеросклеротичне ураження вінцевих артерій. Тобто, об'єктом патологічного впливу метаболічних і нейрогуморальних факторів, що призводять до розвитку ішемічної хвороби серця, є вся судинна система серця, а не якась окрема ділянка органного судинного русла. Однак ці зміни досить часто розвиваються нерівномірно. При ураженні магістральних артерій серця формуються передумови до інфаркту міокарда, тоді як ураження інтрамуральних відділів судинної системи серця, насамперед, призводять до виникнення кардіального синдрому Х. Мікроциркуляторні порушення, не маючи деструктивної сили гострого «коронарного кризу», через свою постійну присутність прогресивно знижують коронарний резерв і стимулюють дифузний кардіосклероз, неухильно готуючи перетворення альтерації окремих кардіоцитів у декомпенсацію цілого органа.

2. Ангіогенний компонент патогенезу хронічної ішемічної хвороби серця може бути визначений як «недостатність транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда».

3. Морфофункціональна перебудова міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця відбувається за участю взаємопов'язаних транспортно-трофічного, нейрогуморального та імунзапального факторів.

4. До явищ, які при хронічній ішемічній хворобі серця обумовлюють прогресування кардіосклерозу, належить дезорганізація інтермедіарного обміну. Фібротизація міокарда відбувається за складними механізмами, що стимулюються як

циркуляторною гіпоксією, так і гуморальними факторами загального і місцевого походження.

5. За умов хронічного перебігу ішемічної хвороби серця ключовим чинником перебудови міокарда є дефіцит енергетичного забезпечення його функції.

6. Внаслідок комплексного характеру недостатності транспортно-трофічного забезпечення функції міокарда при хронічній ішемічній хворобі серця ліквідація першого бар'єра для органного кровотоку шляхом аортокоронарного шунтування або стентування субепікардіальної артерії, зрештою, трансформує ситуацію в «кардіальний синдром Х». Безумовний тактичний успіх інвазивних методів, що запобігають виникненню стенокардії та інфаркту міокарда, не знімає стратегічно важливої необхідності обмеження патологічних впливів метаболічних і нейрогуморальних факторів, що ініціюють та стимулюють неухильне прогресування ішемічної кардіоміопатії. При цьому домінування в гібернованому міокарді важкозворотних варіантів блокування кровоносних капілярів може бути однією із суттєвих причин відтермінованого відновлення його контрактильної функції після реваскуляризації.

Література

1. Вермель А.Е. Кардиологический синдром Х // Клиническая медицина. – 2006. – № 6. – С. 5–9.
2. Гавриш О.С., Дорофеева С.И., Кричевич В.А. Региональные особенности микрогемодинамики русла миокарда при хронической ишемической болезни сердца // Укр. кардіол. журн. – 2014. – № 1. – С. 23–30.
3. Гайер Г. Электронная гистохимия. — М.: Мир, 1974. – 488 с.
4. Карупу В.Я. Электронная микроскопия. – К.: Вища школа, 1984. – 208 с.
5. Колесниченко М.Г., Колесниченко С.А., Болдуева Д.В. и др. Критерии диагностики и распространенность кардиального синдрома Х по данным трех стационаров Санкт-Петербурга // Cardio Соматика. – 2012. – № 3. – С. 5–11.
6. Крыжановский Г.Н. Биоритмы и закон структурно-функциональной временной дискретности биологических процессов // Биологические ритмы в механизмах компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1973. – С. 20–34.
7. Теплакова И.Л., Фадеев М.В. Возможный механизм внезапной сердечной смерти при микрососудистом поражении коронарных артерий по данным аутопсии // Вестник аритмологии. – 2007. – № 47. – С. 64–67.
8. Gulati M., Rhonda M., Pharm D. et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease // Arch. Intern. Med. – 2009. – N 169 (9). – P. 843–850.
9. Ferrara L., Tagliamonte E., Cice G. et al. Syndrome X and microvascular angina // Minerva Cardioangiol. – 1998. – N 46 (6). – P. 181–193.
10. Kaski J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management // Am. J. Cardiovasc. Drugs. – 2004. – N 4 (3). – P. 179–194.
11. Kidawa M., Krzeminska-Pakula M., Peruga J.Z. et al. Cardiological syndrome X. Non-invasive assessment of endothelial function and arterial compliance // Kardiologia Pol. – 2003. – N 59 (11). – P. 385–396.
12. Zechmeister A. A new selective ultrahistochemical method for the demonstration of calcium using N,N'-naphtholylhydroxylamine // Histochemistry. – 1978. – N 2. – P. 229–239.

Надійшла 16.05.2014 р.

Морфологические особенности ишемизированной и внешнеишемической зон миокарда у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца

А.С. Гавриш, В.А. Кричкевич

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

Цель работы – выявить особенности адаптационных и патологических изменений миокарда в зоне его хронической ишемизации и вне ее у больных с хронической ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Использованы интраоперационные кардиобиоптаты, полученные у 40 больных в возрасте 45–55 лет с ангиографически установленным стенозом проксимального отдела передней межжелудочковой ветви левой венечной артерии. Полутонкие срезы из образцов ткани, заключенных в эпоксидные смолы, исследовали с помощью трансмиссивной электронной микроскопии, выполняли электронногистохимические тесты на сукцинатдегидрогеназу, АТФазу, Ca^{2+} и гликозаминогликаны, проводили морфометрию.

Результаты. Установлен общий характер и региональные особенности изменений ишемизированной и внешнеишемической зон миокарда, которые иницируются патогенетически разными факторами, доминирующими в его активно работающих и гибернированных участках, определены типичные варианты гибели вентрикулярных кардиомиоцитов из неодинаково кровоснабжаемых регионов больного сердца.

Выводы. Морфофункциональные изменения миокарда при хронической ИБС определяются взаимосвязанными воздействиями транспортно-трофических, нейрогуморальных и иммуновоспалительных факторов. Перестройка сократительного миокарда в бассейне стенозированного магистрального сосуда и вне его реализуется посредством принципиально разных механизмов.

Ключевые слова: хроническая ишемическая болезнь сердца, миокард, морфология.

Morphology of the myocardium in and outside of ischemic zone in patients with chronic ischemic heart disease

O.S. Gavrysh, V.A. Krichkevych

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

The aim – to define features of adaptation and pathological changes of myocardium in ischemia and out of ischemia zones in patients with chronic coronary heart disease.

Material and methods. The clinical material of intraoperative myocardial biopsies in patients with chronic ischemic heart disease received in and out of ischemia zones was studied. The semi thin samples of tissue were placed in epoxide resins and painted with toluidine blue. Transmissive electron microscopy, histochemical tests with succinate dehydrogenase, ATPase, Ca^{2+} and glycosaminoglycans, morphometric studies were performed.

Results. Common general and special regional features of adaptation and pathological changes in the ischemia zone were established. These changes are initiated by different factors which are dominant in the actively working and hibernation areas. The typical variants of cardiomyocyte death in areas with differing blood supply were determined.

Conclusions. The morphological and functional changes of myocardium in chronic coronary heart disease are associated with transport, trophic, neurohumoral, immunology and inflammation factors. Alterations of the contractile myocardium in the ischemic and non-ischemic areas have fundamentally different mechanisms.

Key words: chronic coronary heart disease, myocardium, morphology.

УДК 616.12-008.331.1+616.8-009.832]:616.13

Оцінка порушень пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну

Н.А. Крушинська, Ю.М. Сіренко

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром обструктивного апное сну, артеріальна гіпертензія, швидкість поширення пульсової хвилі, центральний аортальний тиск, гіпертрофія лівого шлуночка, денна сонливість

Синдром обструктивного апное сну (СОАС) – стан, що характеризується наявністю хропіння, періодичним спадінням верхніх дихальних шляхів на рівні глотки і припиненням легеневої вентиляції при збережених дихальних зусиллях, зниженні рівня кисню крові, значною фрагментацією сну і надлишковою денною сонливістю.

Поширеність СОАС становить щонайменше 2–4 % дорослого населення [36]. За іншими даними, близько 24 % чоловіків віком 30–60 років та 9 % дорослих жінок страждають на СОАС, і більшість цих пацієнтів також мають метаболічний синдром [17]. Загалом у чоловіків ризик розвитку СОАС вищий, ніж у жінок, а ризик розвитку СОАС у жінок після настання менопаузи в 4 рази більший, ніж до неї [37]. При частоті епізодів апное 20 та більше за годину різко підвищується ризик смерті, найбільше в осіб віком понад 50 років. 71 % смертельних випадків таких пацієнтів спричинені серцево-судинними подіями [31].

В осіб із серцево-судинними захворюваннями поширеність СОАС ще вища, досягає 40–60 % у хворих із системною артеріальною гіпертензією (АГ) [17, 21]. У пацієнтів із рефрактерною до лікування АГ вірогідність СОАС зростає до 83 % [19]. У зв'язку з цим Об'єднаний національний комітет США з профілактики, діагностики, оцінки та лікування підвищеного артеріально-

го тиску ще у 2003 р. на перше місце серед усіх причин вторинних АГ виніс апное під час сну [3].

Епізоди апное супроводжуються інтермітивною гіпоксією, гіперкапнією і адренергічною активацією, що призводить до підвищення артеріального тиску (АТ). Повторні епізоди порушення дихання уві сні впродовж тривалого часу спричинюють стійке підвищення АТ, формування резистентної АГ. Специфічна ознака АГ, асоційованої із СОАС, – діастолічна гіпертензія, особливо в денний час [2], та відсутність нічного зниження АТ або його підвищення вночі (добовий профіль типу non-dipper).

За результатами дослідження P. Lanfranchi та співавторів, у пацієнтів із СОАС без діагностованого серцево-судинного захворювання виявлено незначні, але специфічні зміни в регуляції судинного тонуусу на рівні нервових, гуморальних механізмів та змін функції ендотелію судин. Ці порушення з часом можуть спричинити значні функціональні й структурні зміни судин, зокрема з розвитком АГ. При цьому ефективне лікування СОАС допомагає знизити рівень АТ у хворих на АГ [13].

СОАС можна діагностувати за допомогою одного з двох методів – лабораторної полісомнографії та дослідження з використанням портативних моніторів. Діагноз СОАС та його тяжкість встановлюють за частотою обструктивних подій, яка позначається як сумарний індекс апное та гіпноное (arpea and hyporpea index,

AHI) або індекс респіраторних розладів (respiratory disturbance index, RDI), де AHI – кількість апное та гіпопное за годину за час вимірювання дихального потоку, вільний від артефактів; RDI – кількість апное та гіпопное за годину за час вимірювання сатурації, вільний від артефактів. Діагнози СОАС підтверджують при кількості обструктивних подій (апное, гіпопное та пробудження, зумовлені респіраторними подіями) більше ніж 15 подій за 1 год або більше ніж 5 за 1 год у пацієнтів, які мають скарги на нічні пробудження; денну сонливість, сон, який не освіжає, втому, безсоння, порушення дихання, які призводять до пробудження, ядуху, гучне хрипіння, переривання дихання під час сну, що описуються пацієнтом або родичами. Тяжкість СОАС визначається як легка при $RDI \geq 5$ та < 15 , середня – при $RDI \geq 15$ та ≤ 30 і тяжка – при $RDI > 30$ за 1 год. Термін RDI має різне визначення при застосуванні щодо портативних моніторів та лабораторної полісомнографії. RDI портативних моніторів визначають як кількість епізодів апное та гіпопное за загальний час запису, що точніше, ніж загальний час сну [5, 6].

Отримано дані про причинний зв'язок між надлишковою масою тіла/ожирінням, АГ, цукровим діабетом 2-го типу, серцево-судинним ризиком та СОАС, причому відносний ризик смерті від усіх причин у пацієнтів із СОАС в 1,5 рази вищий порівняно з пацієнтами без СОАС [28]. Одним із можливих механізмів цього при СОАС є підвищення артеріальної жорсткості [10, 18].

Визначення швидкості поширення пульсової хвилі (ШППХ) на ділянці між сонною та стегною артеріями – золотий стандарт для вимірювання жорсткості аорти [16]. Порогове значення цього показника визначене до 10 м/с [29, 38]. Встановлено, що жорсткість аорти має незалежне прогностичне значення для фатальних і нефатальних серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ [15, 30].

Індекс аугментації (Aix) відображає поєднання впливу ШППХ великих артерій, периферійного відбиття пульсової хвилі та судинної функції [9, 25, 26, 33]. Низкою досліджень доведено, що Aix є незалежним предиктором несприятливих серцевих подій [20, 32].

На теперішній час проведено велику кількість досліджень з вивчення поширення СОАС у популяції. Але вплив СОАС на стан судин вивчено недостатньо, особливо у хворих на АГ.

Мета роботи – оцінити пружно-еластичні властивості артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та синдромом обструктивного апное сну.

Матеріал і методи

Обстежено пацієнтів віком 20–80 років з діагностованою АГ I–III ступеня, у яких була підозра на наявність СОАС, а саме: ожиріння, скарги на хрипіння, денну сонливість, вказівки родичів на епізоди зупинок дихання уві сні, а також хворих на АГ без СОАС.

Критерії вилучення: вік понад 80 років; симптоматична АГ; синдром нічного апное центрального характеру; патологія верхніх дихальних шляхів; хронічна серцева недостатність IIA стадії і вище; гостре порушення мозкового кровообігу або інфаркт міокарда, перенесені менше ніж 3 міс тому; декомпенсований цукровий діабет; постійна або персистентна фібриляція передсердь; швидкість клубочкової фільтрації < 30 мл/хв; психічні розлади, залежності.

Усього обстежено 106 пацієнтів: 23 (21,7 %) жінок і 83 (78,3 %) чоловіків віком у середньому $(50,94 \pm 2,56)$ року. Середній АТ – $(153,68 \pm 5,87) / (95,70 \pm 3,37)$ мм рт. ст.

Хворих розділили на дві групи: основну ($n=82$) – пацієнти з АГ та СОАС і контрольну ($n=24$) – хворі на АГ без порушень дихання під час сну ($AHI < 5$ за 1 год). Пацієнти основної і контрольної груп були порівнянними за віком, зростом, індексом маси тіла (ІМТ), показниками офісного та середньодобового систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ (табл. 1).

СОАС діагностували за допомогою приладу Somnocheck micro (Weinmann, Німеччина) з використанням індексів AHI та RDI. Автоматично розраховували індекси центральних та обструктивних респіраторних подій.

Дослідження пружно-еластичних властивостей артерій здійснювали методом апланатичної тонометрії за допомогою приладу SphygmoCor (AtCor, Medical Pty Ltd., Австралія), з'єднаного з персональним комп'ютером. Дослідження проводили за рекомендованою методикою з розрахунком ШППХ артеріями еластичного (ШППХе) і м'язового (ШППХм) типу та Aix. Для уникнення похибок показники вимірювали мінімум двічі. При різниці між даними більше 10 % виконували третє вимірювання.

Таблиця 1
Характеристика пацієнтів, залучених у дослідження

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	контрольний (n=24)	основний (n=82)
Вік, роки	45,46±2,90	52,55±2,09
Зріст, м	1,75±0,02	1,74±0,02
Маса тіла, кг	96,17±3,18	105,67±4,56
ІМТ, кг/м ²	31,29±0,98	34,51±1,50
Офісний САТ, мм рт. ст.	151,79±7,23	154,04±4,91
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	95,46±4,08	92,33±3,03
Добовий САТ, мм рт. ст.	135,08±3,05	140,68±3,91
Добовий ДАТ, мм рт. ст.	80,81±2,33	83,45±2,64

Пацієнтам проводили ехокардіографічне дослідження за допомогою ультразвукового діагностичного апарата Imagic Agile (Kontron Medical, Франція). Ультразвукове дослідження серця виконували в М- та В-режимах за стандартним протоколом. Визначали розмір лівого передсердя, кінцеводіастолічний (КДР) та кінцевосистолічний (КСР) розміри лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду ЛШ, товщину задньої стінки (ТЗС) ЛШ; товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП). Масу міокарда ЛШ (ММЛШ) розраховували за формулою Американського товариства ехокардіографії [14]:

$$ММЛШ = 0,8 (1,04 [(КДР + ТЗС + ТМШП)^3 - (КДР)^3]) + 0,6.$$

Індекс ММЛШ (ІММЛШ) вираховували за формулою:

$$ІММЛШ = ММЛШ / \text{площа поверхні тіла}.$$

Гіпертрофію ЛШ діагностували за такими ехокардіографічними критеріями:

$$\begin{aligned} &ІММЛШ \text{ для чоловіків} > 115 \text{ г/м}^2, \\ &\text{для жінок} > 95 \text{ г/м}^2 [38]. \end{aligned}$$

Денну сонливість визначали методом опитування за шкалою Epworth Sleepiness Scale і оцінювали залежно від відповідей за балами: 0 – ніколи не засну; 1 – низька ймовірність заснути; 2 – середня ймовірність заснути; 3 – висока ймовірність заснути. Ймовірність наявності СОАС залежно від результатів тестування пацієнтів за цією шкалою оцінювали таким чином: відсутність СОАС – (8,0±3,5) бала; СОАС легкого ступеня тяжкості – (11,0±4,2) бала; СОАС середнього ступеня тяжкості – (13,0±4,7) бала; СОАС важкого ступеня – (16,2±3,3) бала [1].

Статистичну обробку даних проводили у програмі SPSS. Дані представлено у вигляді M±m. Різницю показників вважали достовірною при P<0,05.

Таблиця 2
Результати обстеження пацієнтів з АГ залежно від наявності СОАС

Показник	Величина показника (M±m) у групах	
	контрольний (n=24)	основний (n=82)
АНІ	3,28±0,29	33,76±5,77***
Оцінка за шкалою ESS, бали	7,46±0,85	8,98±1,10
ІММЛШ, г/м ²	129,40±8,49	144,84±8,74
ШППХм, м/с	8,88±0,41	9,14±0,42
ШППХе, м/с.	10,18±0,44	11,94±0,58**
Aix, %	14,86±2,61	17,46±2,02
ЦАТ, мм рт. ст.	127,04±2,50	134,59±2,63*

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи: * P<0,05; ** P<0,02; *** P<0,0001.

Результати та їх обговорення

У хворих основної групи порівняно з групою контролю виявлено достовірне підвищення ШППХе на 1,76 м/с (P<0,02) та центрального аортального тиску (ЦАТ) на 7,55 мм рт. ст. (P<0,05), а також тенденцію до підвищення Aix (на 2,6 %) та ІММЛШ (на 15,44 г/м²) (табл. 2).

Для подальшого аналізу хворих основної групи розділили на три підгрупи залежно від тяжкості СОАС: 1-ша (n=27) – із СОАС легкого ступеня (АНІ 5–15); 2-га (n=22) – із СОАС середнього ступеня (АНІ 15–30); 3-тя (n=33) – із СОАС важкого ступеня (АНІ понад 30).

Встановлено, що хворі на АГ із СОАС важкого ступеня мають достовірно вищий рівень денної сонливості порівняно з пацієнтами без порушень дихання під час сну (P<0,01), достовірно вищий ІМТ порівняно з групою контролю (P<0,01) та СОАС легкого ступеня (P<0,05; табл. 3). Хворі на АГ із СОАС середнього ступеня тяжкості мають достовірно вищий рівень ЦАТ порівняно з таким в осіб із СОАС легкого ступеня (P<0,02) та групою контролю (P<0,05) при достовірно вищих добових показниках САТ (P<0,01) і ДАТ (P<0,05) у хворих із СОАС важкого ступеня.

У дослідженні A. Noda та співавторів [22] показано, що пацієнти із СОАС мають вищі показники аугментаційного тиску та Aix порівняно з пацієнтами без СОАС. Ці дані підтверджуються результатами нашого дослідження, в якому виявлено тенденцію до підвищення Aix у хворих із АГ та СОАС. Показано, що індекс аугментації, визначений за допомогою Sphygmo-

Таблиця 3
Результати обстеження пацієнтів з АГ залежно від ступеня тяжкості СОАС

Показник	Величина показника (M±m) у пацієнтів із СОАС		
	легкого ступеня (n=27)	середнього ступеня (n=22)	тяжкого ступеня (n=33)
Середній вік, роки	52,59±2,09	55,36±1,95	49,82±2,02
ІМТ, кг/м ²	31,95±1,19	33,87±1,19	36,94±1,67*
АНІ	9,38±0,67	21,58±1,12***	61,58±5,01***°
ІММЛШ, г/м ²	144,31±6,50	146,98±8,54	142,55±11,07
Оцінка за шкалою ESS, бали	5,59±0,63	8,64±0,86***	12,24±1,25***°
ШППХе, м/с	11,80±0,32	12,72±0,72	11,35±0,53
ШППХм, м/с	8,78±0,31	9,10±0,43	9,32±0,37
Aix, %	17,44±2,30	18,91±1,54	16,60±2,03
ЦАТ, мм рт. ст.	130,30±2,21	138,82±2,18**	133,88±3,83

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів із СОАС легкого ступеня: * P<0,05, ** P<0,02, *** P<0,0001; в пацієнтів із СОАС середнього ступеня: ° P<0,05, °° P<0,0001.

Cor, корелює з віком [11], зростом [27], частотою скорочень серця [8], САТ і ДАТ [12], середнім АТ [34], пульсовим тиском [35], а також масою тіла та статтю [23]. Але в дослідження A. Noda та співавторів залучали пацієнтів без анамнезу АГ, у результаті виявлено достовірно вищі показники офісного САТ, ДАТ та ЦАТ. У нашому дослідженні встановлено підвищення показників Aix та ЦАТ у хворих на СОАС при порівнюваних рівнях офісних САТ і ДАТ.

У дослідженні E. Claudia та співавторів [4] при обстеженні осіб віком 45–77 років виявлено, що пацієнти із СОАС мали вище середнє значення АНІ, нижче середнє значення нічної сатурації крові киснем та більшу окружність талії, але вони мали подібний ЦАТ, САТ, ДАТ та ШППХ. У цьому дослідженні хворі із СОАС достовірно частіше приймали антигіпертензивну терапію. В нашому дослідженні виявлено достовірно вищі показники ЦАТ та достовірно вищу ШППХе у хворих із АГ та СОАС, при тому, що ШППХе перевищувала нормальні показники як у групі контролю, так і в групі з АГ та СОАС, оскільки в дослідження залучали пацієнтів із АГ.

За результатами дослідження розладів дихання Wiscounsin Sleep Cohort встановлено, що головними чинниками, які сприяють прогресуванню захворювання, є ожиріння, похилий вік та наявність хропіння [37]. Це дослідження показало, що серед осіб із СОАС легкого ступеня (АНІ 5–15) збільшення маси тіла на 10 % в 6 разів підвищує ризик розвитку СОАС середнього або тяжкого ступеня. У нашому дослідженні встановлено, що хворі на СОАС тяжкого ступеня мають достовірно більший ІМТ, що корелює з даними,

наведеними в літературі, але відмінностей за віком не виявлено.

D. Dursunoglu та співавтори [7] обстежили 67 пацієнтів без серцево-судинних захворювань або захворювання легень з діагностованим СОАС легкого, середнього або тяжкого ступеня. Виявлено, що ІММЛШ був вищим у пацієнтів із СОАС середнього та тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами із СОАС легкого ступеня. У наше дослідження залучали хворих на АГ, у результаті виявлено, що пацієнти як із СОАС, так і без СОАС мали підвищені показники ІММЛШ, які вказують на наявність гіпертрофії лівого шлуночка. Але хворі із АГ та СОАС мали вищі величини ІММЛШ, хоча відмінність не досягла статистичної значущості.

Обмеження дослідження: проведено в одному центрі, що певною мірою обмежує рівень достовірності отриманих результатів; діагноз СОАС встановлювали за допомогою портативного приладу, і лише у сумнівних випадках використовували полісомнографію.

Висновки

1. Шкала ESS – ефективний інструмент відбору пацієнтів для проведення сомнологічного обстеження у хворих із синдромом обструктивного апное сну середнього та тяжкого ступеня.

2. Сомнологічне дослідження за допомогою портативного приладу – інформативний та доступний метод скринінгової діагностики порушень дихання уві сні у пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями.

3. Хворі із синдромом обструктивного апное сну тяжкого ступеня мають достовірно вищий індекс маси тіла (на 4,99 кг/м² порівняно з пацієнтами із зазначеним синдромом легкого ступеня та на 5,65 кг/м² порівняно з групою контролю) та рівень денної сонливості (на 6,65 бала порівняно із синдромом обструктивного апное сну легкого ступеня та на 4,78 бала порівняно з групою контролю).

4. Встановлено, що хворі на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну мають достовірно гірші показники жорсткості артерій еластичного типу порівняно з пацієнтами з артеріальною гіпертензією без цього синдрому.

5. Хворі на артеріальну гіпертензію із синдромом обструктивного апное сну мають достовірно вищі рівні центрального аортального тиску (на 7,55 мм рт. ст.) порівняно з групою контролю.

6. Хворі із синдромом обструктивного апное сну середнього ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами із зазначеним синдромом легкого ступеня мають достовірно вищий рівень центрального аортального тиску (на 8,52 мм рт. ст.) при достовірно вищих добових показниках систолічного ($P < 0,01$) і діастолічного ($P < 0,05$) артеріального тиску у хворих із синдромом обструктивного апное сну тяжкого ступеня.

Література

1. Настанова та клінічний протокол надання медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія», затверджений Наказом МОЗ № 384 від 24.05.2012.– К., 2012.– 108 с.
2. Vague J.-P., Hammer L., Levy P. et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients // *J. Hypertension.*– 2005.– Vol. 23.– P. 521–527.
3. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report // *JAMA.*– 2003.– Vol. 289.– P. 2560–2572.
4. Claudia E., Korcarz D.V.M., Adam D.G. et al. The Effects of Sleep-Disordered Breathing on Arterial Stiffness are Modulated by Age // *Sleep.* Aug.– 2010.– Vol. 33 (8).– P. 1081–1085.
5. Clinical Guidelines for the Evaluation, Management and long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults // *J. Clin. Sleep. Med.*– 2010.– Vol. 6.– P. 263–276.
6. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients // *J. Clin. Sleep. Med.*– 2007.– Vol. 3.– P. 737–747.
7. Dursunoglu D., Dursunoglu N., Evrengül H. et al. Impact of obstructive sleep apnoea on left ventricular mass and global function // *Eur. Resp. J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 283–288.
8. Gatzka C.D., Cameron J.D., Dart A.M. et al. Correction of carotid augmentation index for heart rate in elderly essential hypertensives // *Amer. J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 14.– P. 573–577.
9. Hayward C.S., Kraidly M., Webb C.M. et al. Assessment of endothelial function using peripheral waveform analysis: a clinical application // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 40.– P. 521–528.
10. Jones A., Vennelle M., Connell M. et al. Arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome // *Sleep. Med.*– 2013.– Vol. 14.– P. 428–432.
11. Kelly R., Hayward C., Avolio A. et al. Noninvasive determination of age-related changes in the human arterial pulse // *Circulation.*– 1989.– Vol. 80.– P. 1652–1659.
12. Kelly R.P., Millasseau S.C., Ritter J.M. et al. Vasoactive drugs influence aortic augmentation index independently of pulse-wave velocity in healthy men // *Hypertension.*– 2001.– Vol. 37.– P. 1429–1433.
13. Lanfranchi P., Somers V.K. Obstructive sleep apnea and vascular disease // *Respir. Res.*– 2001.– Vol. 2.– P. 315–319.
14. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification // *Eur. J. Echocardiogr.*– 2006.– Vol. 7.– P. 79–108.
15. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar B. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 37.– P. 1236–1241.
16. Laurent S., Cockcroft J., Van Bortel L. et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 2588–2605.
17. Lindberg E., Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. // *Sleep Med Rev.*– 2000.– Vol. 4.– P. 411–433.
18. Litvin A., Sukmarova Z., Elfimova E. et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension // *Vasc. Health Risk Manag.*– 2013.– Vol. 9.– P. 229–235.
19. Logan A.G., Perlikowski S.M., Mente A. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension // *J. Hypertens.*– 2001.– Vol. 19.– P. 2271–2277.
20. London G.M., Blacher J., Pannier B. et al. Arterial wave reflections and survival in end-stage renal failure // *Hypertension.*– 2001.– Vol. 38.– P. 434–438.
21. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E. et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study // *Lancet.*– 2005.– Vol. 365.– P. 1046–1053.
22. Noda A., Nakata S., Fukatsu H. et al. Aortic pressure augmentation as a marker of cardiovascular risk in obstructive sleep apnea syndrome // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (6).– P. 1109–1114.
23. Noor A.J., Azra M., Kathleen B. et al. Assessment of arterial stiffness in hypertension: comparison of oscillometric (Arteriograph), iezoelectronic (Complior) and tonometric (SphygmoCor) techniques // *J. Hypertension.*– 2009.– Vol. 27.– P. 2186–2191.
24. O'Donnell C.P., Ayuse T., King E.D. et al. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal // *J. Appl. Physiol.*– 1996.– Vol. 80.– P. 773–781.
25. O'Rourke MF, Pauca A, Jiang XJ. Pulse wave analysis // *Brit. J. Clin. Pharmacol.*– 2001.– Vol. 51.– P. 507–522.
26. Oliver J.J., Webb D.J. Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2003.– Vol. 23.– P. 554–566.
27. Smulyan H., Marchais S.J., Pannier B. et al. Influence of body height on pulsatile arterial hemodynamic data // *J. Coll. Cardiol.*– 1998.– Vol. 31.– P. 1103–1109.
28. Somers V.K., White D.P., Amin R. et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 52.– P. 686–717.
29. Van Bortel M., Laurent S., Boutouyrie P. et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 445–448.
30. Vlachopoulos C., Aznaouridis K., Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2010.– Vol. 55.– P. 1318–1327.

31. Waller P.C., Bhopal R.S. Is snoring a cause of vascular disease // *Lancet*.– 1989.– Vol. 1.– P. 143–146.
32. Weber T., Auer J., O'Rourke M.F. et al. Increased arterial wave reflections predict severe cardiovascular events in patients undergoing percutaneous coronary interventions // *Eur. Heart J.*– 2005.– Vol. 26.– P. 2657–2663.
33. Wilkinson I.B., Hall I.R., MacCallum H. et al. Pulse-wave analysis: clinical evaluation of a noninvasive, widely applicable method for assessing endothelial function // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2002.– Vol. 22.– P. 147–152.
34. Wilkinson I.B., MacCallum H., Hupperetz P.C. et al. Changes in the derived central pressure waveform and pulse pressure in response to angiotensin II and noradrenaline in man // *J. Physiol.*– 2001.– Vol. 530.– P. 541–550.
35. Wilkinson I.B., Prasad K., Hall I.R. et al. Increased central pulse pressure and augmentation index in subjects with hypercholesterolemia // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2002.– Vol. 39.– P. 1005–1011.
36. Young T., Palta M., Dempsey J. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults // *New Engl. J. Med.*– 1993.– Vol. 328.– P. 1230–1235.
37. Young T., Peppard P.E., Gottlieb D.J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2002.– Vol. 165.– P. 1217–1239.
38. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertension*.– 2013.– N 31.– C. 1281–1357.

Надійшла 17.07.2015 р.

Оценка нарушений упруго-эластических свойств артерий у пациентов с артериальной гипертензией и синдромом обструктивного апноэ сна

Н.А. Крушинская, Ю.Н. Сиренко

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

Цель работы – оценить упруго-эластические свойства артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС).

Материал и методы. В исследование включено 82 больных с АГ и СОАС и 24 пациента с АГ (группа контроля) в возрасте в среднем (50,94±2,56) года.

Результаты. У пациентов с АГ и СОАС по сравнению с больными без СОАС выявлены достоверно большие показатели скорости распространения пульсовой волны по артериям эластического типа (соответственно (11,94±0,58) и (10,18±0,44) м/с, P<0,02) и центрального аортального давления (соответственно (134,59±2,63) и (127,04±2,50) мм рт. ст., P<0,05).

Выводы. Пациенты с АГ и СОАС имеют достоверно худшие показатели эластичности артерий, более высокий уровень центрального аортального давления. Больные с тяжелым СОАС имеют достоверно больший индекс массы тела и уровень дневной сонливости.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, скорость распространения пульсовой волны, центральное аортальное давление, гипертрофия левого желудочка, дневная сонливость.

Changes of arterial compliance and stiffness in patients with arterial hypertension and obstructive sleep apnea syndrome

N.A. Krushynska, Yu.M. Sirenko

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

The aim – to assess arterial compliance and stiffness in patients with arterial hypertension (AH) and obstructive sleep apnea (OSA).

Material and methods. Eighty-two consecutive hypertensive patients with OSA and 24 hypertensive patients without OSA (50.94±2.56) were enrolled in the study. They underwent clinical and ambulatory blood pressure measurements, echocardiography, unattended somnography by dual-channel portable monitor device, applanation tonometry and estimation of daily sleepiness by Epworth Sleepiness Scale. Carotid-femoral (PWVcf) and carotid-radial pulse wave velocity, central aortic pressure (CAP), left ventricular hypertrophy, blood pressure data and level of daily sleepiness were assessed.

Results. In subjects with OSA higher PWVcf (11.94±0.58 m/s vs 10.18±0.44 m/s without OSA, P<0.02) and central aortic pressure (134.59±2.63 vs 127.04±2.50 mm Hg without OSA, P<0.05) were revealed. The levels of daily sleepiness (12.24±1.25 vs 7.46±0.85 without OSA, P<0.01) and body mass index (36.94±1.67 kg/m² in severe OSA vs 31.29±0.98 kg/m² in controls and 31.95±1.19 kg/m² in mild OSA, P<0.01, P<0.05 respectively) were greater in hypertensive patients with severe OSA. Patients with moderate OSA have significantly higher level of CAP compared to mild OSA and controls (138.82±2.18 vs 130.30±2.21 and 127.04±4.50 mm Hg, P<0.02, P<0.005 respectively). It was established that 24-hour SAP (147.47±4.43 mm Hg in severe OSA vs 132.33±3.23 mm Hg in mild OSA, P<0.01) and 24-hour DAP (88.34±2.97 mm Hg in severe OSA vs 80.26±1.64 mm Hg in moderate OSA, P<0.05) in severe OSA were significantly higher.

Conclusions. Significantly worse indices of arterial stiffness, higher degree of central aortic pressure and higher level of BMI and daily sleepiness were revealed in patients with severe OSA.

Key words: obstructive sleep apnea, arterial hypertension, pulse wave velocity, central aortic pressure, left ventricular hypertrophy, daily sleepiness.

УДК: 616.12-008.331.1-053.2-003.96-085

Результати дослідження рівня ендотелійзалежних факторів вазоконстрикції й вазодилатації в дітей з первинною артеріальною гіпертензією

Ю.В. Марушко¹, Т.І. Гавриленко², Т.В. Гищак¹, О.А. Підгайна²¹ Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ² ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска" НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: первинна артеріальна гіпертензія, діти, тромбоксан В₂, 6-кетопростагландин F1α

У формуванні артеріальної гіпертензії (АГ) основну роль відіграє дисбаланс судинозвужувальних і судинорозширювальних субстанцій [10, 12, 13, 15, 17], серед яких велике значення має порушення співвідношення вазоактивних ендотеліальних факторів – тромбоксану і простацикліну [9].

Тромбоксан і простациклін – продукти каскаду арахідонової кислоти, в якому залежно від активності ферментів, що каталізують різні ланки цього каскаду, утворюється або тромбоксан, або простациклін. Баланс між цими двома сполуками сприяє гомеостатичній регуляції нормально-го артеріального тиску (АТ) [11]. Простациклін активує аденілатциклазу, внаслідок чого збільшується вміст циклічного АМФ, який викликає релаксацію судин і перешкоджає активації тромбоцитів [4]. Механізм дії тромбоксану пов'язаний зі збільшенням проникності плазматичної мембрани для іонів Ca²⁺, що обумовлює його вазоконстрикторний ефект [1].

У певних умовах (наприклад, при гострій або хронічній гіпоксії, інших стресових ситуаціях) порушується баланс між вазоконстрикторними та вазодилаторними факторами. В такому разі вазоконстрикція може виникати як за рахунок зниження продукції вазодилаторних факторів, так і за рахунок посиленого синтезу речовин, що мають вазоконстрикторні властивості.

Оскільки кінцевий фізіологічний ефект простацикліну і тромбоксану обумовлений швидше не їх абсолютним вмістом у плазмі, а відносним переважанням того чи іншого, в більшості досліджень розраховують співвідношення їх рівнів.

У клінічній практиці прийнято визначати кількість неактивних метаболітів тромбоксану (тромбоксану В₂) і простацикліну (6-кетопростагландину F1α – 6-keto-PGF1α) у плазмі крові. У дорослих пацієнтів з АГ виявлено підвищення концентрації у плазмі крові тромбоксану В₂ і зменшення 6-keto-PGF1α порівняно з хворими без АГ [6, 8, 16].

Встановлено, що високий рівень простацикліну в дорослих осіб має протекторний ефект щодо розвитку АГ, а в пацієнтів з АГ протекторний ефект знижений [7]. Виявлено негативний кореляційний зв'язок між рівнем 6-keto-PGF1α у плазмі крові й систолічним (САТ), діастолічним (ДАТ) та середнім АТ [16], а також те, що рівень простацикліну (ступінь його зниження) визначає тяжкість АГ [11].

Незважаючи на значну кількість досліджень, проведених у дорослих пацієнтів з АГ, залишається нез'ясованим питання щодо особливостей співвідношення тромбоксану і простацикліну в дітей з первинною АГ (ПАГ) і їх роль у формуванні різних клініко-патогенетичних форм АГ. ПАГ у дітей має особливості, пов'язані з різкими зміна-

Гищак Тетяна Віталіївна, к. мед. н., доцент кафедри 03142, м. Київ, б-р Академіка Вернадського, 53.
E-mail: Tgischak@i.ua

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених і показники ДМАТ

Показник	Величина показника (M±m) у групах					
	1-й (n=21)		2-й (n=21)		3-й (n=19)	
	Хлопці (n=21)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=10)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=9)	Дівчата (n=10)
Вік, роки	14,67±0,34	14,45±0,74	12,60±0,56	13,52±0,49	12,36±0,75	14,22±0,63
САТ, мм рт. ст.	143,55±1,44*#	134,27±1,34 ^o *#	126,60±1,74#	120,49±0,93 ^o #	105,37±2,33	105,40±3,40
ДАТ, мм рт. ст.	75,45±1,60*#	73,64±1,45*#	69,10±1,88#	66,00±0,88#	62,19±1,09	59,40±2,61
ІЧ САТ, %	79,80±3,00*#	74,88±4,22*#	36,40±3,27#	29,21±1,82#	4,60±1,39	5,09±1,76
ІЧ ДАТ, %	31,39±5,20*#	33,31±5,63*#	17,38±3,48#	10,58±1,55	2,54±1,14	5,98±2,61
ДІ САТ, %	2,27±1,24#	6,14±1,63	3,28±2,88#	4,41±1,20#	9,80±0,84	9,86±1,05
ДІ ДАТ, %	7,39±1,96#	14,39±1,84	8,20±3,09	11,36±1,95	16,48±2,85	15,33±3,11

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: ^o – у хлопців цієї ж групи; * – в обстежених 2-ї групи відповідної статі; # – в обстежених 3-ї групи відповідної статі (P<0,05).

ми адаптаційних процесів під час статевого дозрівання, які слід враховувати при оцінюванні показників гомеостазу, зокрема вмісту ендотеліальних факторів вазоконстрикції і вазодилатації.

Мета роботи – дослідити вміст тромбоксану В₂ і 6-кетопростагландину F1α в сироватці крові та їх зв'язок з показниками добового моніторингу артеріального тиску в дітей з первинною артеріальною гіпертензією.

Матеріал і методи

Під спостереженням перебувало 83 дитини віком 9–17 років. Верифікацію діагнозу ПАГ проводили на підставі даних анамнезу, фізикального обстеження, лабораторних і функціональних методів дослідження відповідно до рекомендацій Українського товариства кардіологів [3] і протоколу діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищенням АТ у дітей [2].

Залежно від клініко-патогенетичної форми ПАГ обстежених розподілили на три групи. До 1-ї групи ввійшло 32 дитини зі стабільною ПАГ, до 2-ї – 32 дитини з лабільною ПАГ, до 3-ї (група контролю) – 19 дітей з нормальним АТ.

Добове моніторування АТ (ДМАТ) проводили за допомогою апарата АВМ-04 (Meditech, Угорщина), який активували за стандартним протоколом кожні 15 хв удень (6:00–22:00) і кожні 30 хв уночі (22:00–6:00). У добовому профілі АТ визначали: САТ, ДАТ і середній АТ за добу, день і ніч, їх варіабельність, добовий індекс (ДІ) САТ і ДАТ, індекс часу (ІЧ) гіпертензії за САТ (ІЧ САТ) і ДАТ (ІЧ ДАТ).

Стабільну АГ встановлювали при стійкому підвищенні САТ, а іноді й ДАТ при офісному вимірюванні (3 та більше візитів до лікаря з інтере-

лом 10–14 днів) при перевищенні 95-го перцентилу та ІЧ САТ 50–100 % за результатами ДМАТ. Лабільну АГ встановлювали при нестійких підйомах САТ переважно в денний час. При офісному вимірюванні АТ у таких дітей періодично реєстрували САТ, що перевищував 95-й перцентиль, відповідно до віку, статі і зросту. За результатами ДМАТ ІЧ гіпертензії був у межах 25–50 %.

Вміст тромбоксану В₂ та простагландину (6-keto-PGF1α) в сироватці крові досліджували за допомогою методу імуноферментного аналізу (реагенти виробництва Enzo Life Sciences, Німеччина).

Результати та їх обговорення

У табл. 1 представлено розподіл обстежуваних дітей за віком, статтю і показниками ДМАТ.

Обстежені з ПАГ характеризувалися вищим рівнем тромбоксану В₂ порівняно з дітьми контрольної групи (табл. 2). Середні ж значення рівня 6-keto-PGF1α достовірно не відрізнялися в основних і контрольній групах.

Аналіз залежно від статі показав вищі рівні тромбоксану В₂ у хлопців з АГ порівняно з дівчатами (табл. 3). У дівчат зі стабільною ПАГ рівень тромбоксану В₂ практично не відрізнявся від показників контрольної групи, а у хлопців – перевищував показники контрольної групи майже в 6 разів.

Рівень 6-keto-PGF1α у дівчат зростав у міру стабілізації АГ (див. табл. 3), у хлопців – не змінювався. Відповідно відношення тромбоксану В₂/6-keto-PGF1α у хлопців як зі стабільною, так і з лабільною АГ значно перевищувало показники обстежених контрольної групи, а в дівчат – навпаки, характеризувалося тенденцією до змен-

Таблиця 2

Рівні тромбоксану V_2 та 6-кетопростагландину $F1\alpha$ в сироватці крові у дітей з різними формами ПАГ

Показник	Величина показника ($M\pm m$) у групах		
	1-й (n=21)	2-й (n=21)	3-й (n=19)
Тромбоксан V_2 , нг/мл	18,56±4,53*	16,95±4,07*	4,42±0,62
6-keto-PGF1 α , нг/мл	2,58±0,25	2,69±0,22	2,20±0,20

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими в обстежених 3-ї групи ($P<0,05$).

Таблиця 3

Рівні тромбоксану V_2 , 6-кетопростагландину $F1\alpha$ та їх співвідношення в сироватці крові в дітей з різними формами ПАГ залежно від статі

Показник	Величина показника ($M\pm m$) у групах					
	1-й (n=21)		2-й (n=21)		3-й (n=19)	
	Хлопці (n=21)	Дівчата (n=11)	Хлопці (n=10)	Дівчата (n=22)	Хлопці (n=9)	Дівчата (n=10)
Тромбоксан V_2 , нг/мл	25,05±6,43*	5,57±0,98°	27,26±11,26*	11,06±1,79*	4,10±0,64	4,69±1,11
6-keto-PGF1 α , нг/мл	2,17±0,23	3,41±0,52*°	2,79±0,45	2,63±0,25*	2,52±0,36	1,92±0,17
Тромбоксан V_2 /6-keto-PGF1 α	12,90±3,60*	1,70±0,32°	14,11±5,45*	4,31±0,55	1,66±0,29	2,90±0,82

Примітка. Різниця показників достовірна порівняно з такими: ° – у хлопців цієї ж групи; * – в обстежених 3-ї групи відповідної статі ($P<0,05$).

шення порівняно з контрольною групою за рахунок вищих рівнів 6-keto-PGF1 α . Таким чином, виявлено значну різницю щодо співвідношення ендотеліальних факторів вазоконстрикції і вазодилатації в дітей залежно від статі. У хлопців у міру стабілізації АГ і збільшення рівня тромбоксану V_2 не відбувається належного компенсаторного зростання вмісту 6-keto-PGF1 α , що призводить до вищих показників АТ і більшої частоти виникнення стабільної АГ. У дівчат вазоконстрикторні ендотеліальні фактори задіяні в патогенезі АГ меншою мірою, а підвищення АТ супроводжується підвищенням рівня факторів вазодилатації (простацикліну), що запобігає прогресуванню ендотеліальної дисфункції при ПАГ у дівчат. Виявлені нами закономірності подібні до результатів, отриманих у дорослих жінок. Зокрема показано, що рівень тромбоксану значно збільшується при станах, що супроводжуються гіпоестрогенемією, й естрогени відіграють вагомий протекторну роль у зниженні рівня тромбоксану V_2 і нормалізації відношення тромбоксан V_2 /простациклін у жінок як з нормальним АТ, так і з АГ [5, 14].

Таким чином, проведені дослідження підтверджують роль дисбалансу між ендотеліальними факторами вазоконстрикції і вазодилатації в стабілізації АГ у дітей переважно за рахунок підвищеного рівня тромбоксану V_2 . Такі зміни

більш виражені у хлопців. Отримані дані перспективні щодо пошуку терапевтичних засобів, які можуть ефективно впливати на баланс між тромбоксаном і простацикліном і сприяти поліпшенню результатів лікування дітей з ПАГ.

Висновки

1. Порушення співвідношення між ендотеліальними факторами вазоконстрикції (тромбоксаном) і вазодилатації (простацикліном) у хлопців з первинною артеріальною гіпертензією відбувається за рахунок значного підвищення порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском ($P<0,05$) рівня тромбоксану (тромбоксану V_2 у середньому до (25,05±6,43) нг/мл при стабільній первинній артеріальній гіпертензії і до (27,26±11,26) нг/мл – при лабільній).

2. У дівчат із первинною артеріальною гіпертензією компенсаторні можливості вазодилатації, що виявляються підвищенням ($P<0,05$ порівняно з дітьми з нормальним артеріальним тиском) продукції простацикліну (6-кетопростагландину $F1\alpha$ до (3,41±0,52) нг/мл при стабільній первинній артеріальній гіпертензії і до (2,63±0,25) нг/мл – при лабільній), більші порівняно з хлопцями, що запобігає прогресуванню ендотеліальної дисфункції та стабілізації первинної артеріальної гіпертензії в дівчат.

Література

1. Лупинская З.А., Зарифьян Т.Ц., Гурович А.Г. и др. Эндотелий. Функция и дисфункция. – Б.: КPCY, 2008. – 373 с.
2. Протокол діагностики та лікування хвороб, що характеризуються підвищеним кров'яним тиском у дітей. – Наказ МОЗ України від 19.07.2005 № 362. – Новости медицины и фармации. – 2006. – № 9 (191). – С. 2–3.
3. Свіщенко Є.П., Багрий А.Е., Єна Л.М. та ін. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. – К.: ПП ВМБ, 2008. – 80 с.
4. Bai V., Sun L., Vang S. Increase in fasting vascular endothelial function after short-term oral L-arginine is ineffective when baseline flow-mediated dilation is low: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – N 89 (1). – P. 77–84.
5. Balteskard L., Brox J.H., Osterud B. Thromboxane production in the blood of women increases after menopause whereas tumor necrosis factor is reduced in women compared with men // *Atherosclerosis.* – 1993. – N 102 – P. 91–98.
6. Carda A.P., Marchi K.C., Rizzi E. et al. Acute restraint stress induces endothelial dysfunction: role of vasoconstrictor prostanoids and oxidative stress // *Stress.* – 2015. – N 18 (2). – P. 233–243.
7. Chen L.S., Ito T., Ogawa K. et al. Plasma concentrations of 6-keto-prostaglandin F1 alpha, thromboxane B2 and platelet aggregation in patients with essential hypertension // *Jpn. Heart J.* – 1984. – N 25 (6). – P. 1001–1009.
8. Doroszko A., Andrzejak R., Szuba A. Role of the nitric oxide metabolic pathway and prostanoids in the pathogenesis of endothelial dysfunction and essential hypertension in young men // *Hypertension Research.* – 2011. – N 34. – P. 79–86.
9. Gerrard J.M. Measurements of 6-keto-prostaglandin F1 alpha and thromboxane B2 in bleeding time blood: relation to bleeding and vascular disorders? // *Can. J. Physiol Pharmacol.* – 1989. – N 7 (8). – P. 922–928.
10. Matsumoto T., Goulopoulou S., Taguchi K. et al. Constrictor prostanoids and uridine adenosine tetraphosphate: vascular mediators and therapeutic targets in hypertension and diabetes // *Brit. J. Pharmacol.* – 2015. – N 172 (16). – P. 3980–4001.
11. Minuz P., Barrow S.E., Cockcroft J.R. et al. Prostacyclin and thromboxane biosynthesis in mild essential hypertension // *Hypertension.* – 1990. – N 15 (5). – P. 469–474.
12. Mokhtar S.S., Rasool A.H. Role of endothelium-dependent hyperpolarisation and prostacyclin in diabetes // *Malays J. Med. Sci.* – 2015. – N 22 (2). – P. 8–17.
13. Montezano A.C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S. et al. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies // *Can. J. Cardiol.* – 2015. – N 31 (5). – P. 631–641.
14. Persico N., Mancini F., Artini P.G. et al. HRT and Doppler findings in normotensive and hypertensive postmenopausal patients // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2005. – N 26. – P. 546–551.
15. Taddei S., Bruno R.M. Endothelial dysfunction in hypertension: implications for treatment // *J. Hypertens.* – 2015. – N 33 (6). – P. 1137–1138.
16. Uehara Y., Ishii M., Ikeda T. et al. Plasma levels of 6-keto-prostaglandin F1 alpha in normotensive subjects and patients with essential hypertension // *Prostaglandins Leukot. Med.* – 1993. – N 10 (4). – P. 455–464.
17. Versari D., Daghini E., Virdis A. et al., Endothelium-dependent contractions and endothelium dysfunction in human hypertension // *Brit. J. Pharmacol.* – 2009. – N 157. – P. 527–536.

Надійшла 28.09.2015 р.

Результаты исследования уровня эндотелийзависимых факторов вазоконстрикции и вазодилатации у детей с первичной артериальной гипертензией

Ю.В. Марушко¹, Т.И. Гавриленко², Т.В. Гишак¹, Е.А. Подгайна²

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

² *ГУ «Національний научний центр «Інститут кардіології ім. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН України», Київ*

Цель работы – исследовать содержание тромбосана В₂ и 6-кетопростагландин F1α в сыворотке крови и их связь с показателями суточного мониторинга артериального давления (АД) у детей с первичной артериальной гипертензией (ПАГ).

Материал и методы. Исследовано содержание тромбосана В₂ и 6-кетопростагландин F1α (6-keto-PGF1α) в сыворотке крови 83 детей 9–17 лет при различных клинико-патогенетических формах ПАГ.

Результаты. Обнаружено, что нарушение соотношения между тромбосаном В₂ и 6-keto-PGF1α у мальчиков с ПАГ происходит за счет значительного повышения по сравнению с детьми с нормальным АД (P<0,05) уровня тромбосана В₂ (в среднем до (25,05±6,43) нг/мл при стабильной ПАГ и до (27,26±11,26) нг/мл при лабильной ПАГ). У девочек с ПАГ компенсаторные возможности вазодилатации, проявляющиеся повышением (P<0,05 по сравнению с детьми с нормальным АД) уровня 6-keto-PGF1α (до (3,41±0,52) нг/мл при стабильной ПАГ и до (2,63±0,25) нг/мл при лабильной ПАГ), больше по сравнению с мальчиками, что предупреждает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и стабилизацию ПАГ у девочек.

Выводы. Изменения соотношения между эндотелиальными факторами вазоконстрикции (тромбосан) и вазодилатации (простаглицлин) у мальчиков с ПАГ возникают в связи с увеличением уровня тромбосана В₂ по сравнению с детьми с нормальным артериальным давлением (P<0,05). У девочек с ПАГ отмечают лучшие компенсаторные возможности вазодилатации по сравнению с мальчиками, проявляющиеся увеличением продукции простаглицлина. Это предотвращает прогрессирование эндотелиальной дисфункции и стабилизацию ПАГ у девочек.

Ключевые слова: первичная артериальная гипертензия, дети, тромбосан В₂, 6-кетопростагландин F1α.

Results of the study of endothelium vasoconstriction and vasodilation factors in children with primary arterial hypertension

Yu.V. Marushko¹, T.I. Gavrylenko², T.V. Hyschak¹, O.A. Pidgaina²

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

² *National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine*

The aim – to investigate the serum contents of thromboxane B₂ and 6-ketoprostaglandin F1α (6-keto-PGF1α) and their relationship with indices of blood pressure daily monitoring in children with primary arterial hypertension (PAH).

Materials and methods. The study involved 83 children aged 9 to 17 years. The first group included 32 children with stable PAH, the second – 32 children with labile PAH, the third (control group) – 21 children with normal blood pressure. The level of thromboxane B₂ and 6-keto-PGF1α in serum was investigated by ELISA. All children were held ambulatory blood pressure monitoring.

Results. Average thromboxane B₂ level in boys was 25.05±6.43 ng/ml at stable PAH and 27.26±11.26 ng/ml at labile PAH, which exceeded the parameters in the control group (P<0.05). Girls' thromboxane B₂ level was elevated in labile PAH (to 11.06±1.79 ng/ml, P<0.05) and did not differ from the control group in stable PAH. Girls level 6-keto-PGF1α was up to 3.41±0.52 ng/ml at stable PAH and up to 2.63±0.25 ng/ml at labile PAH.

Conclusion. Changes of the ratio between endothelial vasoconstriction (thromboxane) and vasodilatation (prostacyclin) factors in boys with PAH is due to increase of thromboxane B₂ level compared to children with normal blood pressure (P<0.05). Girls with PAH have better compensatory vasodilation possibilities compared to boys, showed by increased prostacyclin production. That prevents the progression of endothelial dysfunction and PAH stabilization in girls.

Key words: primary arterial hypertension, children, thromboxane B₂, 6-ketoprostaglandyn F1α.

УДК 616.12-008.313+616.89-008.44-036.868-055

Гендерні особливості якості життя та емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження

О.С. Сичов, А.О. Бородай, О.М. Романова, С.В. Лизогуб, О.В. Срібна, О.В. Левчук, Е.С. Бородай

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

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *фібриляція передсердь, стать, якість життя, тривога, депресія, прихильність до терапії*

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніша аритмія у світі. Її поширеність у загальній популяції – 1–2 %, що становить серйозну проблему для громадського здоров'я і зумовлює значні витрати системи охорони здоров'я у будь-якій країні світу. Дані епідеміологічних досліджень демонструють подальше зростання виникнення і поширення ФП [4]. Ця аритмія значно впливає на якість життя, підвищує ризик госпіталізації, втрати працездатності й виникнення смерті. Симптоми ФП – серцебиття, задишка, запаморочення, біль за грудниною та втома [4]. У багатьох дослідженнях вивчали негативний вплив психологічних розладів у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю (СН) та інфарктом міокарда [15]. Проте дані стосовно взаємозв'язку ФП та тріпотіння передсердь (ТП) з емоційним станом та якістю життя пацієнтів залишаються обмеженими. Жіноча стать – це відомий чинник ризику інсульту. Водночас питання гендерних особливостей якості життя (ЯЖ) та емоційного стану хворих з ФП залишаються актуальними.

Мета роботи – вивчити гендерні особливості якості життя й емоційного стану у хворих з фібриляцією та тріпотінням передсердь неклапанного походження.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 322 послідовних хворих з ФП та ТП неклапанного походження: 223 (69,3 %) чоловіків та 99 (30,7 %) жінок.

Критеріями вилучення з дослідження були: гострий інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, пухлини серця, виражений клапанний стеноз або виражена клапанна недостатність дегенеративного або запального походження, відмова від участі в дослідженні, виражена ниркова недостатність з кліренсом креатиніну < 30 мл/хв, підвищення печінкових ферментів більш ніж утричі.

Перший епізод аритмії виявлено у 104 (32,3 %) осіб. Більшість (229 (71,1 %) хворих) мали персистентну форму аритмії, у 31 (9,6 %) пацієнта виявлено тривалу персистентну форму ФП – ТП з тривалістю епізоду ≥ 1 року, у 29 (9,0 %) – постійну, у 33 (10,3 %) – пароксизмальну форму. Анамнез аритмії у середньому становив $(3,9 \pm 4,8)$ року, середня тривалість епізоду – $(4,5 \pm 8,1)$ міс. Супутнє ТП реєстрували у 76 (33,7 %) пацієнтів. Основними захворюваннями були ішемічна хвороба серця (у 204 (63,3 %) пацієнтів), гіпертонічна хвороба (72 (22,4 %)), міокардіофіброз (30 (9,3 %)), метаболічна кардіоміопатія (6 (1,9 %)), гіпертрофічна кардіоміо-

патія (10 (3,1 %)). Супутню артеріальну гіпертензію відзначено у 259 (80,7 %) хворих, офісний систолічний артеріальний тиск 160 мм рт. ст. і вище реєстрували у 31 (10,1 %) пацієнта. Середній вік – (60,9±9,6) року. Осіб віком ≥ 65 років було 122 (38,1 %), хворих з інфарктом міокарда в анамнезі – 23 (7,2 %), з цукровим діабетом – 53 (16,5 %). Індекс маси тіла (ІМТ) < 25 кг/м² мали лише 13 % пацієнтів. Середня сума балів за шкалою CHA₂DS₂-VASc дорівнювала 2,20±1,35, а пацієнтів із сумою балів ≥ 2 було 218 (67,7 %). Міжнародне нормалізоване відношення (МНВ) становило в середньому 1,6±0,6. Важливо, що 19,9 % хворих мали III–IV функціональний клас (ФК) за класифікацією NYHA, а 56,3 % – III–IV клас за EHRA, оцінений пацієнтами самостійно. Всім хворим виконали клінічне дослідження, ЕКГ, біохімічне дослідження крові, трансторакальну ехокардіографію.

У 285 хворих оцінювали емоційний стан за допомогою внутрішньогоспітальної шкали тривоги і депресії HADS, у 283 пацієнтів визначали якість життя за допомогою інструменту HeartQoL (HQ). У межах дослідження 230 хворих були опитані стосовно прихильності до терапії.

Ехокардіографія. Усім хворим проводили трансторакальну ехокардіографію на ультразвукових апаратах Toshiba apilio XG та Phillips HD 11 XE з використанням мультипланових черезстраховідних датчиків з частотою 5 МГц та 2–7 МГц за загальноприйнятою методикою з одночасним моніторингом ЕКГ. Показники трансторакальної ехокардіографії отримані з апікальної та парастернальної позицій у режимі 2D згідно з рекомендаціями Американського товариства з ехокардіографії [13]: індекс об'єму лівого передсердя (ЛП), діаметр ЛП, індекс кінцеводіастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) бі-план, індекс кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ бі-план та фракція викиду (ФВ) ЛШ, індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) за методом площа – довжина, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та задньої стінки (ТЗС) ЛШ у діастолу. Індеси об'ємів розраховували шляхом ділення зазначених об'ємів порожнин на площу поверхні тіла. Для оцінки наповнення ЛШ використовували імпульсну доплерографію в апікальній 4-камерній позиції (визначали ранню швидкість наповнення ЛШ – хвиля Е) та тканинну доплерографію для оцінки швидкості ранньої діастолічної хвилі (E_m) на латеральному та медіальному сегментах кільця мітрального клапана.

За допомогою тканинної доплерографії також оцінювали систолічну хвилю на тих самих сегментах мітрального клапана (Sm) з метою додаткового дослідження систолічної функції ЛШ і систолічну хвилю на латеральному сегменті кільця тристулкового клапана (St) в імпульсному режимі тканинної доплерографії [17].

Аналіз якості життя й емоційного стану.

Для оцінки ЯЖ пацієнтів використовували HeartQoL, який є генеричним психометричним інструментом оцінки ЯЖ з валідизацією та надійністю, доведеною в міжнародній когорті хворих зі стенокардією, інфарктом міокарда, СН ішемічного походження. Він складається з 14 пунктів, 10 з яких оцінюють фізичне функціонування, а 4 – емоційне. Підрахунок здійснюється від 0 (погана якість життя) до 3 (найкращий стан ЯЖ) з можливою оцінкою глобального показника [18].

Шкала HADS показала добру внутрішню узгодженість і зовнішню валідність у різних дослідженнях з оцінки тяжкості симптомів та відповідності тривожним розладам і депресії у соматичних, психіатричних стаціонарах на рівні первинної медичної допомоги й у загальній популяції [3]. Вона складається із 14 запитань, сім із яких належать до тривоги, а інші – до депресії, а підрахунок здійснюється від 0 (відсутність симптомів) до 3 (найбільш виражені симптоми).

Також хворих просили самостійно оцінити ступінь впливу симптомів аритмії на їх повсякденну активність згідно з класифікацією EHRA. Шкала EHRA розроблена для оцінки симптомів, пов'язаних із ФП. За нею визначають 4 класи: від 1 (відсутність симптомів) до 4 (симптоми інвалідизації, які унеможливають звичайну щоденну активність). Ця шкала охоплює лише ті симптоми, які стосуються ФП та які зникають або зменшуються після відновлення синусового ритму або на тлі ефективного контролю частоти скорочень серця (ЧСС) [4].

Для вивчення прихильності до антикоагулянтної терапії (АКТ) 230 хворих давали відповіді на такі запитання: «Чи знаєте ви, що таке варфарин?», «Як довго ви приймаєте варфарин?», «Як часто ви контролюєте МНВ?», «Що ви робите якщо показник МНВ не задовільний?», «Якщо не приймаєте варфарин, то який препарат ви приймаєте для «розрідження» крові?», «Як часто протягом останнього року ви приймали ліки, призначені лікарем?», «Як часто протягом останнього місяця ви приймали ліки, призначені лікарем?»

Базові демографічні, клінічні й інструментальні показники досліджуваних хворих наведено в табл. 1.

Дані представлено у вигляді середнього значення (М) та стандартного відхилення (SD). Різницю між різними групами хворих аналізували за допомогою критерію χ^2 Пірсона для дискретних змінних. Для оцінки зв'язку між набором незалежних змінних із показниками ЯЖ та ступенем симптомності аритмії виконано нелінійне оцінювання за допомогою покрової логістичної регресії. Відношення шансів (ВШ) і 95 % довірчий інтервал (ДІ) розраховували для оцінки дисперсії відношення ризику [12]. Статистичний аналіз виконано з використанням пакета програм Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Різницю показників при $P < 0,05$ розцінювали як статистично значущу.

Результати та їх обговорення

Тривалість анамнезу й епізоду аритмії не відрізнялася між групами жінок і чоловіків (табл. 2, 3). Хворі обох груп у середньому мали надлишкову масу тіла й не відрізнялися за показниками офісного артеріального тиску. Також хворі не відрізнялися за ФВ ЛШ, розмірами ЛП, показниками діастолічної функції ЛШ. Закономірно, що чоловіки мали достовірно більшу товщину стінок ЛШ і його масу. Середній вік пацієнтів обох груп був менше 65 років, пацієнтів віком менше 65 років у групі жінок було 55,6 %, а в групі чоловіків – 64,7 % ($P=0,12$). Водночас жінки мали достовірно більшу ЧСС ($P=0,009$) та достовірно вищий ФК СН за NYHA ($P < 0,0001$). Виражені симптоми аритмії найбільш часто виявляли в жінок ($P < 0,0001$). До того ж, серед жінок частота III–IV класу за EHRA становила 73,9 %, у той час як у чоловіків – лише 48,8 % ($P < 0,0001$). Погіршення ЯЖ достовірно частіше реєстрували в жінок. За даними опитувальника HeartQoL, жінки порівняно з чоловіками мали достовірно нижчий рівень як емоційного, так і фізичного компонентів ЯЖ ($P < 0,0001$). Важливо, що за результатами шкали HADS, 66,7 % жінок мали можливий (≥ 7 балів), а 24,4 % – вірогідний (≥ 11 балів) тривожний розлад, порівняно з 35,4 і 3,1 % у чоловіків. У 35,6 % жінок відзначено можливий (≥ 7 балів), а у 12,2 % – вірогідний (≥ 11 балів) депресивний розлад, у той час як у чоловіків ці показники становили відповідно 20,5 і 3,6 %. Таким чином, значне порушення фізично-

Таблиця 1
Демографічні, клінічні та інструментальні показники досліджуваних хворих

Показник	Величина показника, М±SD
Вік, роки	60,9±9,6 (n=322)
ФК за NYHA	2,0±0,8 (n=261)
Клас за EHRA	2,6±0,8 (n=308)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	2,2±1,4 (n=319)
ЧСС за 1 хв	98,4±21,4 (n=214)
CAT, мм рт. ст.	132,6±17,5 (n=315)
MHB	1,6±0,6 (n=230)
Тривалість АКТ, міс	6,5±12,5 (n=293)
ІМТ, кг/м ²	30,4±5,2 (n=308)
Тривога (HADS), бали	6,1±3,1 (n=285)
Депресія (HADS), бали	4,7±3,3 (n=285)
Фізичне благополуччя (HQ), бали	1,6±0,8 (n=283)
Емоційне благополуччя (HQ), бали	2,1±0,7 (n=283)
ФВ ЛШ, %	53,6±10,9 (n=318)
Е _m лат, см/с	12,2±3,5 (n=318)
Індекс ЛП, мл/м ²	40,5±9,5 (n=320)
St, см/с	11,8±2,5 (n=320)
СТЛА, мм рт. ст.	39,1±10,7 (n=176)
СШВЛП, см/с	35,3±15,9 (n=291)
Кліренс креатиніну, мл/хв	90±29 (n=287)
ІММЛШ, см	106,5±26,5 (n=318)
ТМШП, см	1,4±0,3 (n=318)
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,2 (n=318)
	Частота виявлення, абс. (%)
Вік ≥ 65 років	122 (38,1 %)
III–IV ФК за NYHA	52 (19,9 %)
III–IV клас за EHRA	173 (56,3 %)
IV клас за EHRA	30 (9,74 %)
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc ≥ 2	216 (67,7 %)
ЧСС > 110 за 1 хв	68 (31,8 %)
CAT ≥ 160 мм рт. ст.	31 (10,1 %)
MHB 2–3	45 (19,6 %)
АКТ	174 (59,4 %)
ІМТ ≥ 25 кг/м ²	268 (87,0 %)
Тривога (HADS) ≥ 7 балів	129 (45,3 %)
Депресія (HADS) ≥ 7 балів	72 (25,3 %)
Фізичне благополуччя (HQ) $< 1,8$ бала	153 (54,1 %)
Емоційне благополуччя (HQ) $< 1,8$ бала	95 (33,6 %)
ФВ ЛШ < 40 %	41 (12,8 %)
СШВЛП < 20 см/с	51 (17,5 %)
ТЕУ в анамнезі	26 (8,1 %) (n=322)

Примітка. CAT – систолічний артеріальний тиск; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії; СШВЛП – середня швидкість вигнання з вуха лівого передсердя; ТЕУ – тромбоемболічні ускладнення.

Таблиця 2

Порівняння анамнестичних, демографічних, клінічних та інструментальних показників у хворих різної статі

Показник	Величина показника, M±SD		P
	Чоловіки (n=223)	Жінки n=(99)	
Тривалість анамнезу аритмії, роки	3,9±5,0	4,1±4,3	0,7
Тривалість епізоду, міс	4,2±7,0	4,5±9,0	0,8
Вік, роки	60,2±10	62,8±8,7	0,02
ФК за NYHA	1,8±0,7	2,4±0,8	< 0,0001
Клас за EHRA	2,4±0,8	2,9±0,7	< 0,0001
Кількість балів за CHA ₂ DS ₂ -VASc	1,8±1,3	2,9±1,1	< 0,0001
ЧСС, за 1 хв	96,2±20,6	104,4±21,9	0,009
САТ, мм рт. ст.	132,5±17,8	133,2±16,9	0,7
ДАТ, мм рт. ст.	83,9±12,8	83,4±12,2	0,7
МНВ	1,6±0,6	1,5±0,6	0,2
Тривалість АКТ, міс	5,0±9,2	8,5±17,3	0,08
ІМТ, кг/м ²	30,1±4,7	31,2±4,6	0,08
Тривога (HADS), бали	5,4±2,7	7,8±3,2	< 0,0001
Депресія (HADS), бали	4,2±3,0	5,6±3,6	0,001
Фізичне благополуччя (HQ), бали	1,8±0,9	1,2±0,8	< 0,0001
Емоційне благополуччя (HQ), бали	2,3±0,9	1,7±0,9	< 0,0001
Індекс КДО, мл/м ²	57,7±16,9	44,2±11,9	< 0,0001
ФВ ЛШ, %	53,1±11,0	54,9±10,1	0,19
Sm ср, см/с	7,3±2,0	6,9±1,7	0,06
Em лат, см/с	12,3±3,5	12,1±3,6	0,67
Індекс ЛП, мл/м ²	40,6±9,4	40,0±9,9	0,61
Індекс ПП, мл/м ²	34,7±9,8	32,0±8,9	0,02
St, см/с	12,0±2,6	11,5±2,2	0,13
ІММЛШ, см	112,0±27,3	93,1±19,0	< 0,0001
ТМШП, см	1,4±0,3	1,4±0,2	0,02
ТЗС ЛШ, см	1,2±0,2	1,2±0,1	0,0006
СТЛА, мм рт. ст.	38,3±10,4	39,9±10,6	0,3
СШВЛП, см/с	36,5±16,5	32,5±14,2	0,05

Примітка. ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ПП – праве передсердя.

Таблиця 3

Порівняння частоти виявлення виражених симптомів аритмії, зниження якості життя, порушення емоційного стану в чоловіків та жінок

Показник	Жінки, %	Чоловіки, %	ВШ (95 % ДІ) для жінок	P
III–IV ФК за NYHA	34,6	13,7	3,3 (2,8–3,8)	0,0001
III–IV клас за EHRA	73,9	48,8	3,0 (2,4–3,5)	< 0,0001
Тривога (HADS) ≥ 7 балів	66,7	35,4	3,7 (3,2–4,1)	< 0,0001
Депресія (HADS) ≥ 7 балів	35,6	20,5	2,1 (1,6–2,6)	0,007
Тривога (HADS) ≥ 11 балів	24,4	3,1	10,2 (9,7–10,7)	< 0,0001
Депресія (HADS) ≥ 11 балів	12,2	3,6	3,7 (3,1–4,4)	0,005
Фізичне благополуччя (HQ) < 1,8 бала	77,3	43,6	4,4 (3,8–5,0)	< 0,0001
Емоційне благополуччя (HQ) < 1,8 бала	56,8	23,1	4,4 (3,9–4,9)	< 0,0001
Порушення сегментарної скоротливості ЛШ	29	34	НД	0,5
ФВ ЛШ < 40 %	9,3	14,5	НД	0,2

Примітка. НД – не достовірно.

Таблиця 4

Моделі множинної логістичної регресії для факторів, які асоціюються з низьким рівнем фізичного та емоційного компонентів якості життя і з високим ступенем вираження симптомів аритмії

Показник	Фізичне благополуччя (HQ) < 1,8 бала				Емоційне благополуччя (HQ) < 1,8 бала				IV клас за EHRA	
	Модель 1		Модель 2		Модель 1		Модель 2		χ^2	P
	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P	χ^2	P		
Повторний епізод ФП	1,2	НД	1,4	НД	2,2	НД	2,3	НД	3,5	0,06
ФП/ТП	2,8	0,095	1,2	НД	4,3	0,04	2,5	НД	0,03	НД
Персистентна ФП	0,4	НД	0,05	НД	0,02	НД	0,2	НД	4,7	0,03
Жіноча стать	6,2	0,01	3,3	0,07	6,4	0,01	1,3	НД	7,1	0,008
ФК за NYHA	11,4	0,0007	9,8	0,002	8,0	0,005	6,9	0,009	6,8	0,009
ТЕУ в анамнезі	0,03	НД	0,001	НД	<0,001	НД	0,005	НД	2,5	НД
Вік	0,8	НД	0,06	НД	1,1	НД	0,2	НД	2,4	НД
Приєм прийзначених препаратів протягом року	0,001	НД	0,001	НД	0,02	НД	0,06	НД	11,9	0,0006
Кліренс креатиніну	0,2	НД	0,2	НД	0,07	НД	0,3	НД	0,9	НД
ІМТ	1,8	НД	1,8	НД	0,4	НД	0,3	НД	0,2	НД
ФВ ЛШ	1,3	НД	1,4	НД	0,009	НД	0,004	НД	0,5	НД
Тривога (HADS)	–	–	0,2	НД	–	–	5,5	0,02	4,1	0,04
Депресія (HADS)	–	–	10,0	0,001	–	–	11,4	0,0008	2,8	0,09

го й емоційного компонентів ЯЖ, а також розлади емоційного стану були з високим ступенем достовірності пов'язані зі статтю.

Під час аналізу ехокардіографічних показників як у жінок, так і у чоловіків однаково часто виявляли порушену скоротливу здатність ЛШ.

Для оцінки незалежних предикторів погіршення фізичного та емоційного компонентів ЯЖ побудовано дві моделі логістичної регресії (табл. 4). У межах першої моделі жіноча стать разом із ФК за NYHA були предикторами погіршення обох компонентів ЯЖ, незалежними один від одного та від повторного епізоду ФП/ТП (який був незалежним предиктором для емоційного компонента HQ), ТЕУ в анамнезі, віку, прихильності до терапії, кліренсу креатиніну, ІМТ, ФВ ЛШ. Проте, на відміну від ФК за NYHA, жіноча стать і ФП/ТП виявилися предикторами, залежними від фактора депресії за шкалою HADS для фізичного компонента HQ і, додатково від показника HADS тривоги, для емоційного компонента HQ. Слід деталізувати, що в межах моделі для емоційного компонента ЯЖ 72,4 % хворих з HQ < 1,8 бала мали ФП, 18,4 % – ФП та ТП і лише 9,2 % – типове ТП.

У межах моделі логістичної регресії оцінки ступеня симптомності аритмії жіноча стать, персистентна ФП, ФК за NYHA, ступінь прихильності до терапії та рівень тривоги були незалежними

один від одного, а також від повторного епізоду аритмії, ФП/ТП, ТЕУ в анамнезі, віку, кліренсу креатиніну, ІМТ, ФВ ЛШ, IV класу за EHRA (див. табл. 4). Слід деталізувати, що серед хворих з IV класом за EHRA, за даними опитування, 36,7 % хворих приймали ліки весь час, а серед хворих, що приймали призначені ліки весь час, лише у 8,5 % був IV клас за EHRA.

За даними опитування, не виявлено різниці за статтю щодо частоти прийому антикоагулянтних препаратів і контролю МНВ, при застосуванні інгібіторів вітаміну К (табл. 5). З іншого боку, за даними опитування, жінки достовірно частіше приймали призначені лікарем препарати безперервно протягом усього останнього року і рідше, ніж чоловіки, на рівні тенденції, протягом останнього року приймали ліки менше половини часу.

В епідеміологічних дослідженнях показано, що зазвичай ФП починається з пароксизмальної і протягом 5 років розвивається у постійну форму у 18–25 % хворих. Змінними, що незалежно відносяться до розвитку постійної форми аритмії, є вік, збільшене ЛП, відсутність застосування антиаритмічних засобів, однокамерна шлуночкова стимуляція, наявність клапанної патології, СН, артеріальної гіпертензії або хронічного обструктивного захворювання легенів [27]. Проте не виявлено різниці в розвитку ФП від пароксизмальної до постійної форми залежно від статі.

Таблиця 5
Прихильність до терапії за даними опитування в чоловіків і жінок

Показник	Жінки (n=87)	Чоловіки (n=177)
АКТ	61 %	58,6 %
МНВ 2–3	17,1 %	20,6 %
Контроль МНВ 1 раз на тиждень	14,3 %	10,5 %
Контроль МНВ 1 раз на місяць	14,3 %	7,2 %
Контроль МНВ не регулярно	14,3 %	20,3 %
Не контролюю МНВ	18,2 %	14,4 %
Не знаю, що таке МНВ	39 %	47,7 %
Сам змінюю дозу варфарину	13 %	4,9 %
Зв'язуюся з лікарем	58,7 %	45,2 %
Нічого не роблю	28,3 %	50 %
Приймав ліки, призначені лікарем, протягом останнього року весь час	62,1 %	45,2 %*
Приймав ліки, призначені лікарем, протягом останнього року менше половини часу	23 %	32,2 %

Примітка. * – різниця достовірна порівняно з жінками ($P=0,01$).

Симптоми СН, такі як задишка, біль за грудною і слабкість, реєстрували однаково часто в чоловіків і жінок. Однак жінки повідомляли про більш часте відчуття серцебиття і виникнення страху або тривоги порівняно з чоловіками [14]. Жінки мали більш тривалі та клінічно виражені епізоди ФП й більшу частоту виникнення пароксизмальних епізодів [10]. Ці дані асоціювалися з нижчою якістю життя в жінок порівняно з чоловіками [19]. Значно гірший рівень ЯЖ і більший ступінь вираження симптомів аритмії в жінок також відзначено в дослідженнях RACE та Euro Heart Survey [5, 22]. Недоліками цих досліджень була відсутність корекції за демографічними показниками і клінічними факторами між чоловіками й жінками з ФП. Проте результати реєстру FRACTAL продемонстрували достовірну гендерну різницю щодо фізичного та психічного компонентів здоров'я й ступеня вираження симптомів аритмії навіть після корекції за базовими демографічними й супутніми захворюваннями [21]. До цього часу не відомо, чому жінки з ФП мають знижену ЯЖ. Проте відновлення та утримання синусового ритму не було пов'язане зі зниженням серцево-судинної захворюваності, смертності або поліпшенням ЯЖ у хворих обох статей [2, 22, 26].

Емоційні розлади значно погіршують перебіг будь-якого захворювання та ЯЖ. При спостереженні протягом 10 років виявлено, що тривога –

це чинник ризику виникнення ФП у чоловіків і жінок [6]. Також встановлено, що пацієнти з ФП мають підвищену поширеність психологічних розладів (у 38 % хворих з ФП виявлено схильність до тривожного розладу, у 28 % – тривожний розлад, у 38 % – депресію) [25]. Показано, що хворі з ФП мають вищий рівень тривоги і депресії порівняно із загальною популяцією, а хворі з депресією достовірно частіше відчувають симптоми ФП [11]. В іншому дослідженні поширеність депресії у хворих з ФП становила 17,3 %, тривоги – 14 %, а жіноча стать, тривога і депресія достовірно асоціювалися з гіршою ЯЖ й були достовірно пов'язані з більш вираженими симптомами аритмії [1]. У той час, як усі дослідження повідомляють про негативний вплив тривожно-депресивних розладів на ЯЖ і тяжкість перебігу ФП/ТП, оцінка впливу лікування ФП на рівень тривоги і депресії відрізняються. При спостереженні протягом 8 міс за хворими після ізоляції легеневих вен виявлено, що базовий стан ЯЖ, тривоги та депресії асоціювалися з епізодами ФП після антральної ізоляції легеневих вен. Крім того, в цьому дослідженні спостерігали значне поліпшення ЯЖ, зниження рівнів тривоги та депресії після абляції ЛП [7]. В іншому дослідженні лікування хворих антиаритмічними препаратами або катетерною абляцією призводило до зниження симптомів аритмії, але достовірно не впливало на симптоми тривоги або депресії. Тому автори зробили висновок, що цілісний підхід також і з корекцією коморбідних психологічних захворювань у пацієнтів з ФП матиме переваги перед зосередженням лише на симптомах аритмії [24].

Нижчу частоту призначень оральних антикоагулянтів реєстрували в жінок [10]. Проте результати Euro Observational Research Program on AF не підтвердили таких даних [16]. Серед хворих із ФП, що приймали антагоністи вітаміну К, була гіршою якістю контролю в жінок порівняно з чоловіками [23]. Проте таке спостереження не підтверджено іншими дослідженнями. З іншого боку, кількість варфарину для підтримання адекватної антикоагуляції була вищою в чоловіків порівняно з жінками (30 мг проти 25 мг на тиждень відповідно, $P=0,0001$). Більше того, як чоловіки, так і жінки потребують зниження дозування зі збільшенням віку та становленням середньої дози лише 3,1 мг/добу для жінок ≥ 80 років і 6,4 мг/добу для молодих чоловіків [9].

Таким чином, у пацієнтів з ФП/ТП жіноча стать достовірно асоціювалася з більшим ступенем вираження симптомів аритмії, нижчим рівнем фізичного та емоційного компонентів ЯЖ, а також достовірно більшою частотою виявлення тривожних і депресивних порушень порівняно з чоловіками.

Література

1. Akintade B.F., Chapa D., Friedmann E., Thomas S.A. The Influence of Depression and Anxiety Symptoms on Health-Related Quality of Life in Patients With Atrial Fibrillation and Atrial Flutter // *J. Cardiovasc. Nurs.*– 2015.– Vol. 30 (1).– P. 66–73.
2. Apostolakis S., Sullivan R.M., Olshansky B., Lip G.Y. Hormone replacement therapy and adverse outcomes in women with atrial fibrillation: an analysis from the atrial fibrillation follow-up investigation of rhythm management trial // *Stroke.*– 2014.– Vol. 45 (10).– P. 3076–3079.
3. Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review // *J. Psychosom. Res.*– 2002.– Vol. 52 (2).– P. 69–77.
4. Camm A.J. European Heart Rhythm Association; European Association for CardioThoracic Surgery, Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31 (19).– P. 2369–2429.
5. Dagues N., Nieuwlaat R., Vardas P.E. et al. Gender-related differences in presentation, treatment, and outcome of patients with atrial fibrillation in Europe: A report from the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49.– P. 572–577.
6. Eaker E.D., Sullivan L.M., Kelly-Hayes M. et al. Tension and anxiety and the prediction of the 10-year incidence of coronary heart disease, atrial fibrillation, and total mortality: the Framingham Offspring Study // *Psychosom. Med.*– 2005.– Vol. 67 (5).– P. 692–696.
7. Efremidis M., Letsas K.P., Lioni L. et al. Association of quality of life, anxiety, and depression with left atrial ablation outcomes // *Pacing and Clin. Electrophysiol.*– 2014.– Vol. 6 (37).– P. 703–711.
8. Fang M.C., Singer D.E., Chang Y. et al. Gender differences in the risk of ischemic stroke and peripheral embolism in atrial fibrillation: the AnTicoagulation and Risk factors In Atrial fibrillation (ATRIA) study // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (12).– P. 1687–1691.
9. Garcia D., Regan S., Crowther M. et al. Warfarin maintenance dosing patterns in clinical practice: implications for safer anticoagulation in the elderly population // *Chest.*– 2005.– Vol. 127 (6).– P. 2049–2056.
10. Humphries K.H., Kerr C.R., Connolly S.J. et al. New-onset atrial fibrillation: sex differences in presentation, treatment, and outcome // *Circulation.*– 2001.– Vol. 103 (19).– P. 2365–2370.
11. Kupper N., Van den Broek K.C., Widdershoven J., Denollet J. Subjectively reported symptoms in patients with persistent atrial fibrillation and emotional distress // *Front. Psychol.*– 2013.– Vol. 4.– P. 1–9.
12. Kutner M., Nachtsheim C., Neter J. *Applied Linear Regression Models*, 4th ed.– 2004.
13. Lang R., Bierig M., Devereux R. et al. Recommendations for Chamber Quantification: A Report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, Developed in Conjunction with the European Association of Echocardiography, a Branch of the European Society of Cardiology // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2005.– Vol. 18.– P. 1440–1463.
14. Lip G.Y., Laroche C., Ioachim P.M. et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry) // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35 (47).– P. 3365–3376.
15. McCabe P.J. Psychological distress in patients diagnosed with atrial fibrillation: The state of the science // *J. Cardiovasc. Nurs.*– 2010.– Vol. 25.– P. 40–51.
16. Miyasaka Y., Barnes M.E., Bailey K.R. et al. Mortality trends in patients diagnosed with first atrial fibrillation: a 21-year community-based study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2007.– Vol. 49 (9).– P. 986–992.
17. Nagueh S., Appleton C., Gillebert T. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133.
18. Oldridge N., Höfer S., McGee H. et al. The HeartQoL: part II. Validation of a new core health-related quality of life questionnaire for patients with ischemic heart disease // *Eur. J. Prev. Cardiol.*– 2014.– Vol. 21 (1).– P. 98–106.
19. Paquette M., Roy D., Talajic M. et al. Role of gender and personality on quality-of-life impairment in intermittent atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 86 (7).– P. 764–768.
20. Poli D., Antonucci E., Testa S. et al. Gender differences of bleeding and stroke risk in very old atrial fibrillation patients on VKA treatment: results of the EPICA study on the behalf of FCSA (Italian Federation of Anticoagulation Clinics) // *Thromb. Res.*– 2013.– Vol. 131 (1).– P. 12–16.
21. Reynolds M.R., Lavelle T., Essebag V. et al. Influence of age, sex, and atrial fibrillation recurrence on quality of life outcomes in a population of patients with new-onset atrial fibrillation: The Fibrillation Registry Assessing Costs, Therapies, Adverse events and Lifestyle (FRACTAL) study // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 152.– P. 1097–1103.
22. Rienstra M., Van Veldhuisen D.J., Hagens V.E. Gender-related differences in rhythm control treatment in persistent atrial fibrillation data of the Rate Control versus Electrical Cardioversion (RACE) study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46.– P. 1298–1306.
23. Sullivan R.M., Zhang J., Zamba G. Relation of gender-specific risk of ischemic stroke in patients with atrial fibrillation to differences in warfarin anticoagulation control (from AFFIRM) // *Am. J. Cardiol.*– 2012.– Vol. 110 (12).– P. 1799–1802.
24. Thompson T.S., Barksdale D.J., Sears S.F. et al. The Effect of Anxiety and Depression on Symptoms Attributed to Atrial Fibrillation // *Pacing Clin. Electrophysiol.*– 2014.– Vol. 37 (4).– P. 439–446.
25. Thrall G., Lip G.Y., Carroll D., Lane D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with atrial fibrillation // *Chest.*– 2007.– Vol. 132 (4).– P. 1259–1264.
26. Wyse D.G., Waldo A.L., Di Marco J.P. et al. A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 347 (23).– P. 1825–1833.
27. Zoni-Berisso M., Lercari F., Carazza T., Domenicucci S. Epidemiology of atrial fibrillation: European perspective // *Clin. Epidemiol.*– 2014.– Vol. 6.– P. 213–220.

Надійшла 15.08.2015 р.

Гендерные особенности качества жизни, эмоционального состояния у пациентов с фибрилляцией и трепетанием предсердий неклапанного происхождения

О.С. Сичов, А.А. Бородай, Е.Н. Романова, С.В. Лизогуб, О.В. Срибная, Е.В. Левчук, Э.С. Бородай

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

Цель работы – изучить гендерные особенности качества жизни (КЖ) и эмоционального состояния у больных с фибрилляцией (ФП) и трепетанием предсердий (ТП) неклапанного происхождения.

Методы. В исследовании приняли участие 322 последовательных больных с ФП и ТП неклапанного происхождения: 223 (69,3 %) мужчин и 99 (30,7 %) женщин. Больным выполнили клиническое исследование, ЭКГ, биохимическое исследование крови, трансторакальную эхокардиографию. Для оценки тревоги и депрессии использовали шкалу HADS, а для оценки КЖ – HeartQol. Также больным проводили опрос относительно приверженности к терапии.

Результаты. Не наблюдали достоверных различий фракции выброса левого желудочка ($(53,1 \pm 11,0)$) по сравнению с ($54,9 \pm 10,1$) %, $P=0,19$ у мужчин и женщин соответственно. В то же время выявлены достоверные различия показателей как физического ($(1,8 \pm 0,9)$ по сравнению с ($1,2 \pm 0,8$) балла, $P<0,0001$), так и эмоционального ($(2,3 \pm 0,9)$ по сравнению с ($1,7 \pm 0,9$) балла, $P<0,0001$) компонентов КЖ для мужчин и женщин соответственно. Женщины имели достоверно более высокий уровень тревоги ($(7,8 \pm 3,2)$ по сравнению с ($5,4 \pm 2,7$) балла, $P<0,0001$) и депрессии ($(5,6 \pm 3,6)$ по сравнению с ($4,2 \pm 3,0$) балла, $P=0,001$), причем женщин с суммой баллов HADS тревоги ≥ 11 баллов было 24,4 % по сравнению с 3,1 % среди мужчин ($P<0,0001$), а женщин с HADS депрессии ≥ 11 баллов было 12,2 по сравнению с 3,6 % ($P=0,005$). Женщины имели достоверно более симптомное (19,3 по сравнению с 5,6 % у мужчин; $P=0,0002$) течение аритмии с IV классом по EHRA. В рамках многофакторной модели женский пол был независимым предиктором низкого уровня физического ($P=0,01$), эмоционального компонентов ($P=0,01$) HeartQol ($< 1,8$ балла), а также IV класса по EHRA ($P=0,008$).

Выводы. У пациентов с ФП/ТП женский пол достоверно ассоциировался с более тяжелым течением аритмии, более низким уровнем физического и эмоционального компонентов качества жизни, а также с достоверно большей частотой выявления тревоги и депрессии, по сравнению с мужчинами.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, пол, качество жизни, тревога, депрессия, приверженность к терапии.

Gender issues of quality of life and emotional state in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter

O.S. Sychov, A.O. Borodai, O.M. Romanova, S.V. Lysogub, O.V. Sribnaya, O.V. Levchuk, E.S. Borodai
National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology NAMS of Ukraine», Kyiv, Ukraine

The aim – to evaluate gender issues of quality of life and emotional state in patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter (AF-AFI).

Material and methods. We examined 322 patients with non-valvular atrial fibrillation and flutter, among them 223 (69.3 %) males and 99 (30.7 %) females. Clinical examination, laboratory tests, transthoracic echocardiography were performed in all patients. Quality of life was assessed by HeartQol, anxiety and depression were examined by HADS, additional questionnaires were applied for assessment of adherence to therapy.

Results. There were no significant differences of left ventricle ejection fraction between females (54.9 ± 10.1 % and males 53.1 ± 11.0 %, $P=0.19$). In the meantime, there were significant differences in physical (1.8 ± 0.9 vs 1.2 ± 0.8 , $P<0.0001$), and emotional dimensions (2.3 ± 0.9 vs 1.7 ± 0.9 , $P<0.0001$) of quality of life for males and females, correspondingly. Also, females had higher level of anxiety (7.8 ± 3.2 vs 5.4 ± 2.7 , $P<0.0001$) and depression (5.6 ± 3.6 vs 4.2 ± 3.0 , $P=0.001$). Besides, HADS anxiety ≥ 11 was revealed in 24.4 % females vs 3.1 % males, $P<0.0001$, and HADS depression ≥ 11 – in 12.2 % females vs 3.6 % males, $P=0.005$. Females had significantly more symptomatic course of arrhythmia with EHRA IV (19.3 % vs 5.6 % among males, $P=0.0002$). In multivariate logistic regression model female gender was independently associated with low physical and emotional components of HeartQol < 1.8 ($P=0.01$ for both) and with EHRA IV ($P=0.008$).

Conclusions. Females with AF-AFI had more symptomatic course of arrhythmia, lower quality of life and higher prevalence of anxiety and depression.

Key words: atrial fibrillation, gender, quality of life, anxiety, depression, adherence.

УДК 616.12.008.313-036

Клінічні характеристики госпіталізованих пацієнтів із безсимптомною фібриляцією і тріпотінням передсердь за даними одноцентрового реєстру

Н.С. Павлик¹, У.П. Черняга-Ройко², С.С. Павлик¹, О.Й. Жарінов³¹ Львівський обласний державний клінічний лікувально-діагностичний кардіологічний центр² Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького³ Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України, Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: безсимптомна фібриляція передсердь, тріпотіння передсердь, клінічні характеристики, структурно-функціональний стан міокарда, серцево-судинний ризик

Фібриляцію і тріпотіння передсердь (ФП/ТП) розглядають у сучасних узгоджених настановах як визнаний незалежний предиктор виникнення ішемічного інсульту і серцевої недостатності (СН) незалежно від наявності симптомів, зумовлених аритмією [16]. Більш ніж у 40 % пацієнтів з ішемічним інсультом, в яких наявна ФП, порушення ритму є безсимптомним і нерідко вперше виявляється одночасно з інсультом [4, 9, 12, 28]. Популяційні дослідження останніх років вказують на зростання поширеності безсимптомної ФП/ТП серед населення України [2] та поза її межами [3, 11]. Впровадження сучасних методів тривалої реєстрації електрокардіограми (ЕКГ), зокрема імплантованих моніторів, дозволило встановити значну поширеність безсимптомної ФП/ТП у пацієнтів з персистентною ФП/ТП після медикаментозної або електричної кардіоверсії [10, 18], а також після інвазивних та кардіохірургічних втручань [8, 25, 34]. Водночас ведення пацієнтів із безсимптомними формами ФП/ТП, зокрема оцінка доцільності відновлення синусового ритму, потреби в антиаритмічній та антикоагулянтній терапії, залишається вельми суперечливою проблемою.

Мета роботи – вивчити поширеність безсимптомної фібриляції і тріпотіння передсердь у госпіталізованих пацієнтів, порівняти профіль

серцево-судинного ризику, клінічні особливості та показники структурно-функціонального стану міокарда у хворих з вираженими симптомами аритмії і без них.

Матеріал і методи

У дослідження залучили 685 пацієнтів з різними формами ФП/ТП, у тому числі 390 (56,9 %) чоловіків і 295 (43,1 %) жінок віком 36–87 років, послідовно госпіталізованих у Львівський обласний кардіологічний центр із січня до червня 2013 р. Критерієм залучення в дослідження була наявність раніше документованої або вперше виявленої будь-якої форми ФП/ТП.

Куріння зареєстрували у 46 (6,7 %) хворих, 144 (21,0 %) пацієнти мали надлишкову масу тіла (індекс маси тіла (ІМТ) 25,0–29,9 кг/м²), у 233 пацієнтів (34,0 %) виявили ожиріння I ступеня, у 158 (23,1 %) – II ступеня, у 116 (16,9 %) – III ступеня.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) була наявна у 588 (85,8 %) пацієнтів, гіпертензивний криз був причиною госпіталізації у 24 (3,5 %) хворих. Стабільні форми ішемічної хвороби (ІХС) діагностували у 296 (43,2 %) пацієнтів, зокрема післяінфарктний кардіосклероз – у 165 (24,1 %), стабільну стенокардію – у 196 (28,6 %), перенесене раніше

реваскуляризаційне втручання – у 7 (1,0 %) пацієнтів. Гострий інфаркт міокарда (ІМ) діагностували у 36 (5,25 %), нестабільну стенокардію – у 160 (23,3 %) пацієнтів. У 497 (72,55 %) хворих були ознаки СН: I функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (НУНА) – у 178 (35,81 %), II ФК – у 148 (29,7 %), III–IV ФК – у 171 (34,4 %) пацієнтів. Перенесене раніше гостре порушення мозкового кровообігу реєстрували у 55 (8,0 %) хворих, інші тромбоемболічні ускладнення – у 36 (5,2 %) осіб. У 22 (3,2 %) пацієнтів діагностували кардіоміопатії: у 16 (2,3 %) – дилатаційну, у 6 (0,9 %) – гіпертрофічну. Гострий міокардит виявлено в 4 (0,6 %) пацієнтів, міокардіофіброз – у 177 (25,8 %), хронічну ревматичну хворобу з мітральною вадою серця – в 11 (1,6 %). У 3 (0,4 %) пацієнтів раніше здійснили протезування мітрального клапана. Загалом генез ФП оцінили як клапанний у 50 (7,29 %) пацієнтів. Постійний штучний водій ритму з приводу синдрому слабкості синусового вузла або атріовентрикулярної блокади II–III ступеня був імплантований 29 (4,2 %) хворим.

Цукровий діабет 2-го типу виявили у 102 (14,8 %) пацієнтів. У 50 (7,2 %) осіб діагностували супутні хвороби щитоподібної залози, у 62 (9 %) – хронічні хвороби легень. Ідіопатичну форму ФП/ТП відзначено у 16 (2,3 %) хворих.

ФП/ТП діагностували при плановій реєстрації ЕКГ у 12 відведеннях на електрокардіографах «ЕКЗТ-08» («РЕМА», Україна) та «Юкард-100» («Ютас», Україна), а також з допомогою безперервного моніторування ЕКГ упродовж 24 год, яке здійснювали за звичайними показаннями з використанням реєстраторів «03260» і «03250В» виробництва «Сольвейг» (Україна). У 582 (85,0 %) пацієнтів зареєстрували лише ФП, у 55 (8,0 %) осіб – поєднання ТП і ФП, у 48 (7,0 %) – лише ТП. У 9 (1,54 %) пацієнтів ФП/ТП діагностували вперше. Постійну форму ФП/ТП спостерігали у 346 (50,5 %) пацієнтів, персистентну – у 134 (19,6 %), пароксизмальну – у 205 (29,9 %) хворих.

Усім пацієнтам виконували ехокардіографічне дослідження в М-, В- і доплерівському режимі з допомогою системи Sonoline Versa Plus (Siemens, Німеччина) за звичайним протоколом, використовуючи секторний датчик з частотою 3,5 МГц. Оцінювали стан клапанів, сумарну та сегментарну скоротливість лівого шлуночка (ЛШ), визначали розміри камер серця: лівого передсердя (ЛП), ЛШ, правого шлуночка (ПШ),

аорти, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і задньої стінки лівого шлуночка (ТЗС ЛШ) та фракцію викиду (ФВ) за методом Сімсона. Систолічна функція ЛШ була збережена (ФВ ЛШ більше 45 %) у 434 (63,4 %) хворих, у 251 (36,6 %) пацієнта ФВ ЛШ була нижче 45 %.

Усіх обстежених розділили на дві групи залежно від симптомів аритмії за шкалою EHRA [5, 6]. У першу групу увійшли 105 (15,3 %) пацієнтів з безсимптомною ФП/ТП (I клас за EHRA), у другу – 580 (84,7 %) хворих із симптомною аритмією (II–IV класи за EHRA). Серед симптомних пацієнтів 559 (81,6 %) осіб мали легкі (II клас за EHRA), 20 (2,9 %) – серйозні (III клас за EHRA), один (0,2 %) – інвалідизувальні (IV клас за EHRA) симптоми аритмії. У порівнюваних групах оцінювали демографічні та антропометричні показники, чинники серцево-судинного ризику за шкалою CHA₂DS₂-VASc, частоту виявлення різних форм ФП/ТП, фонової та супутньої патології, ехокардіографічні параметри.

Статистичну обробку матеріалу виконали за допомогою пакета прикладних програм Statistica 5.0. Оскільки групи були різні за чисельністю, а розподіл більшості параметричних показників не відповідав закону нормальності (згідно з тестом Шапіро – Вілкса), то параметричні й рангові характеристики описували за медіаною (нижній – верхній квартилі) і порівнювали за допомогою непараметричного критерію Манна – Уїтні. Для порівняння якісних характеристик (таблиці спряженостей) застосовували критерій χ^2 .

Результати та їх обговорення

Групи пацієнтів із симптомною і безсимптомною ФП/ТП достовірно не відрізнялися за віком, співвідношенням статей, антропометричними показниками та шкідливими звичками (табл. 1).

У більшості хворих, незалежно від симптомів аритмії, реєстрували фонові серцево-судинні хвороби. Порівняльну характеристику чинників серцево-судинного ризику та супутньої патології у групах наведено в табл. 2. У пацієнтів із безсимптомною ФП/ТП частіше діагностували міокардіофіброз ($P=0,0003$), а в пацієнтів із симптомами – перенесений раніше ІМ ($P=0,005$). Не виявлено суттєвих відмінностей між групами за наявністю перенесених тромбоемболічних подій, цукрового діабету, хронічних обструктивних хвороб легень, хвороб щитоподібної залози,

Таблиця 1

Вік, стать, антропометричні параметри та статус куріння у пацієнтів із симптомною і безсимптомною ФП/ТП

Показник	Величина показника, медіана (нижній – верхній квантилі), у порівнюваних групах	
	Безсимптомна ФП/ТП (n=105)	Симптомна ФП/ТП (n=580)
Вік, роки	67 (54–75)	67 (60–74)
Зріст, см	172,5 (167–179)	170 (164–175)
Маса тіла, кг	87 (75–100)	80 (72–95)
ІМТ, кг/м ²	28,4 (25,9–33,0)	28,6 (25,4–32,3)
Частота виявлення, абс. (%)		
Чоловіки	66 (62,9 %)	324 (55,9 %)
Жінки	39 (37,1 %)	256 (44,1 %)
Куріння	7 (6,6 %)	39 (6,7 %)

хронічної ревматичної хвороби серця, кардіоміопатій, хвороб клапанів серця. Пацієнти з безсимптомною ФП/ТП достовірно частіше зверталися до лікаря з огляду на вияви СН III–IV функціональних класів NYHA (P=0,001), імовірно, спричинені «тахікардіоміопатією». У пацієнтів із безсимптомною ФП/ТП також частіше було раніше імплантовано постійний штучний водій ритму (P=0,001; див. табл. 2).

Постійну форму ФП/ТП зареєстровано у 346 (50,5 %) пацієнтів, персистентну – у 134 (19,6 %), пароксизмальну – у 205 (29,9 %). Статистично

значущої різниці щодо частоти постійної, персистентної та пароксизмальної форм у пацієнтів із симптомною і безсимптомною ФП/ТП не виявлено. Водночас логічно припустити, що симптоми при постійній (перманентній) ФП/ТП можуть бути частіше спричинені виникненням «тахікардіоміопатії» і СН.

Серед усіх госпіталізованих пацієнтів з ФП/ТП ізольовану ФП виявлено у 582 (85 %) пацієнтів, ізольоване ТП – у 48 (7 %), а поєднання цих порушень ритму спостерігали у 55 (8 %) хворих. Статистично значущої різниці щодо частоти

Таблиця 2

Супутні хвороби в пацієнтів із симптомною та безсимптомною ФП/ТП, n (%)

Показник	Безсимптомна ФП/ТП (n=105)	Симптомна ФП/ТП (n=580)
Гіпертонічна хвороба	89 (84,7 %)	499 (86 %)
Перенесений ІМ	14 (13,3 %)	151 (26 %)*
Хвороби щитоподібної залози	5 (4,7 %)	45 (7,7 %)
Цукровий діабет	16 (15,2 %)	86 (14,8 %)
Перенесені гострі порушення мозкового кровообігу	7 (6,6 %)	48 (8,2 %)
Перенесені тромбоемболічні події	4 (3,8 %)	32 (5,5 %)
Хронічна обструктивна хвороба легень	5 (4,7 %)	57 (9,8 %)
ФП/ТП, яка виникла вперше	1 (0,14 %)	8 (1,38 %)
Серцева недостатність	81 (77,1 %)	416 (71,7 %)
I ФК за NYHA	14 (17,3 %)	113 (27,1 %)
II ФК за NYHA	16 (19,8 %)	142 (34,2 %)
III–IV ФК за NYHA	46 (56,7 %)	161 (38,7 %)*
Постійний штучний водій ритму	22 (20,95 %)	7 (1,21 %)*
Гострий ІМ	3 (2,86 %)	33 (5,69 %)
Стабільна стенокардія I ФК	0	3 (0,52 %)
Стабільна стенокардія II–IV ФК	23 (21,9 %)	161 (27,8 %)
Клапанна ФП/ТП	9 (8,0 %)	41 (7,1 %)
Дилатаційна кардіоміопатія	3 (2,86 %)	13 (2,24 %)
Гіпертрофічна кардіоміопатія	1 (0,95 %)	3 (0,52 %)
Міокардіофіброз	42 (40 %)	135 (23,28 %)*
Гострий міокардит	0	4 (0,6 %)

Примітка. * – різниця показників достовірна порівняно з такими в пацієнтів із безсимптомною ФП/ТП (P<0,05). Те саме в табл. 4.

Таблиця 3

Частота виявлення різних клінічних форм ФП/ТП залежно від наявності симптомів аритмії, n (%)

Показник	Безсимптомна ФП/ТП (n=105)	Симптомна ФП/ТП (n=580)
Персистентна форма ФП/ТП	28 (26,7 %)	106 (18,3 %)
Пароксизмальна форма ФП/ТП	30 (28,6 %)	175 (30,2 %)
Постійна форма ФП/ТП	47 (44,7 %)	299 (51,5 %)
Ізольована ФП	77 (73,3 %)	505 (87,1 %)
Ізольоване ТП	11 (10,5 %)	37 (6,3 %)
Поєднання ФП та ТП	17 (16,2 %)	38 (6,6 %)
Уперше виявлена ФП/ТП	1 (0,14 %)	8 (1,38 %)

виявлення ізольованої ФП або ТП, а також поєднання цих аритмій у пацієнтів досліджуваних груп не було (табл. 3). Уперше діагностовану ФП/ТП загалом зареєстровано лише в 9 (1,52 %) пацієнтів. Наголосимо, що перед госпіталізацією більшість пацієнтів були оглянуті на амбулаторному етапі, що зумовило суттєве зниження частки пацієнтів, в яких ФП/ТП уперше діагностовано під час стаціонарного лікування [1].

При аналізі ехокардіографічних параметрів не виявлено значущих відмінностей між групами щодо розмірів аорти, ПШ, ТМШП та ТЗС ЛШ (табл. 4). Але в пацієнтів із безсимптомною ФП/ТП більшими були розміри лівих камер серця, ніж у осіб із симптомною аритмією, що своєю чергою визначало домінування виявів хвороби. Зниження систолічної функції ЛШ (ФВ ЛШ < 45 %) спостерігали в 41 (16,3 %) пацієнта без симптомів ФП/ТП і у 64 (14,7 %) осіб із симптомами аритмії, без значущої відмінності між групами обстежених. Незалежно від симптомів аритмії, у більшості хворих з ФП/ТП відзначено високий серцево-судинний ризик, а медіана бала за шкалою CHA₂DS₂-VASc в обох групах становила 3.

Результати багатьох нещодавніх досліджень та реєстрів свідчать про значну поширеність малосимптомних і безсимптомних форм ФП/ТП [2, 3, 11, 32]. За даними Канадського реєстру з великою кількістю амбулаторних пацієнтів, у

21 % хворих з уперше діагностованою ФП аритмія була безсимптомною [17]. Подібно до когорт багаточентрових досліджень [20, 21], у більшості з обстежених нами пацієнтів без симптомів ФП/ТП відзначено гіпертонічну хворобу та/або ІХС. Безсимптомна ФП/ТП часто асоціювалася також з ознаками СН III–IV ФК за NYHA і дилатацією лівих відділів серця. У дослідженні AFFIRM [13] за участю понад 4000 пацієнтів з ФП/ТП у пацієнтів без симптомів аритмії рідше діагностували структурну хворобу серця, але частіше виявляли цереброваскулярну патологію. У цьому ж дослідженні безсимптомні аритмії асоціювалися з більшою тривалістю ФП/ТП, нижчою частотою скорочень серця та збереженою систолічною функцією ЛШ. Аналогічні результати отримано також у дослідженні RACE [29]. Є дані про те, що безсимптомна ФП/ТП поєднується з більшим ризиком виникнення ІМ [23], а у багатьох хворих з гострим ІМ часто фіксують безсимптомні короткочасні пароксизми ФП/ТП [31]. Водночас у нашому дослідженні безсимптомні форми ФП/ТП частіше спостерігали в пацієнтів з міокардіофіброзом, а перенесений раніше ІМ частіше реєстрували в пацієнтів із симптомами аритмії.

За даними літератури, наявність цукрового діабету може сприяти збільшенню поширеності ФП/ТП, зокрема безсимптомних епізодів аритмії [17, 22, 30, 33]. У нашому дослідженні не виявле-

Таблиця 4

Ехокардіографічні параметри в пацієнтів із симптомною і безсимптомною ФП/ТП, медіана (нижній – верхній кuartилі)

Показник	Безсимптомна ФП/ТП (n=105)	Симптомна ФП/ТП (n=580)
Розмір ПШ, см	2,6 (2,4–2,9)	2,6 (2,3–2,9)
Розмір ЛП, см	4,6 (4,1– 5,1)	4,5 (4,0–4,9)*
Розмір аорти, см	3,2 (3 –3,6)	3,2 (3–3,5)
ТМШП, см	1,2 (1,1–1,4)	1,2 (1,1–1,4)
ТЗС ЛШ, см	1,2 (1,1–1,3)	1,2 (1,1–1,3)
Кінцеводіастолічний розмір ЛШ, см	5,5 (4,9–5,9)	5,2 (4,8–5,8)*
ФВ ЛШ, %	47 (35–56)	47 (38–58)

но відмінностей щодо наявності цукрового діабету в пацієнтів із симптомними та безсимптомними формами ФП/ТП. Дані літератури, зокрема результати, отримані з допомогою імплантованих моніторів, вказують також на більшу поширеність безсимптомної ФП/ТП у пацієнтів з гіпертонічною хворобою [26, 35]. У кожного шостого пацієнта з імплантованим постійним водієм ритму і ФП спостерігали безсимптомні епізоди аритмії [7, 14, 15, 24, 27], що повністю узгоджується з отриманими нами результатами.

Здійснене дослідження має певні обмеження, що обумовлено залученням лише пацієнтів, госпіталізованих у кардіологічну клініку. Очевидно, саме цим можна пояснити певні відмінності отриманих результатів від таких у дослідженнях за участю більш різноманітних категорій амбулаторних хворих. Неможливість надійно диференціювати скарги, спричинені аритмією і СН, є обмеженням самої класифікації EHRA. Оцінка нозологічної структури обстежених і, зокрема, диференційна діагностика міокардіофіброзу також мали певні обмеження з огляду на незначну частку пацієнтів з доступними даними коронарографії. Водночас отримані дані дозволяють визначити особливості когорти пацієнтів з ФП/ТП, госпіталізованих у спеціалізовану кардіологічну клініку в Україні.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що в 15,3 % госпіталізованих пацієнтів з ФП/ТП аритмія перебігає без клінічних симптомів. У хворих із безсимптомною ФП/ТП частіше спостерігали ознаки СН III–IV функціональних класів за NYHA та виявляли більші розміри лівих камер серця. Незалежно від наявних симптомів, обстежена когорта пацієнтів характеризувалася високим ризиком виникнення тромбоемболічних ускладнень.

Література

1. Жарінов О.Й., Залізна Ю.І., Міхалев К.О. Симптоми та клінічні характеристики пацієнтів з уперше виявленою фібриляцією передсердь // *Серце і судини*.– 2014.– № 4.– С. 33–39.
2. Срібна О.М., Горбась І.М. Поширеність порушень ритму та провідності серед сільського населення України // *Укр. кардіол. журн.*– 2008.– № 2.– С. 89–94.
3. Albina G., De Luca J., Conde D. et al. Atrial Fibrillation: An Observational Study with Outpatients // *Pacing Clin. Electrophysiol.*– 2014.– Vol. 37 (11).– P. 1485–1491.
4. Brambatti M., Connolly S.J., Gold M.R. et al. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events // *Circulation*.– 2014.– Vol. 29 (21).– P. 2094–2099.
5. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 31.– P. 2369–2429.
6. Camm A.J., Kirchhof P., Lip G.Y. et al. ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33 – P. 2719–2747.
7. Chen K.P., Dai Y., Hua W. et al. Reduction of atrial fibrillation in remotely monitored pacemaker patients: results from a Chinese multicentre registry // *Chin. Med. J (Engl.)*.– 2013.– Vol. 126 (22).– P. 4216–4221.
8. Chovančík J., Bulková V., Fiala M. et al. A comparison of two methods of long-term external ECG telemonitoring in patients after ablation for atrial fibrillation // *Vnitr. Lek.*– 2012.– Vol. 58 (9).– P. 633–639.
9. Christensen L.M., Krieger D.W., Højberg S. et al. Paroxysmal atrial fibrillation occurs often in cryptogenic ischaemic stroke. Final results from the SURPRISE study // *Eur. J. Neurol.*– 2014.– Vol. 21 (6).– P. 884–889.
10. Disertori M., Lombardi F., Barlera S. et al. Clinical characteristics of patients with asymptomatic recurrences of atrial fibrillation in the Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico-Atrial Fibrillation (GISSI-AF) trial // *Am. Heart J.*– 2011.– Vol. 162 (2).– P. 382–389.
11. Engdahl J., Andersson L., Mirskaya M. et al. Stepwise Screening of Atrial Fibrillation in a 75-Year Old Population: Implications for Stroke Prevention // *Circulation*.– 2013.– Vol. 127 (8).– P. 930–937.
12. Fernandez V., Béjot Y., Zeller M. et al. Silent atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: interest of continuous ECG monitoring // *Eur. Neurol.*– 2014.– Vol. 71 (5-6).– P. 313–318.
13. Flaker G.C., Belew K., Beckman K. et al. Asymptomatic atrial fibrillation: demographic features and prognostic information from the Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) study // *Am. Heart J.*– 2005.– Vol. 149 (4).– P. 657–663.
14. Hohnloser S.H., Capucci A., Fain E. et al. Asymptomatic atrial fibrillation and Stroke Evaluation in pacemaker patients and the atrial fibrillation Reduction atrial pacing Trial (ASSERT) // *Am. Heart J.*– 2006.– Vol. 152 (3).– P. 442–447.
15. Israel C.W., Gronefeld G., Ehrlich J.R. et al. Long-term risk of recurrent atrial fibrillation as documented by an implantable monitoring device: implications for optimal patient care // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 47–52.
16. January C.T., Wann L.S., Alper J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: Executive Summary // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64 (21).– P. 2246–2280.
17. Kerr C., Boone J., Connolly S. et al. Follow-up of atrial fibrillation: the initial experience of the Canadian Registry of Atrial Fibrillation // *Eur. Heart J.*– 1996.– Vol. 17 (Suppl. C).– P. 48–51.
18. Komatsu T., Tachibana H., Satoh Y. et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs therapy in preventing AF recurrence and long-term cardiovascular prognosis in patients with asymptomatic paroxysmal atrial fibrillation // *Int. Heart J.*– 2010.– Vol. 51 (2).– P. 98–104.
19. Latini R., Staszewsky L., Sun J.L. et al. Incidence of atrial fibrillation in a population with impaired glucose tolerance: the contribution of glucose metabolism and other risk factors. A post hoc analysis of the nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research trial // *Am. Heart. J.*– 2013.– Vol. 166 (5).– P. 935–940.
20. Lau Y.F., Yiu K.H., Siu C.W. et al. Hypertension and atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology and therapeutic implications // *J. Hum. Hypertens.*– 2012.– Vol. 26 (10).– P. 563–569.
21. Manolis A.J., Rosei E.A., Coca A. et al. Hypertension and atrial fibrillation: diagnostic approach, prevention and treatment. Position paper of the Working Group Hypertension Arrhythmias and Thrombosis of the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30 (2).– P. 239–252.
22. Marfella R., Rizzo M.R., Capoluongo M.C. et al. Cryptogenic stroke and diabetes: a probable link between silent atrial fibrillation episodes and cerebrovascular disease // *Expert. Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 12 (3).– P. 323–329.

23. Martinez C., Katholing A., Freedman S.B. Adverse prognosis of incidentally detected ambulatory atrial fibrillation. A cohort study // *Thromb. Haemost.* – 2014. – Vol. 112 (2). – P. 276–286.
24. Orlov M.V., Ghali J.K., Araghi-Niknam M. et al. Asymptomatic atrial fibrillation in pacemaker recipients: incidence, progression, and determinants based on the atrial high rate trial // *Pacing. Clin. Electrophysiol.* – 2007. – Vol. 30. – P. 404–411.
25. Pokushalov E., Romanov A., Cherniavsky A. et al. Ablation of paroxysmal atrial fibrillation during coronary artery bypass grafting: 12 months' follow-up through implantable loop recorder // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40 (2). – P. 405–411.
26. Quinn F.R., Gladstone D. Screening for undiagnosed atrial fibrillation in the community // *Curr. Opin. Cardiol.* – 2014. – Vol. 29 (1). – P. 28–35.
27. Radeljić V., Pavlović N., Manola Š. et al. Incidence and predictors of asymptomatic atrial fibrillation in patients older than 70 years with complete atrioventricular block and dual chamber pacemaker implantation // *Croat. Med. J.* – 2011. – Vol. 52 (1). – P. 61–67.
28. Raviele A. Asymptomatic Atrial Fibrillation After Cryptogenetic Stroke: Incidence, Clinical Significance, and Therapeutic Implications // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2015. – Vol. 8 (2). – P. 249–251.
29. Rienstra M., Vermond R.A., Crijns H.J. et al. Asymptomatic persistent atrial fibrillation and outcome: results of the RACE study // *Heart Rhythm.* – 2014. – Vol. 11 (6). – P. 939–945.
30. Rizzo M.R., Sasso F.C., Marfella R. et al. Autonomic dysfunction is associated with brief episodes of atrial fibrillation in type 2 diabetes // *J. Diabetes Complications.* – 2015. – Vol. 29 (1). – P. 88–92.
31. Stamboul K., Zeller M., Fauchier L. et al. Incidence and prognostic significance of silent atrial fibrillation in acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.* – 2014. – Vol. 174 (3). – P. 611–617.
32. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J. et al. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart.* – 2001. – Vol. 86 (5). – P. 516–521.
33. Von Bandemer S., Merkel S., Nimako-Doffour A. et al. Diabetes and atrial fibrillation: stratification and prevention of stroke risks // *EPMA J.* – 2014. – Vol. 5 (1). – P. 17.
34. Verma A., Champagne J., Sapp J. et al. Discerning the Incidence of Symptomatic and Asymptomatic Episodes of Atrial Fibrillation Before and After Catheter Ablation (DISCERN AF). A Prospective, Multicenter Study // *JAMA Intern. Med.* – 2013. – Vol. 173 (2). – P. 149–156.
35. Wong J.S., Fong A.Y. et al. Prevalence of asymptomatic atrial fibrillation in Malaysian patients with hypertension // *Med. J. Malaysia.* – 2013. – Vol. 68 (2). – P. 141–143.

Надійшла 15.09.2015 р.

Клинические характеристики госпитализированных пациентов с бессимптомной фибрилляцией и трепетанием предсердий по данным одноцентрового регистра

Н.С. Павлык¹, У.П. Черныга-Ройко², С.С. Павлык¹, О.И. Жаринов³

¹ Львовский областной государственный клинический лечебно-диагностический кардиологический центр

² Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого

³ Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев

Цель работы – изучить распространенность бессимптомной фибрилляции и трепетания предсердий (ФП/ТП) у госпитализированных пациентов, сравнить профиль сердечно-сосудистого риска, клинические особенности и показатели структурно-функционального состояния миокарда у больных с выраженными симптомами аритмии и без них.

Материал и методы. В исследование включили 685 пациентов с разными формами ФП/ТП, последовательно госпитализированных в региональный кардиологический центр с января по июнь 2013 г. Больных разделили на две группы в зависимости от наличия симптомов аритмии по классификации EHRA: 105 (15,3 %) пациентов с бессимптомным течением ФП/ТП и 580 (84,7 %) пациентов с симптомной аритмией. Сравнивали факторы сердечно-сосудистого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc, сопутствующую патологию, эхокардиографические параметры.

Результаты. Группы пациентов с симптомным и асимптомным течением ФП/ТП не имели статистически значимых различий по возрасту, соотношению полов, антропометрическим показателям, наличию вредных привычек, а также частоте выявления перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, гипертонической болезни, сахарного диабета, тромбоэмболических событий, болезней щитовидной железы, хронической ревматической болезни сердца, кардиомиопатий, клапанных болезней и факторов сердечно-сосудистого риска по шкале CHA₂DS₂-VASc. У пациентов с бессимптомной ФП/ТП значительно чаще диагностировали признаки сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA (40 (38,1 %) по сравнению с 123 (21,2 %) у больных с симптомным течением аритмии; P=0,001). У них также были большими размеры левого предсердия (соответственно 4,6 (4,1–5,1) и 4,5 (4,0–4,9) см; P=0,05) и левого желудочка (соответственно 5,5 (4,9–5,9) и 5,2 (4,8–5,8) см; P=0,04).

Выводы. У 15,3 % госпитализированных пациентов с ФП/ТП аритмия протекает без клинических симптомов. У больных с бессимптомными формами ФП/ТП чаще наблюдали признаки сердечной недостаточности III–IV функционального класса по NYHA, регистрировали большие размеры левых камер сердца. Независимо от наличия симптомов, обследованные пациенты характеризовались высоким риском развития тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: бессимптомная фибрилляция предсердий, трепетание предсердий, клинические характеристики, структурно-функциональное состояние миокарда, сердечно-сосудистый риск.

Clinical characteristics of hospitalized patients with silent atrial fibrillation and flutter in one-center registry

N.S. Pavlyk¹, U.P. Chernyaha-Royko², S.S. Pavlyk¹, O.J. Zharinov³

¹ Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Cardiology Center, Ukraine

² Danylo Galycky Lviv National Medical University, Ukraine

³ Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to study the prevalence of silent atrial fibrillation (AF) and atrial flutter (AFL) in hospitalized patients, to compare cardiovascular risk, clinical characteristics, myocardial structure and function in patients with and without symptoms of arrhythmia.

Material and methods. The study included 685 patients with different forms of AF/AFL, consecutively hospitalized into the regional cardiology centre from January to June 2013. All patients were divided into two groups depending on arrhythmia symptoms evaluated according to the EHRA classification. The first group consisted of 105 (15.3 %) patients with asymptomatic AF/AFL, second group – 580 (84.7 %) patients with symptomatic arrhythmia. Cardiovascular risk factors (CHA₂DS₂-VASC), clinical characteristics and echocardiographic parameters were compared between two groups.

Results. There were no significant differences between two groups regarding age, gender, anthropometric parameters and harmful habits. There were also no statistically significant differences regarding earlier stroke, hypertension, diabetes mellitus, thromboembolic events, thyroid pathology, rheumatism, cardiomyopathies, valvular diseases and CHA₂DS₂-VASC cardiovascular risk factors between two groups. Asymptomatic patients with AF/AFL more often had heart failure III–IV classes NYHA (40 (38.1 %) against 123 (21.2 %), P=0.001). They had larger left atrium (4.6 (4.1–5.1) against 4.5 (4.0–4.9) cm, P=0.05) and left ventricle (5.5 (4.9–5.9) against 5.2 (4.8–5.8) cm, P=0.04).

Conclusions. Arrhythmia is asymptomatic in 15.3 % hospitalized patients with AF/AFL. Patients with silent AF/AFL had more prevalence of heart failure III–IV classes NYHA, larger left atrium and left ventricle. Independent of arrhythmia symptoms, the investigated cohort had high risk of thromboembolic complications.

Key words: asymptomatic atrial fibrillation, atrial flutter, clinical characteristics, myocardial structure and function, cardiovascular risk.

УДК 616.126.42-073.7-074:577.112

Галектин-3 и обратное ремоделирование сердца после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана

В.И. Целуйко, А.В. Жадан, Э. Зедгинидзе

*Харьковская медицинская академия последипломного образования***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** галектин-3, недостаточность митрального клапана, ремоделирование, сердечная недостаточность

Процессы обратного ремоделирования левого желудочка (ЛЖ) после хирургической коррекции недостаточности митрального клапана (НМК) не всегда соответствуют ожиданиям и в некоторых случаях отсутствуют. Это может объясняться тем, что в реализации данных изменений принимают участие различные патофизиологические факторы.

В исследованиях, посвященных изучению влияния оперативного вмешательства на внутрисердечную гемодинамику, показано, что дооперационные размеры ЛЖ являются предиктором обратного ремоделирования после кардиохирургического вмешательства. А значительные изменения и дилатация ЛЖ после восстановления функции митрального клапана ассоциированы с менее значимыми позитивными изменениями и обуславливают необходимость дополнительных хирургических процедур.

Нормализация структуры и функции левых камер сердца после оперативного вмешательства на митральном клапане, активность процессов фиброза и воспаления также влияют на характер, скорость и степень структурно-функционального восстановления [3, 9].

В моделях на животных повышение уровня галектина-3 описано при печеночном [1, 2], почечном [4] и кардиальном [6–8] фиброзе. Более детальное изучение роли галектина-3 в ремоделировании сердца показало, что биомаркер был локализован именно в участках фиброза, наряду с фибробластами и макрофа-

гами. Связанный с антителами галектин-3 был визуализирован преимущественно в фиброзных областях [10]. Это является свидетельством того, что галектин-3 связывается с внеклеточными белками.

Уменьшение размеров ЛЖ после хирургической коррекции митрального клапана в значительной степени связано с улучшением исходов при НМК. Следовательно, понимание патофизиологических детерминант, лежащих в основе ремоделирования ЛЖ, может быть важным фактором усовершенствования хирургической стратегии и улучшения прогноза пациентов с сердечной недостаточностью (СН) и НМК. В частности изучение роли биомаркеров, связанных с процессами ремоделирования ЛЖ, таких как β -галактозид, связывающий белок галектин-3, может улучшить понимание этой проблемы.

По данным литературы, в норме уровень галектина-3 колеблется от 0,5 до 66,6 нг/мл. У пациентов с хронической СН и с уровнем галектина-3, превышающим более 17,8 нг/мл, обнаружен высокий риск неблагоприятных исходов, включая смертность или частоту госпитализаций, по сравнению с пациентами, у которых уровень показателя был ниже 17,8 нг/мл [5].

Цель работы – изучить связь уровня галектина-3, определенного перед хирургическим вмешательством, с динамикой эхокардиографических показателей и результатов теста с 6-минутной ходьбой у пациентов с недостаточностью митрального клапана.

Жадан Андрій Володимирович, к. мед. н., доцент кафедри
61176, м. Харків, Салтівське шосе, 266г
Тел./факс: +380 (57) 725-11-36. E-mail: avzhadan@ua.fm

Материал и методы

В исследование включено 48 пациентов (32 (67 %) мужчины и 16 (33 %) женщин) с НМК. Возраст больных – в среднем (57,5±12,4) года. Артериальную гипертензию наблюдали у 15 (31 %) лиц, сахарный диабет – у 7 (15 %). СН I–II функционального класса по классификации NYHA отмечена у 8 (17 %) больных, III–IV функционального класса – у 40 (83 %). У 20 (42 %) пациентов регистрировали легочную гипертензию, у 22 (46 %) – фибрилляцию предсердий.

Наиболее частым этиологическим фактором у протезированных больных были дегенеративные изменения клапанного аппарата – у 18 (38 %) лиц. У 15 (31 %) больных причиной порока был инфекционный эндокардит, ревматическое поражение митрального клапана зарегистрировано у 12 (26 %) пациентов.

Критериями исключения были острый коронарный синдром и онкологические заболевания. Все пациенты перед включением и на протяжении всего периода исследования получали стандартную терапию (антигипертензивные препараты, антиаритмические препараты, антикоагулянты, при наличии показаний, статины).

Всем пациентам выполняли стандартное диагностическое обследование, включающее сбор анамнеза, осмотр, 12-канальную поверхностную ЭКГ, трансторакальную эхокардиографию для оценки систолической и структурной патологии сердца, определение уровня галектина-3, тест с 6-минутной ходьбой. Содержание галектина-3 в плазме крови определяли иммуноферментным методом с помощью наборов производства eBioscience (США).

Обработку результатов выполняли с использованием пакета статистического анализа Statistica 8.0. При нормальном распределении количественные признаки представлены в виде среднего и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), для сравнения средних двух выборок применяли критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $P < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Хирургическое вмешательство на митральном клапане не только оказывало благоприятное влияние на клинические проявления, но и обеспечивало улучшение показателей эхокардиографии. В целом в группе пациентов с НМК

наблюдали статистически значимое ($P < 0,05$) снижение размеров левого предсердия (ЛП) и ЛЖ (табл. 1).

Связь уровня галектина-3 с течением послеоперационного периода изучена в исследовании, проведенном медицинским центром университета Лейдена (Нидерланды, 2012). В нем участвовали 42 больных (69 % мужчин) с митральным пороком сердца, осложненным СН и умеренно выраженной или тяжелой митральной регургитацией. Средний возраст больных составил (66±10) лет, средний уровень галектина-3 – (20,1±7,9) нг/мл. Всем пациентам проведено протезирование митрального клапана. После хирургической реконструкции митрального клапана наблюдали значимую корреляцию между базовым уровнем галектина-3 и изменениями конечнодиастолического давления ЛЖ [5]. Исследование показало, что высокая специфичность и чувствительность метода могут наблюдаться при содержании галектина-3 $\leq 18,2$ нг/мл: ниже данного уровня показатель был независимым фактором, определяющим развитие обратного ремоделирования ЛЖ у больных в течение 6 мес наблюдения.

В нашем исследовании мы использовали ранее полученные значения, и в зависимости от уровня галектина-3 пациенты также были услов-

Таблица 1
Эхокардиографические показатели у пациентов с недостаточностью митрального клапана

Показатель	Величина показателя ($M \pm \sigma$)		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес
ЛП, мм	56,2±6,9	49,3±6,7	44,6±5,9*
КСР ЛЖ, мм	42,9±5,2	43,2±4,7	36,6±4,0*
КДР ЛЖ, мм	64,5±7,6	59,6±6,4	53,3±5,7*
ПП, мм	39,8±4,6	40,5±4,5	38,4±4,1
ПЖ, мм	26,9±3,0	24,5±3,3	24,1±2,5
ФВ ЛЖ, %	56,1±6,7	52,9±5,6	58,1±4,1
ММЛЖ, г	170,1±48,1	169,6±41,1	179,7±39,5
ИММЛЖ, г/м ²	91,9±22,4	88,3±25,4	92,3±20,9
ТМПЖ, мм	10,9±1,1	10,5±1,1	10,7±1,6
ТЗСЛЖ, мм	10,9±1,1	10,5±1,2	11,0±1,5

Примечание. * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми до лечения ($P < 0,05$). КСР – конечно-систолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; ПП – правое предсердие; ПЖ – правый желудочек; ФВ – фракция выброса; ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка; ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка.

Таблиця 2

Динамика эхокардиографических показателей у пациентов с различным уровнем галектина-3

Показатель	Величина показателя (M±σ) у пациентов с уровнем галектина-3					
	≤ 18,2 нг/мл			> 18,2 нг/мл		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес	До лечения	Через 1 мес	Через 6 мес
ЛП, мм	57,1±6,9	52,1±6,2	44,5±5,3*	48,8±7,1	47,4±7,9	41,0±6,6*
КСР ЛЖ, мм	47,3±5,8	48,6±5,8	34,5±3,9*	45,0±4,6	40,9±4,3	39,3±3,5
КДР ЛЖ, мм	65,4±8,0	64,5±7,7	50,8±5,1*	63,8±7,7	58,3±6,6	56,0±6,2
ПП, мм	43,4±4,3	42,0±4,8	38,0±2,9	37,0±3,0	38,0±3,3	37,3±2,7
ПЖ, мм	26,1±1,4	25,1±1,5	23,5±1,3	24,8±2,9	23,9±2,9	23,7±2,0
ФВ ЛЖ, %	52,4±6,7	48,1±6,8	59,3±4,6*	55,5±7,5	55,7±4,4	55,3±4,0
ММЛЖ, г	183,4±46,1	186,3±43,2	181,5±47,5	184,5±42,0	188,6±46,9	175,3±38,0
ИММЛЖ, г/м ²	98,9±26,3	105,5±22,6	99,4±24,0	93,7±20,7	95,6±19,4	83,0±14,4
ТМПЖ, мм	10,1±1,1	10,1±1,1	10,0±1,0	10,0±0,8	10,7±1,1	10,3±1,2
ТЗСЛЖ, мм	10,0±1,0	10,1±1,1	10,0±1,0	10,0±0,8	11,1±1,2	11,0±1,0

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

но разделены на две группы: с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл и выше 18,2 нг/мл.

У пациентов с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл через 6 мес после оперативного вмешательства наблюдали позитивную динамику размеров ЛЖ ($P < 0,05$). Соответственно в этой группе увеличилась и ФВ ЛЖ ($P < 0,05$, табл. 2).

В группе пациентов с уровнем галектина-3 выше 18,2 нг/мл также отмечена позитивная динамика, но она носила менее выраженный характер. Различия были достоверны только при оценке размеров ЛП ($P < 0,05$, см. табл. 2). ФВ ЛЖ при этом оставалась практически неизменной.

С целью уточнения функционального класса СН проведен тест с 6-минутной ходьбой, результаты которого свидетельствуют о достоверном повышении толерантности к физической нагрузке после оперативного вмешательства. Результаты теста с 6-минутной ходьбой, выполненного до хирургического лечения, а также через 1 и 6 мес после операции составили соответственно (213±75), (340,2±84) и (486,4±92,4) м. Величина проходимой дистанции через 1 мес увеличилась на 60 %, а через 6 мес – на 128 %. Улучшение переносимости физических нагрузок отмечено в обеих группах пациентов независимо от исходного уровня галектина-3 (табл. 3). У больных с уровнем галектина-3 ≤ 18,2 нг/мл проходимая за 6 мин дистанция увеличилась на 43 % через 1 мес и на 70 % через 6 мес после оперативного вмешательства. У больных с уровнем галектина-3 > 18,2 нг/мл эти показатели составили соответственно 84 и 149 %.

Таким образом, оперативное лечение НМК обеспечивает достоверное уменьшение признаков ремоделирования ЛЖ, уменьшение функци-

Таблиця 3

Результаты теста с 6-минутной ходьбой

Группа	Дистанция 6-минутной ходьбы, м (M±σ)		
	До операции	Через 1 мес	Через 6 мес
Галектин-3 ≤ 18,2 нг/мл	241,3±76,3	344,4±85,2	410,0±91,2
Галектин-3 > 18,2 нг/мл	207,5±71,3	381,3±82,7	516,7±94,4

онального класса СН, о чем свидетельствует увеличение дистанции, проходимой во время теста с 6-минутной ходьбой.

Выводы

1. Хирургического лечение недостаточности митрального клапана обеспечивает улучшение структуры и функции камер сердца, о чем свидетельствует динамика показателей эхокардиографии через 6 мес после операции (уменьшение размеров левого предсердия, конечносистолического и конечнодиастолического размеров левого желудочка).

2. Уровень галектина-3 до операции оказывает влияние на выраженность позитивной динамики – уменьшение камер сердца. При исходно высоком уровне галектина-3 нормализация размеров левого желудочка и предсердий менее значима.

3. Повышение толерантности к физической нагрузке, уменьшение функционального класса сердечной недостаточности по данным теста с 6-минутной ходьбой через 6 мес после оперативного вмешательства отмечается как при исходно более низком, так и при более высоком

уровне галектина-3. У пацієнтів с уровнем галектина-3 менее 18,2 нг/мл проходима дистанция в тесте с 6-минутной ходьбой увеличилась на 70 %, а у больных с уровнем галектина-3 выше 18,2 нг/мл – на 149 %.

Литература

1. Friedman S.L. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury // *J. Biol. Chem.* – 2000. – Vol. 275. – P. 2247–2250.
2. Fukumori T., Takenaka Y., Yoshii T. et al. CD29 and CD7 mediate galectin-3-induced type II T-cell apoptosis // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 8302–8311.
3. Kimmenade R.R., Januzzi J.L.Jr., Ellinor P.T. Utility of aminoterminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 1217–1224.
4. Kitagawa K., Wada T., Furuichi K. et al. Blockade of CCR2 ameliorates progressive fibrosis in kidney // *Am. J. Pathol.* – 2004. – Vol. 165. – P. 237–246.
5. Kortekaas K.A., Hoogslag G.E., de Boer R.A. et al. Galectin-3 and left ventricular reverse remodeling after surgical mitral valve repair // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15 (9). – P. 1011–1018.
6. Lin Y.H., Lin L.Y., Wu Y.W. et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients // *Clin. Chim. Acta.* – 2009. – Vol. 409. – P. 96–99.
7. Liu Y.H., D'Ambrosio M., Liao T.D. et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2009. – Vol. 296. – P. 404–412.
8. Milting H., Ellinghaus P., Seewald M. Plasma biomarkers of myocardial fibrosis and remodeling in terminal heart failure patients supported by mechanical circulatory support devices // *J. Heart Lung Transplant.* – 2008. – Vol. 27. – P. 589–596.
9. Shah R.V., Chen-Tournoux A.A., Picard M.H. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure // *Eur. J. Heart Fail.* – 2010. – N 8. – P. 826–832.
10. Sano H., Hsu D.K., Apgar J.R. et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 112. – P. 389–397.

Надійшла 2.07.2015 р.

Галектин-3 і зворотне ремоделювання серця після хірургічної корекції недостатності мітрального клапана

В.Й. Целуйко, А.В. Жадан, Е. Зедгінідзе

Харківська медична академія післядипломної освіти

Мета роботи – вивчити зв'язок рівня галектина-3, визначеного перед хірургічним втручанням, з динамікою ехокардіографічних показників і результатів тесту з 6-хвилинною ходьбою в пацієнтів з недостатністю мітрального клапана.

Матеріал і методи. У дослідження залучено 48 пацієнтів з недостатністю мітрального клапана. Середній вік вихорих становив (57,5±12,4) року. Всім пацієнтам виконували стандартне діагностичне обстеження (збір анамнезу, огляд, 12-канальну поверхневу ЕКГ, трансторакальну ехокардіографію для оцінки систолічної та структурної патології серця), визначення рівня галектину-3, проводили тест із 6-хвилинною ходьбою.

Результати. Хірургічне втручання на мітральному клапані позитивно впливало не тільки на клінічні вияви, а й забезпечувало поліпшення показників ехокардіографії. У цілому в групі пацієнтів з недостатністю мітрального клапана спостерігали статистично значуще зниження розмірів лівого передсердя і лівого шлуночка (ЛШ). Привертає увагу, що в групі з рівнем галектину-3 ≤ 18,2 нг/мл через 6 міс після оперативного втручання спостерігали позитивну динаміку розмірів ЛШ. Кінцевосистолічний розмір ЛШ зменшився з (47,3±5,8) до (34,5±3,9) мм (P<0,05), а кінцеводіастолічний – з (65,4±8,0) до (50,8±5,1) мм (P<0,05). Відповідно в цій групі збільшилася і фракція викиду ЛШ (з (52,4±6,7) до (59,3±4,6) %).

Висновки. Хірургічне лікування недостатності мітрального клапана забезпечує поліпшення структури і функції камер серця, про що свідчить динаміка показників ехокардіографії через 6 міс після операції.

Ключові слова: галектин-3, недостатність мітрального клапана, ремоделювання, серцева недостатність.

Galectin-3 and reverse cardiac remodeling after surgical treatment of mitral insufficiency

V.I. Tseluyko, A.V. Zhadan, E. Zedginidze

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Ukraine

The aim – to study the relation between level of galectin-3 prior to surgery and further dynamics of echocardiography parameters and 6-minute walk test in patients with mitral insufficiency.

Material and methods. The study included 48 patients with mitral valve insufficiency. The mean age was 57.5±12.4 years. During the study all patients underwent standard diagnostic examination, including medical history, physical examination, 12-channel electrocardiogram, transthoracic echocardiography to evaluate systolic function and structural heart disease, determination of the galectin-3 level and 6-minute walk test.

Results. The mitral valve surgery had beneficial effect on clinical manifestations and echocardiography parameters. Statistically significant reduction of the size of left atrium and left ventricle was noted. Positive dynamics of the size of left ventricle was observed at 6 months after surgery in group with level of galectin-3 ≤ 18.2 ng/mL. The end diastolic volume decreased in this group from 47.3±5.8 to 34.5±3.9 mm (P<0.05), end systolic volume – from 65.4±8.0 to 50.8±5.1 mm (P<0.05). At the same time, EF increased from 52.4±6.7 to 59.3±4.6 %. The results of the 6-minute walk test showed significant increase of the exercise tolerance after surgery.

Conclusions. Surgical treatment of mitral regurgitation provides improvement of the structure and function of the heart chambers, as evidenced by the dynamics of echocardiography at 6 months after surgery.

Key words: galectin-3, mitral insufficiency, remodeling, heart failure.

УДК 616.12-008.313.2+616.124.2]-085

Современное немедикаментозное лечение фибрилляции предсердий у больных с систолической дисфункцией левого желудочка. Случай из практики

Ю.В. Зинченко¹, А.В. Доронин^{2,3}, М.Р. Икоркин¹¹ ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев² Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев³ ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фибрилляция предсердий, радиочастотная абляция, сердечная недостаточность, систолическая дисфункция левого желудочка

Фибрилляция предсердий (ФП) – наиболее распространенное нарушение ритма сердца. Ее частота в общей популяции составляет 1–2 % [3, 7]. В Европе ФП страдают более 6 млн человек, и на фоне старения населения ее распространенность в ближайшие 50 лет, по меньшей мере, удвоится. ФП увеличивает риск возникновения инсульта в 5 раз и обуславливает возникновение каждого пятого инсульта. Ишемический инсульт у больных с ФП часто заканчивается смертью. По сравнению с инсультом другой природы приводит к наиболее выраженной инвалидизации и чаще дает рецидив. Частота ишемического инсульта у больных с ФП без патологии клапанов составляет 5 % в год, что в 2–7 раз выше, чем у пациентов без аритмии [4]. Кроме того, у больных с ФП в три раза увеличивается риск развития сердечной недостаточности (СН) [3, 6]. Общая и сердечно-сосудистая смертность у больных с ФП в 2 раза выше, а затраты на лечение возрастают в 1,5 раза.

У большинства больных ФП неуклонно прогрессирует в персистирующую или постоянную формы, что сопряжено с эволюцией основного заболевания [3, 7]. Сохранение постоянной формы ФП способствует дальнейшему прогрессированию тяжести кардиальной патологии и

СН. В клинической практике у больных с постоянной формой ФП нередко не удается добиться жесткого контроля частоты желудочковых сокращений (ЧЖС). Антиаритмические препараты (ААП), рекомендуемые для замедления проведения в атриовентрикулярном соединении (β -адреноблокаторы, верапамил, дилтиазем), могут приводить к усугублению СН. Использование ААП I и III классов повышает риск возникновения проаритмий, внезапной кардиальной смерти и побочных эффектов. Увеличение смертности у больных с ФП, получающих антиаритмическую терапию (ААТ), подтверждено в нескольких исследованиях [8, 10]. Проаритмогенные и токсические побочные эффекты могут превзойти потенциальную пользу от их применения.

Для снижения частоты возникновения ФП или ограничения ее проявлений, на протяжении последнего десятилетия активно разрабатывали немедикаментозные методы лечения. Доказано, что катетерная абляция эффективна в лечении ФП, поскольку позволяет уменьшить симптомы, связанные с аритмией [1]. Ожидается, что применение этих методов в сочетании с новыми лекарственными средствами, в частности новыми антитромботическими препара-

Таблица
Данные эхокардиографии у обследованных больных до и после РЧА

Показатель	Пациент 1		Пациент 2		Пациент 3	
	До РЧА	После РЧА	До РЧА	После РЧА	До РЧА	После РЧА
Максимальный размер ЛП, см	4,7	4,6	5,2	4,3	4,8	4,5
Индекс максимального размера ЛП, см/м ²	2,18	2,12	2,6	2,1	2,3	2,14
Объем ЛП, мл		103,1	120,3	65	160	72,9
Индекс объема ЛП, мл/м ²		47,5	60,2	31,7	55,1	34,7
КСР ЛЖ, см	4,93	3,4	4,7	3,7	5,7	3,9
КДР ЛЖ, см	6,05	5,4	6,1	5,6	6,6	5,6
КСО ЛЖ, мл	131,2	48,0	101	58	159	67,0
Индекс КСО ЛЖ, мл/м ²	60,7	22,1	50,5	28,3	76,1	31,9
КДО ЛЖ, мл	188,9	142,0	178	156	225	154,0
Индекс КДО ЛЖ, мл/м ²	87,5	65,4	89	76,1	107,7	73,3
Фракция выброса ЛЖ, %	32	66	44	63	29	56
ТМЖП, см	1,0	1,1	1,1	1,1	0,9	1,0
ТЗС ЛЖ, см	0,9	1,0	1,0	1,0	0,9	0,9
Индекс массы миокарда ЛЖ, г/м ²	122,1	118,1	100,3	100,5	119	101,8
ОТС ЛЖ	0,3	0,37	0,33	0,36	0,42	0,32
Степень НАК	0	0	0	0	0	0
Степень НМК	3	1	2	1	1	1
Степень НТК	2	1	1	1	2	1
Степень НКЛА	1	0	0	0	0	0
САД в ЛА, мм рт. ст.	57	40	38	35	45	41

Примечание. ЛП – левое предсердие; ПП – правое предсердие; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; КСР – конечносистолический размер; КДР – конечнодиастолический размер; КСО – конечносистолический объем; КДО – конечнодиастолический объем; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗС – толщина задней стенки; ОТС – относительная толщина стенки; НАК – недостаточность аортального клапана; НМК – недостаточность митрального клапана; НТК – недостаточность трикуспидального клапана; НКЛА – недостаточность на клапане легочной артерии; САД – систолическое артериальное давление в легочной артерии.

тами и более безопасными ААП, поможет улучшить исходы у больных с ФП.

Катетерные деструкции с целью устранения ФП показаны пациентам с симптомами, которые плохо переносят ААТ, либо при отсутствии ее эффективности [2]. Добиться устойчивого синусового ритма удается у 50–80 % пациентов. Эффективность процедуры зависит от типа и длительности эпизода ФП, а также от метода устранения аритмии [1, 5, 9]. Частота наиболее опасных осложнений – летальных случаев и эмболий – составляет соответственно 0,05 и 0,28 %.

Катетерная радиочастотная абляция (РЧА) ФП в настоящее время становится все более распространенным методом радикального лечения аритмии. В проведенных крупных рандомизированных исследованиях и мировых регистрах показано возрастание эффективности этой процедуры и уменьшение количества осложнений, что связано с постоянным развитием технологий и накоплением опыта [1, 5]. В то

же время, выбор тактики лечения ФП – катетерная абляция или ААТ – до настоящего времени не определен.

В связи с этим представляют интерес несколько клинических наблюдений результатов проведения РЧА ФП пациентам с СН и систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ), у которых медикаментозная терапия была малоэффективна.

Пациент 1. Больной Г., 40 лет. Поступил в клинику с явлениями СН. При осмотре – акроцианоз, тахипноэ, влажные хрипы в нижних отделах легких, отеки нижних конечностей.

Электрокардиограмма (ЭКГ): тахисистолическая форма ФП со средней ЧЖС – 130 в мин. Артериальное давление – 110/70 мм рт. ст. Результаты эхокардиографии приведены в таблице. Чреспищеводная эхокардиография: в полости и ушке ЛП выявляется феномен спонтанного контрастирования – (2+), тромбов нет. Средняя скорость изгнания крови из ушка ЛП – 20,2 см/с.

Из анамнеза известно, что впервые бессимптомная ФП зарегистрирована 4 года назад при профосмотре. Синусовый ритм восстановлен медикаментозно амиодароном, но через несколько суток возник ранний рецидив ФП. Пациент повторно к врачу не обращался, поскольку аритмию не ощущал, и она не ограничивала его при выполнении физических нагрузок. Ухудшение самочувствия появилось в течение последних нескольких месяцев, которое больной связывает с интенсивными физическими перегрузками.

Учитывая объективные данные и результаты обследования, установлен диагноз: миокардиофиброз. Постоянная форма ФП. Назначено лечение: β -адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, сердечные гликозиды, мочегонные, антикоагулянты.

Через 3 мес состояние больного значительно улучшилось. Проведено холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ на фоне курсового приема бетаксолола 20 мг в сут: средняя ЧЖС – 92 в 1 мин (максимальная – 104, минимальная – 86, днем – 93, ночью – 92). Желудочковая экстрасистолия – 248, из них 72 эпизода парной.

Учитывая отсутствие целевых значений ЧЖС при ХМ ЭКГ, проведены ряд повторных обследований с использованием различных дозировок β -адреноблокаторов. Сердечные гликозиды в этот период не назначали, в связи с наличием желудочковой аритмии и хорошей переносимостью ФП.

ХМ ЭКГ (бетаксолол 30 мг/сут): средняя ЧЖС – 93 в 1 мин (максимальная – 105, минимальная – 78, днем – 94, ночью – 87). Желудочковая экстрасистолия – 196, из них 14 эпизодов парной.

ХМ ЭКГ (бетаксолол 30+10 мг/сут): средняя ЧЖС – 98 в 1 мин (максимальная – 111, минимальная – 79, днем – 100, ночью – 91). Желудочковая экстрасистолия – 699, из них 66 эпизодов парной и 12 – групповой.

Проведено также ХМ ЭКГ после отмены β -адреноблокаторов: средняя ЧЖС – 182 в 1 мин (максимальная – 208, минимальная – 95, днем – 182, ночью – 145). Желудочковая экстрасистолия – 375, из них 134 эпизодов парной и 6 – групповой.

Учитывая устойчивую тахисистолию на фоне проводимой терапии, отсутствие какой-либо сопутствующей патологии, а также молодой возраст пациента, рекомендовано проведение РЧА ФП.

Больному в плановом порядке выполнена изоляция устья верхней полой вены, левых и правых легочных вен попарно общим устьем, деструкция «роторов» в правом и левом предсердии. С помощью электрической кардиоверсии восстановлен синусовый ритм.

Через 3 мес пациент обследован повторно, в течение этого периода получал бетаксолол 20 мг/сут, амиодарон в поддерживающей дозе 200 мг/сут, сартаны, антикоагулянты. Пароксизмов ФП не регистрировали. На фоне проводимой терапии выполнено ХМ ЭКГ: средняя частота сокращений сердца (ЧСС) – 58 в 1 мин (максимальная – 80, минимальная – 53, днем – 60, ночью – 56). Наджелудочковая экстрасистолия – 7, желудочковых нарушений ритма не выявлено. Учитывая результаты проведенных исследований, отсутствие пароксизмальных нарушений ритма, рекомендовано отменить амиодарон и продолжить прием бетаксолола 20 мг и валсартана 80 мг/сут.

В течение 1,5 года после РЧА пациент принимал назначенное лечение. При ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 63 в 1 мин (максимальная – 100, минимальная – 45), наджелудочковая экстрасистолия – 31. Учитывая отсутствие пароксизмальных нарушений ритма, бетаксолол отменили. Через 4 мес после отмены β -адреноблокаторов выполнено ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 88 в 1 мин (максимальная – 138, минимальная – 68). Наджелудочковая экстрасистолия – 1046, желудочковых нарушений ритма не выявлено. Рекомендовано продолжить прием валсартана 80 мг/сут.

Еще через 3 мес у больного зарегистрирован пароксизм трепетания предсердий. Синусовый ритм восстановился через несколько суток спонтанно. Тем не менее, проведена повторная РЧА. В плановом порядке выполнены: повторная изоляция легочных вен на синусовом ритме, аппликации в зонах атипичных потенциалов в правом и левом предсердии, проведена линия аппликаций между верхней и нижней полыми венами, нанесены линии аппликаций в зоне каватрикуспидального перешейка. После выписки из стационара в течение 3 мес получал противорецидивную ААТ.

Через 3 года после первой РЧА и через год после повторной – больной обследован. Результаты эхокардиографии приведены в таблице. ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 89 в 1 мин (максимальная – 146, минимальная – 66). Наджелудочковых экстрасистол – 5 и желудочковых – 4.

Тредмил-тест: выполнил 10,2 МЕТ, максимальная ЧСС – 164 в 1 мин. Проба отрицательная, нарушений ритма не регистрировали.

В настоящее время пациент получает только антигипертензивную терапию (сартаны).

Пациент 2. Больной М., 54 года. Поступил в клинику с симптомами СН: одышка в покое, усиливающаяся при незначительной физической нагрузке; отеки голеней. ЭКГ: тахисистолическая форма ФП со средней ЧЖС – 170 в 1 мин. Артериальное давление – 100/60 мм рт. ст.

Аритмия появилась после перенесенного миокардита и беспокоит в течение 13 лет. Десять лет назад перенес острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии. С целью сохранения синусового ритма получал различные ААП (хинидин, пропafenон, этацин, соталол, амиодарон) и их комбинации. На фоне длительного приема амиодарона возник тиреотоксикоз. Учитывая неэффективность профилактической ААТ, больному сохранена постоянная форма ФП. Несмотря на проводимую терапию через полгода появились симптомы СН. Достигнуть контроля ЧЖС не удалось, поскольку средние суточные дозы β -адреноблокаторов вызывали артериальную гипотензию. Пациент получал сердечные гликозиды, β -адреноблокаторы, большие дозы мочегонных, но достигнуть существенных результатов в уменьшении симптомов СН не удавалось. Результаты эхокардиографии приведены в *таблице*. Учитывая неэффективность проводимого лечения, больной направлен в хирургическую клинику.

В плановом порядке проведена РЧА ФП. Через 4 сут возникло атипичное трепетание предсердий с коэффициентом проведения на желудочки 2 : 1 и ЧЖС – 135 в 1 мин, рефрактерное к ААТ и повторным кардиоверсиям. Назначена терапия, направленная на снижение ЧЖС (верапамил, дигоксин), и через 3 мес проведена повторная изоляция легочных вен и устранение типичного и атипичного трепетаний предсердий.

В течение 3 мес после повторной РЧА пациент получал амиодарон, антикоагулянты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, мочегонные. В течение этого периода нарушений ритма не зафиксировано, поэтому ААП и антикоагулянты отменены. Еще через 2 мес выполнено ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 89 в 1 мин

(максимальная – 142, минимальная – 61). Наджелудочковая экстрасистолия – 26 (из них 2 эпизода парной и 9 – групповой), желудочковая – 38 (из них парная – 6). Учитывая стабильную гемодинамику, отсутствие симптомов СН, хорошую переносимость физической нагрузки, лечение отменили.

ХМ ЭКГ через 1,5 года после повторной РЧА: средняя ЧСС – 82 в 1 мин (максимальная – 146, минимальная – 58). Наджелудочковая экстрасистолия – 34 (из них 4 эпизода групповой – до 4 комплексов), желудочковая – 3.

Плановое обследование через 2,5 года после повторной РЧА. Результаты эхокардиографии приведены в *таблице*. ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 78 в 1 мин (максимальная – 117, минимальная – 59). Наджелудочковая экстрасистолия – 37 (из них 1 эпизод нестойкой предсердной тахикардии до 11 комплексов), желудочковая – 15. Тредмил-тест: выполнил 10,2 МЕТ, максимальная ЧСС – 150 в 1 мин. Проба отрицательная, нарушений ритма не регистрировали.

В настоящее время пациент ведет активный образ жизни, занимается физкультурой, несколько раз в неделю осуществляет пробежки до 4 км.

Пациент 3. Больной З., 40 лет поступил в клинику с ФП и тяжелой застойной СН. Результаты эхокардиографии приведены в *таблице*. Предварительный диагноз: дилатационная кардиомиопатия. Постоянная форма ФП. СН IIБ стадии с систолической дисфункцией ЛЖ. Двухсторонняя нижнедолевая пневмония, правосторонний экссудативный плеврит. Синкопальные состояния.

Аритмию не ощущал, но, по данным медицинской документации, в течение полугода на ЭКГ регистрировали пароксизмы ФП. К врачу обращался по поводу гастрита, ААТ не получал. Самочувствие ухудшилось около месяца назад, когда появилась одышка при незначительной физической нагрузке, потери сознания.

Обзорная рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачные, рисунок нечеткий. Корни легких нечеткие, деформированы. Тень сердца значительно расширена в нижних отделах, талия сглажена. Дуга аорты не расширена (*рис. 1*).

После проведенного лечения состояние значительно улучшилось, удалось компенсировать СН и успешно контролировать ЧЖС, но существенной динамики показателей ЭхоКГ в

течение 3 мес после выписки из стационара добиться не удалось. В связи с этим синусовый ритм не восстанавливали. Получал β -адреноблокаторы, антикоагулянты, мочегонные.

Учитывая молодой возраст, отсутствие значимой сопутствующей патологии и симптомов СН, пациента направили на катетерное лечение. Больному проведены изоляция легочных вен, нанесены аппликации в местах регистрации «фрагментированных» электрограмм, линия аппликаций между полыми венами. После РЧА назначены: амиодарон, β -адреноблокаторы, антикоагулянты, мочегонные.

Через 2 недели после катетерного лечения у больного появились головокружения, в связи с чем пациент самостоятельно прекратил лечение. Обратился к врачу через 1 мес. На ЭКГ ускоренный атриовентрикулярный ритм с частотой 65 в 1 мин. Проведено ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 73 в 1 мин (максимальная – 150, минимальная – 36); эпизоды миграции водителя ритма по предсердиям с периодами замещающего ритма из атриовентрикулярного соединения (с частотой – 59–65 в 1 мин); наджелудочковая эктопическая активность преобладала в ночные и утренние часы, состояла из 5443 сокращений (из них 158 эпизодов – групповых до 4 комплексов, 190 – парных); желудочковой аритмии не зафиксировано.

Учитывая жалобы на головокружение в состоянии покоя при хорошей переносимости физических нагрузок, отсутствие симптомов СН, стабильную гемодинамику, дисфункцию синусового узла и вагусный генез предсердной эктопии по данным ХМ ЭКГ, медикаментозную терапию не назначали.



Рис. 1. Рентгенограмма органов грудной клетки пациента 3 при госпитализации.

Через 2 мес у больного возник пароксизм атипичного трепетания предсердий, который был купирован с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции.

Повторное обследование проведено через 1,5 года после РЧА. Результаты эхокардиографии приведены в таблице. Рентгенография органов грудной клетки: легочные поля прозрачные, рисунок нечеткий. Корни легких структурны, несколько деформированы. Синусы свободны. Тень сердца расширена в нижних отделах влево, талия сохранена. В динамике, по сравнению с предыдущим обследованием, отмечается уменьшение размеров тени сердца, более выражена дуга аорты за счет уменьшения левых отделов сердца (рис. 2).

ХМ ЭКГ: средняя ЧСС – 77 в 1 мин (максимальная – 142, минимальная – 48); 12 наджелудочковых экстрасистол и 2 – желудочковые. Тредмил-тест: Выполнил 14,9 MET, максимальная ЧСС – 173 в 1 мин. Проба отрицательная, нарушений ритма не регистрировали.

Что объединяет представленные клинические наблюдения?

1. Молодой возраст пациентов.
2. Отсутствие значимой сопутствующей патологии.
3. Снижение систолической функции миокарда ЛЖ вызвано аритмией.
4. Проводимая медикаментозная терапия не имела достаточной эффективности в контроле ЧЖС и лечении СН, а также долгосрочной перспективы.
5. Все пациенты, направленные на РЧА, были с постоянной формой ФП и тяжелой СН.

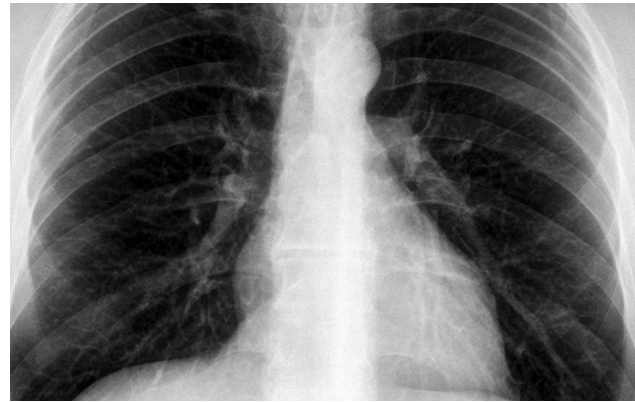


Рис. 2. Повторное обследование через 1,5 года после РЧА.

6. После РЧА отмечается восстановление систолической функции ЛЖ.

7. После РЧА всем больным отменили профилактическую ААТ.

8. Большинству пациентов нет необходимости проводить какое-либо медикаментозное лечение.

9. Все пациенты вернулись к полноценной и социально активной жизни.

Ремоделирование предсердий лучше предотвращать ранним контролем синусового ритма, не откладывая применение такого подхода до тех пор, пока не станет ясно, что контроль ЧЖС при ФП приносит неудовлетворительные результаты. Таким образом, согласно имеющимся современным научным данным, тактика сохранения синусового ритма более предпочтительна и должна иметь приоритет, особенно у лиц молодого возраста [4, 6]. Стабильное сохранение синусового ритма более вероятно у молодых пациентов с менее выраженными структурными нарушениями миокарда и сопутствующей патологией. В то же время, сохранение синусового ритма крайне необходимо и у более тяжелой категории пациентов для улучшения прогноза [3].

РЧА ФП в настоящее время является одной из самых распространенных катетерных процедур с доказанной эффективностью, она достаточно безопасна для пациента и существенно улучшает качество жизни. Полученные научные данные дают основания для пересмотра оценки места РЧА в лечении ФП и позволяют считать ее стратегией выбора у большинства больных. В США, согласно последним рекомендациям по лечению больных с ФП, отмечен стратегический прорыв в показаниях к катетерным процедурам и РЧА стала терапией первой линии с высоким уровнем доказательств (класс рекомендаций – I, уровень доказательств – A) в центрах с достаточным количеством процедур (более 50 в год) у пациентов с симптоматичной пароксизмальной

ФП без выраженных структурных и функциональных изменений в сердце при неэффективности ААТ [7]. В Европе рекомендованным показанием к РЧА является симптоматическая пароксизмальная (уровень доказательств – A) или персистирующая ФП (уровень доказательств – B) при неэффективности или отказе от ААТ, особенно у молодых пациентов без структурной патологии миокарда [3].

Литература

1. Карпенко Ю.И., Волков Д.Е., Кушниренко В.И. и др. Радиочастотная катетерная абляция фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность и влияние на течение заболевания // Укр. кардиол. журнал.– 2011.– № 5.– С. 98–106.
2. Calkins H. Catheter ablation to maintain sinus rhythm // *Circulation*.– 2012.– Vol. 125.– P. 1439–1445.
3. Camm A.J., Lip G.Y., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: An update of the 2010 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2719–2747.
4. Camm A.J., Savelieva I. Atrial fibrillation: the rate versus rhythm management controversy // *J. R. Coll. Physicians Edinb.*– 2012.– Vol. 42 (Suppl. 18).– P. 23–34.
5. Cappato R., Calkins H., Chen S.A. et al. Worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111.– P. 1100–1105.
6. Gottdiener J.S., Arnold A.M., Aurigemma G.P. et al. Predictors of congestive heart failure in the elderly: the cardiovascular Health Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2000.– Vol. 35.– P. 1628–1637.
7. January C.T., Wann S.T., Alpert J.S. et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society: Executive summary // *JACC*.– 2014.– DOI:10.1016/j.jacc.2014.03.021.
8. Kirchhof P., Bax J., Blomstrom-Lundquist C. et al. Early and Comprehensive Management of Atrial Fibrillation: Exlusive Summary of the Proceedings from the 2nd AFNET_EHRA Consensus Conference «Research Perspectives in AF» // *Eur. Heart J.*– 2010.– Vol. 30 (24).– P. 2969–2977.
9. Kuwahara T., Takahashi A., Kobori A. et al. Safe and effective ablation of atrial fibrillation: importance of esophageal temperature monitoring to avoid periesophageal nerve injury as a complication of pulmonary vein isolation. // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.*– 2009.– Vol. 20.– P. 1–6.
10. Lafuente-Lafuente C., Mouly S., Longas-Tejero M. et al. Antiarrhythmic drugs for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. A systematic review of randomized controlled trials // *Arch. Intern. Med.*– 2006.– Vol. 66.– P. 719–728.

Надійшла 10.03.2015 р.

Сучасне немедикаментозне лікування фібриляції передсердь у хворих із систолічною дисфункцією лівого шлуночка. Випадки з практики

Ю.В. Зінченко¹, О.В. Доронін^{2,3}, М.Р. Ікоркін¹

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

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

³ ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ

Представлено кілька клінічних випадків успішної катетерної радіочастотної абляції (РЧА) фібриляції передсердь у хворих віком 40–54 роки з тяжкою серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка, яка виникла внаслідок тривалого існування аритмії. Процедуру проведено у зв'язку з малою ефективністю медикаментозної терапії. Період спостереження становив 1–3 роки. Після РЧА спостерігається відновлення систолічної функції лівого шлуночка. Всім хворим відмінили профілактичну антиаритмічну терапію, у більшості з них немає потреби у проведенні медикаментозного лікування. Всі пацієнти повернулися до повноцінного і соціально активного життя. Тактика збереження синусового ритму має більші переваги особливо в осіб молодого віку. РЧА – одна із найпоширеніших катетерних маніпуляцій з доведеною ефективністю, вона достатньо безпечна для пацієнта, значно підвищує якість життя і стає все більш поширеним методом радикального лікування аритмії. Стабільне збереження синусового ритму частіше реєструють у молодих пацієнтів з менш вираженими структурними змінами міокарда і відсутністю супутньої патології.

Ключові слова: фібриляція передсердь, радіочастотна абляція, серцева недостатність, систолічна дисфункція лівого шлуночка.

Contemporary non-drug treatment of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction. Case reports

Yu.V. Zinchenko¹, O.V. Doronin^{2,3}, M.R. Ikorin¹

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

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

³ Scientific and Practical Medical Center of Children's Cardiology and Cardiac Surgery of Healthcare Ministry of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Several cases of the successful catheter radiofrequency ablation (RFA) of atrial fibrillation in patients aged 40–54 years with severe heart failure and left ventricle systolic dysfunction due to long-term arrhythmia are presented. Procedures were performed due to low efficacy of the drug treatment. Follow-up duration was 1 to 3 years. Left ventricle systolic function restoration after RFA was observed. All patients stopped prophylactic antiarrhythmic therapy and most of them needed no medication treatment afterwards. All patients returned to fully socially active life. Sinus rhythm preservation tactics is more preferable and must take priority, especially in younger patients. RFA is one of the most wide-spread catheter procedures with proven efficacy, being enough patient-safe. It significantly improves quality of life, and today it becomes the most wide-spread of radical arrhythmia treatment. Stable sinus rhythm preservation is more constant in younger patients with less advanced myocardium structure changes and without advanced concomitant pathology.

Key words: atrial fibrillation, radiofrequency ablation, heart failure, left ventricle systolic dysfunction.

УДК 616.127-005.8-036.82/.86+615.22

Физическая реабилитация в комплексной программе лечения больных, перенесших инфаркт миокарда

И.Э. Малиновская, В.А. Шумаков, Н.М. Терещенко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** инфаркт миокарда, кардиологическая реабилитация, физическая реабилитация

Во второй половине XX века стала широко применяться кардиологическая реабилитация (КР). Убедительные данные о вреде длительной иммобилизации и эффективности ранней активизации, переосмысление результатов клинкоморфологических исследований относительно сроков формирования рубца пораженной зоны миокарда находили все больше сторонников такого подхода лечения инфаркта миокарда (ИМ) [22]. Никто не отрицал важности применения препаратов, в основном, гемодинамического действия. В 80-е годы к нитратам и β -адреноблокаторам (β -АБ) вскоре добавилась ацетилсалициловая кислота, появились ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, наступила эра тромболитической терапии, стали ощутимы первые успехи интервенционной кардиологии. И возникло иллюзорное представление, а может быть и надежда, что новые группы медикаментозных средств, новые интервенционные технологии в виде баллонной ангиопластики, а впоследствии и тромбосакции, и стентирования венечных артерий (ВА) решат проблему лечения ИМ. Наступил период определенного охлаждения к значимости КР в пользу новых и современных в ту пору технологий. В 90-е годы ВОЗ, а в XXI веке уже и АНА/АССР, ААСРР [24, 37], и ВАСРР [36], и NICE [13] дают современное определение КР, по существу не только сформулировав ее понятие, но и намечая цель и основные задачи, а также пути их реше-

ния. Много внимания уделяется вопросам обучения пациентов путем создания школ, клубов, лекториев (с привлечением родственников). Важным признается посещение пациентами после ИМ психологов и социологов [33]. Более того, в программу КР уже включаются и вопросы вторичной профилактики [31, 35]. Появляется специальность «фармацевт» – сотрудник с фармацевтическим образованием, который должен объяснять действие лекарственных препаратов, необходимость длительной терапии, мотивируя пациента к повышению приверженности к лечению. При этом важнейшей составляющей КР остается физическая реабилитация (ФР) [19].

На сегодняшний день КР включает а) ФР; б) психологическую реабилитацию; в) обучение (с привлечением диетолога); г) занятия с социальным работником (мотивация возврата к труду); в рамках бесед и обучающих программ обсуждаются и вопросы вторичной профилактики, включающие модификацию факторов риска и приверженность к физической активности и медикаментозному лечению. В настоящее время четко регламентированы нозологические формы и клинические состояния, при которых для пациентов желательна КР. Необходимо, однако, отметить, что все же охват пациентов КР во всех странах, даже с экономически устойчивой системой ее финансирования, остается недостаточным и варьирует от 3 % при стабильной стенокардии до 58 % после аортокоронарного шунтирования

Малиновська Ірина Едмундівна, д. мед. н., проф., пров. наук. співр.
03151, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: malinovska_irina@mail.ru

(АКШ) [15, 39]. Именно пациентов после хирургического вмешательства чаще всего направляют на КР. По данным реабилитационных организаций разных европейских стран, в процесс КР меньше всего вовлечено больных в Испании (3 %), в то время как в Литве – до 90 %. Недостаточное участие в программах пациентов, для которых целесообразна КР, подтверждают данные о том, что II этап КР только в трех странах проходят более 50 % пациентов, нуждающихся в КР [9]. В то же время, в США в 2011–2012 гг. отмечена большая доля пациентов, участвовавших в программе КР, по сравнению с 2007 г. [8]. В этой связи разрабатываются различные стратегии повышения включения пациентов в больничные и постстационарные этапы КР [10, 16, 17], что может увеличить вовлечение пациентов в программы КР на 18–30 % [7].

КР пациентов, перенесших ИМ, базируется на таких принципах: 1) максимально раннее начало проведения; 2) комплексный подход; 3) индивидуализация; 4) преемственность. Нужно помнить, что важнейшей составляющей всеобъемлющей программы КР как в 90-е годы, так и в наши дни остается ФР. Для ее эффективности необходимо соблюдать строгую дозированность и этапность; непрерывность и регулярность; постепенное увеличение объема и интенсивности физических нагрузок.

Если вспомнить подходы к лечению больных с острым ИМ, в частности, к их активизации в 60-е годы XX века, то таких пациентов оставляли в домашних условиях, и они считались нетранспортабельными. Согласно данным Д.М. Аронова и М.Г. Бубновой [1], в тот период первое присаживание осуществляли на (34,0±1,1) сут, а ходьбу в палате начинали только на (45,2±1,8) сут, тогда как уже в 70-е годы прошлого века эти сроки были приближены соответственно к (10,5±0,6) и (18,1±1,1) сут. Такая поздняя активизация приводила к неосложненному течению ИМ только у 34,4 % больных, рецидивы ИМ возникали у 16,3 %, а сердечная недостаточность (СН) – у 32,7 %, в то время как при внедрении ранней активизации эти показатели существенно улучшились: неосложненное течение ИМ уже наблюдалось у 70,8 % пациентов, рецидивы ИМ возникали только у 5,6 %, а СН – у 15,8 % пациентов. Это отразилось и на показателях летальности, которая снизилась с 18,8 % при обычной активизации до 6,2 % – при ускоренной. Возврат пациентов к труду увеличился с 26 % в 60-е годы

до 81,8 и 56,0 % соответственно в основной и контрольной группах (обычной и ускоренной КР) в 1977 г. С учетом того, что никаких иных радикальных подходов в лечении ИМ ни медикаментозных, ни интервенционных не осуществлялось (применение тромболитической терапии началось позже), такие позитивные результаты могли быть обусловлены только госпитализацией пациентов специализированными бригадами скорой помощи, возможностью и эффективностью проведения кардиореанимационных мероприятий и более ранней физической активизацией больных.

Мнение исследователей единодушное в отношении современных восстановительных режимов пациентов с ИМ, согласно которому наиболее эффективной признается КР, состоящая из трех этапов [23]. I этап – стационарный, который нужно начинать в отделении интенсивной терапии сразу после стабилизации состояния пациента в максимально ранние сроки (часто это 2-е сутки ИМ). По данным реабилитационных организаций Европы, в I этапе в разных странах участвует от 4 до 100 % пациентов. Проведение II этапа во многом зависит от возможностей системы здравоохранения и экономических условий страны, в которой он осуществляется. III этап КР необходимо проводить всю жизнь.

До 90-х годов в Киеве существовала четкая программа КР больных с ИМ. Оказание помощи пациенту с острым нарушением коронарного кровообращения (формулировка того времени) происходило по слаженно разработанному алгоритму: госпитализация специализированной бригадой скорой помощи в отделение кардиореанимации и/или интенсивной терапии, затем перевод в инфарктное отделение, после этого – в кардиореабилитационное. Затем всех пациентов направляли на долечивание в санаторий. III этап КР состоял в активном наблюдении кардиологами пациентов, перенесших ИМ, в течение двух лет и всегда – при необходимости. В то время в наш Институт пациентов госпитализировали в блок реанимации и интенсивной терапии отделения острой коронарной недостаточности, где с ними после стабилизации состояния начинал индивидуальные занятия лечебной физкультурой методист – сотрудник отделения реабилитации. После стабилизации состояния пациента на каталке на 6–8-е сутки переводили из блока в отделение, где он продолжал осваивать новые комплексы лечебной физкультуры и начинал

ходить. В отделение реабилитации пациента переводили на 12–14-е сутки заболевания для дальнейшего расширения двигательного режима (дозированная ходьба, освоение ступенек под контролем ЭКГ) и подготовки к санаторию. При неосложненном течении ИМ пациенты ежедневно прибавляли по 100 м дистанционной ходьбы с контролем ЭКГ после 200 м, 500 м и 1000 м. При осложненном течении ИМ подход был индивидуальным: увеличение дистанции могло быть постоянным по 50 м или с возможными другими вариантами – с увеличением по 50 м до дистанции 500 м, а в случае адекватной реакции на эту нагрузку – в последующем наращивали активность по 100 м. Такую дистанцию пациент должен был пройти однократно в первой половине дня с возможной (при необходимости) остановкой. Во второй половине дня рекомендовали пройти 50 % утренней дистанции; это был своего рода тренирующий режим. Выход в столовую (20–60 м), в санитарную комнату (3–15 м), для регистрации ЭКГ (5–40 м, не ежедневно), на занятия лечебной физкультурой (3–25 м) расценивался как дополнительная тренировка. Но больных предупреждали о возможности, целесообразности или ограничении другой дополнительной физической активности. При адекватной реакции на дистанционную ходьбу 200 м, продолжая наращивать комплексы лечебной физкультуры, пациенты начинали осваивать ступени приставным шагом – по 2–3 ступени в день. Их направляли в санаторий после успешного прохождения 1000 м (с возможными 1–2 остановками) и освоенными 17–22 ступенями. Примерно по такой же программе I этап КР в ННЦ осуществляется и в настоящее время, нередко – по более ускоренной программе. Пациенты, которых направляли на долечивание в санаторий, продолжали увеличивать дистанцию до 2–2,5 км (80–100 шагов в минуту), наращивая, начиная с № 4, комплексы лечебной физкультуры; с ними проводили занятия, читали лекции.

В связи с реорганизацией ННЦ в начале 90-х годов отдел реанимации и интенсивной терапии был преобразован, а отдел реабилитации был трансформирован в отдел инфаркта миокарда и восстановительного лечения. Такая структура сохраняется и по сегодняшний день. В этих новшествах были свои достоинства и недостатки. Пациентов из реанимации с учетом успешных первичных чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) стали переводить в более ранние

сроки, но занятия с методистом лечебной физкультуры начинаются уже только в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения.

Каждый этап КР должен выполняться вовремя с учетом тех задач, которые решаются в этот период. Важность II этапа обусловлена, во многом, тем, что именно в этот период закрепляются и развиваются поведенческие основы и дальнейшие привычки и навыки пациентов после ИМ (полученные на I этапе КР). Возможности его проведения в разных странах различаются. В большинстве стран Европы, Америке, Австралии пациентов направляют в кардиологические центры, где занятия проводят 3–5 раз в неделю. В некоторых странах существуют загородные центры. Самые большие различия касаются именно II этапа, который проводят в разных странах в период 2–16 нед после выписки из стационара, а его продолжительность варьирует от 2 до 24 нед. В большинстве стран длительность II этапа – 6–12 нед, в то время как очень короткие периоды (2–4 нед) или продолжительные (более 12 нед) – редки.

Нужно признать, что в Украине II этап КР квалифицированно проводят именно в санаториях. Многолетний опыт, хороший уровень не только кардиологов (у которых существует преемственность и контакты с врачами стационаров), но и врачей и методистов лечебной физкультуры, диетологов позволяют пациентам расширять физическую активность под контролем специалистов и дополнять полученные в стационаре знания по вопросам вторичной профилактики. Проблема заключается в том, что, кроме наличия медицинских противопоказаний для направления на санаторный этап лечения, в настоящее время в санатории имеют право проходить КР только социально защищенные пациенты, то есть работающие. Речь не идет о возрастном аспекте; к сожалению, сейчас много молодых пациентов трудоспособного возраста временно не работает, поэтому они лишены возможности предоставить документы из Фонда о временной утрате работоспособности для направления в санаторий. И как бы врачи стационара ни старались на несколько дней задержать больного, чтобы разработать программу II этапа КР, это не решает проблемы полноценности II этапа КР.

После выписки из стационара или санатория (I и II этапы) – в среднем через 1,5 мес после ИМ начинается III (поддерживающий) этап, который должен выполняться всю жизнь или, как пишут в

рекомендациях по антитромбоцитарной и статинотерапии, «неопределенно длительно». III этап КР, проводимый в амбулаторных условиях поликлиники, как правило, ограничивается только регистрацией ЭКГ и коррекцией доз препаратов; крайне редко определяют липидный спектр и проводят эхокардиографию в динамике. После выписки из стационара без санаторного этапа о ФР уже речь не идет. А ведь когда оценивают эффективность КР, то все же, в первую очередь, имеют в виду пользу физических тренировок. И даже когда скептики утверждают, что КР не вносит дополнительных позитивов в лечение пациентов после ИМ, они подразумевают ФР.

В реалиях нашего времени к III этапу должен подойти абсолютно подготовленный пациент, который многое знает о своей болезни, достаточно полно обследован для того, чтобы иметь четкие представления о дальнейшей тактике лечения и своих перспективах, понимает необходимость приема рекомендованных препаратов и достижения целевых уровней изучаемых показателей, готовый и стремящийся самостоятельно и/или с помощью врача модифицировать стиль жизни, освоивший различные комплексы лечебной физкультуры с методистом, физические тренировки с кардиологом, при необходимости прошел занятия с психологом и социологом. В этот период пациенты могут продолжить свои познания, активнее заниматься с психологом, диетологом, модифицировать факторы риска, оставаться приверженными к медикаментозной терапии и физическим нагрузкам. В конце 90-х годов в Украине была предложена и регламентирована схема диспансерного наблюдения после ИМ, в основу которой были положены данные о функциональном классе (ФК) стенокардии, сезоне (осенне-зимний и весенне-летний периоды) и сроки после ИМ (1-й или 2-й год). К сожалению, на практике КР на этом этапе в основном ограничивается коррекцией доз лекарственных препаратов.

На стационарном этапе все пациенты с ИМ подлежат КР. Так должно быть и, как правило, так и происходит, особенно с учетом того, что КР включает медикаментозную (вторичная профилактика), психологическую и социальную составляющие, хотя все же одним из важнейших компонентов КР является ФР. А для нее существуют противопоказания. Перечень может быть коротким (абсолютные противопоказания) и достаточно длинным (относительные противопоказания).

В большинстве стран абсолютными противопоказаниями к проведению ФР являются: нестабильная стенокардия, уровень систолического артериального давления (САД) выше 200 мм рт. ст., диастолического (ДАД) – выше 100 мм рт. ст., сложные нарушения сердечного ритма, а также провоцируемые нагрузкой сложные нарушения ритма и атриовентрикулярная блокада III степени, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия в состоянии покоя, эндокардит, перикардит, тромбофлебит, тяжелое поражение клапанов сердца с клинической симптоматикой, а также общепринятые противопоказания для санаторного лечения – любые острые состояния, декомпенсация хронических заболеваний [29]. По данным А. Contractor [14], противопоказанием для КР является несколько иной уровень ДАД (выше 110 мм рт.ст.), а также ортостатическое снижение артериального давления (АД) более 20 мм рт. ст., сердечная декомпенсация, неконтролируемый сахарный диабет, недавние эмболии, критический аортальный стеноз с градиентом давления более 50 мм рт. ст. с площадью отверстия менее 0,75 см², нарушения опорно-двигательного аппарата, препятствующие проведению физической активизации, метаболические нарушения (острый тиреозит, гипо- или гиперкалиемия, гиповолемия). О некоторых противопоказаниях (легочная гипертензия выше 60 мм рт. ст., внутрисердечное тромбоембообразование, недавний тромбоз легочной артерии или без нее, тяжелая обструктивная кардиомиопатия) сообщалось в статье J. Naughton еще в 1992 г. [25].

В нашей стране принимают во внимание все эти противопоказания. Кроме этого, согласно нормативным документам, противопоказанием для направления в санаторий, а следовательно и для II этапа КР, является гипертоническая болезнь выше II стадии, СН выше I стадии. Это при том, что во многих странах в последние годы интенсивно развивается КР для больных с СН как с сохраненной сократительной способностью миокарда левого желудочка (ЛЖ), так и с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ [26, 27]. В отличие от зарубежных показаний, атриовентрикулярная блокада выше I степени в нашей стране является противопоказанием для направления в санаторий, также в наших инструкциях отдельным пунктом стоит информация об острой или хронической аневризме ЛЖ: допускается направление на санаторный этап лечения

пациентов с аневризмой сердца, но при отсутствии СН или ее наличии не выше I стадии.

По-видимому, в качестве противопоказаний следует рассматривать и многососудистое поражение ВА, и сохраняющиеся гемодинамически значимые стенозы в не инфарктобусловившей ВА при выявлении ишемии с помощью теста с дозированной физической нагрузкой (ДФН). Таким пациентам показано хирургическое лечение в максимально ранние сроки, что сложно решается в условиях проблемного состояния отечественного здравоохранения. Но возникает вопрос: как быть работающему пациенту, особенно трудоспособного возраста, имеющему право только 1 раз в год воспользоваться возможностью санаторного этапа КР. Вполне логично на первом этапе лечения прибегнуть к паллиативному физическому восстановлению и ограничиться уровнем самообслуживания, поскольку высокотехнологические кардиохирургические вмешательства выполняются в большинстве случаев отсроченно – через 1,5–2 мес после ИМ. В этих случаях I и II этапы КР в полном объеме правильнее провести после АКШ (и/или пластики аневризмы, пластики митрального кольца, протезирования аортального клапана – коррекции дополнительных нарушений, нередко возникающих в результате ИМ и часто устраняемых при проведении АКШ или маммарокоронарного шунтирования). Таких пациентов немного, но и встречаются такие ситуации в клинике не так уж и редко. Какие оптимальные сроки проведения у них КР? В отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины стараются максимально медикаментозно стабилизировать пациента и удержать это хрупкое клиническое равновесие с уровнем физической активности в пределах самообслуживания, обсуждая с кардиохирургами максимально раннюю возможность хирургического лечения, после которого пациент возвращается в отдел для полноценной КР. Еще проще обстоит дело при сохранившейся необходимости стентирования ВА. Если у пациента остаются критические стенозы (в не инфарктобусловившей артерии) и клинические симптомы (ранняя послеинфарктная стенокардия), то это прямое показание для реваскуляризации миокарда и противопоказание для КР. Пациента переводят в отдел рентгенэндоваскулярной хирургии, откуда он может быть направлен в санаторий или выписан домой, но для ква-

лифицированной кардиореабилитационной помощи не только с расширением двигательного режима и обучения, но и совместной разработкой программы дальнейшей КР, в том числе ФР, целесообразно пребывание в отделе инфаркта миокарда и восстановительного лечения.

Структуру, режим, объем и интенсивность ФР, а также темпы активизации пациента на стационарном этапе определяет лечащий врач после оценки тяжести состояния и прогноза по шкале риска GRACE на 2-е–3-и сутки. При осложнениях все равно необходимо расширять двигательный режим хотя бы до уровня самообслуживания. Перед выпиской нужно повторно стратифицировать риск и оценить прогноз по шкале GRACE на ближайшие 6 мес, после чего разработать четкие и конкретные рекомендации по дальнейшей физической активности.

К сожалению, среди специалистов нет единой точки зрения относительно ФР. Возникла ситуация, когда кардиологи, занимающиеся проблемой лечения пациентов ИМ, старающиеся восстановить их физическую активность, вернуть к труду, оказались в противоборствующих лагерях: одни признают пользу КР, другие – отрицают. В основном дискуссии касаются именно ФР. Главная причина, с нашей точки зрения, – это отсутствие унифицированного подхода. Никто не настаивает на использовании исключительно велоэргометра или тредмила, хотя для нас результаты велоэргометрии являются более предпочтительными, поскольку на них ориентировано большинство приказов МЗ Украины, а также критерии для МСЭК. Хотя четкости в некоторых методических положениях нет.

Тест с ДФН должны проводить подготовленные специалисты, имеющие навыки оказания кардиореабилитационной помощи, при этом в лаборатории, в которой проводят данное обследование, должен быть дефибриллятор и другие средства для оказания экстренной неотложной помощи. Это, вместе с правильным подбором пациентов для велоэргометрии, делает пробу вполне безопасной и высокоинформативной.

До настоящего времени не установлены четкие сроки проведения теста с ДФН после развития ИМ. И все же первоначально надо решить: с какой целью мы проводим эти нагрузочные тесты, с учетом того, что данные коронарографии известны, и тактика ведения пациента является абсолютно ясной. В наших условиях проведение теста с ДФН показано для опреде-

ления пороговой нагрузки для последующего расчета программы физических тренировок. С нашей точки зрения, его оправдано проводить перед выпиской – после освоения пациентом дистанционной ходьбы 900–1000 м. В тех случаях, когда пациенту не проведены коронарография и стентирование, тест с ДФН показан для выявления ишемии и определения дальнейшей тактики ведения пациентов. Нередко возникает вопрос о срочности стентирования других ВА, обусловивших ИМ. Наличие ишемии во время ДФН является основанием для проведения этого вмешательства в ближайшие сроки. Ряд исследователей указывает на возможность проведения теста с ДФН при неосложненном ИМ после успешного первичного ЧКВ через 3 сут после развития ИМ [29, 34]. Отсроченное проведение теста с ДФН является необходимым для оценки эффективности проводимого лечения, а через 3 мес после ИМ – для определения остаточной работоспособности и решения вопроса о направлении пациента на МСЭК.

За основу переносимости физических нагрузок принята величина, характеризующая максимальное потребление кислорода. Известно, что у здоровых лиц со средней массой тела в состоянии покоя потребление кислорода составляет примерно 3,5 мл/кг в 1 мин, что приблизительно равно 1 ккал/кг в 1 ч, поскольку 1 л кислорода имеет энергетическую стоимость около 5 ккал. Эта основная величина потребления кислорода и соответственно энергетическая ценность составляет 1 метаболический эквивалент (1 МЕТ) [40]. По существующим многочисленным таблицам можно рассчитать бытовые, спортивные и производственные нагрузки в зависимости от энергозатрат. У здоровых людей активность в пределах 1,8–2,9 МЕТ рассценивается как низкой интенсивности, 3,0–5,9 МЕТ – умеренной интенсивности, ≥ 6 МЕТ – высокой интенсивности [40]. Такие оценки энергозатрат не распространяются на детей [18], лиц с избыточной массой тела [32] и старшего возраста [11, 21].

Этот же принцип в 1988 г. был положен в основу определения ФК стенокардии с целью разработки программ реабилитации [3], хотя и является весьма приблизительным: пациенты с I ФК способны выполнять очень большие нагрузки с высокими энергозатратами – более 8,75 ккал/мин, что соответствует более 7 МЕТ (но не более 10 МЕТ), для пациентов с II ФК, способ-

ных выполнять большие нагрузки, эти показатели соответствуют до 8,75 ккал/мин и 4–6,9 МЕТ, для пациентов с III ФК, способных выполнять умеренные нагрузки, эти показатели соответствуют до 5 ккал/мин и 2–3,9 МЕТ, для пациентов с IV ФК, способных выполнять малые нагрузки, эти показатели соответствуют до 2,5 ккал/мин и < 2 МЕТ.

На разных этапах ФР существуют разные критерии адекватности проводимой нагрузки. Самыми простыми и общедоступными являются частота сокращений сердца (ЧСС) и уровень АД. На раннем стационарном этапе, когда пациент только начинает расширять физическую активность, осваивая комплексы лечебной физкультуры и первые метры дистанционной ходьбы, считается, что на высоте нагрузки ЧСС не должна увеличиваться более чем на 20 в 1 мин по сравнению с состоянием покоя и в любом случае не превышать 100–105 в 1 мин. Повышение САД не должно быть более 20 мм рт. ст., ДАД – 10 мм рт. ст. либо снижение САД не более чем на 10 мм рт. ст. и ДАД – на 5 мм рт. ст. по сравнению с состоянием покоя, при этом АД не должно превышать на высоте нагрузки более 140/90 мм рт. ст. [4].

При проведении теста с ДФН в более поздние сроки КР существуют другие критерии, причем причины прекращения нагрузки у пациентов с ИМ и пациентов, перенесших ИМ, несколько шире, чем при диагностической велоэргометрии. К ним относят ЧСС 120 в 1 мин или 70 % от максимума для данного возраста, работа 5 МЕ (метаболических единиц), появление ангинозного приступа или одышки, снижение ST на ≥ 1 мм, реверсия зубца Т в зоне ИМ, снижение вольтажа зубца R, снижение АД, 3 и более последовательных желудочковых экстрасистол (пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии). Поскольку существуют разные протоколы проведения теста на велоэргометре (в частности ступень, с которой начинают исследование, – 25 или 50 Вт, длительность педалирования на каждой ступени 3 или 5 мин, обязательное увеличение для следующей ступени на 25 или 50 Вт) при оценке результата теста целесообразно не только ориентироваться на пороговую мощность и показатель двойного произведения, но и рассчитывать уровень выполненной работы. Именно этот показатель является одним из критериев стратификации риска, который успешно используют наряду с данными модели GRACE, на основании которой можно опреде-

лить как степень риска – низкий, промежуточный или высокий, так и прогноз летальности (с учетом показателей при поступлении) и смертности в течение 6 мес (по данным при выписке).

При проведении ФР разработаны и другие критерии определения риска на основании показателя выполненной работы и уровня функциональной способности. Низкий риск регистрируют у пациентов, у которых объем выполненной работы превышает 22 кДж при отсутствии признаков ишемии, уровень функциональной способности ≥ 7 МЕТ. У пациентов с промежуточным риском объем выполненной работы, при котором появляется ишемия, равен 22 кДж, уровень функциональной активности находится в пределах более 5 МЕТ, но менее 7 МЕТ. При этом отмечаются значительные колебания АД при физической нагрузке. У пациентов с высоким риском ишемия миокарда возникает при уровне выполненной работы ниже 22 кДж, при этом функциональная способность ≤ 5 МЕТ [4]. Понятно, что пациентам с высоким риском до проведения следующей фазы реабилитации необходимо достичь стабилизации состояния, в том числе путем кардиохирургических вмешательств.

Согласно руководству ACCPR (1999) при стратификации риска учитывают и другие показатели, в том числе уровень систолической функции ЛЖ, согласно которому пациенты с низким риском имеют незначительную дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ > 50 %), с умеренным риском – умеренную дисфункцию (ФВ ЛЖ в пределах 40–49 %) и с высоким риском – значительную систолическую дисфункцию ЛЖ (ФВ ЛЖ < 40 %) [6].

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (2012) указано, что регулярная физическая активность уменьшает риск фатальных и нефатальных коронарных событий у лиц с сердечно-сосудистыми заболеваниями, в том числе у пациентов, перенесших ИМ [30]. Клиническая эффективность программ физических тренировок подтверждена результатами многочисленных исследований. В метаанализе 11 рандомизированных исследований по ФР, включавшем 2285 пациентов, установлено, что регулярные нагрузки способствуют значительному снижению общей смертности на 28 % и недостоверному, но значимому снижению повторных ИМ на 24 % [12]. Несмотря на большую пользу ФР, описаны единичные случаи неблагоприятных исходов при проведении физиче-

ских нагрузок, в частности, физических тренировок [28]. В 2007 г. Американская ассоциация сердца сообщила, что риск любого сердечно-сосудистого осложнения (остановка сердца, смерть или ИМ) регистрируется с частотой 1 случай на 60 000–80 000 пациенто-часов контролируемых физических нагрузок. Наиболее потенциально опасными для физических тренировок следует считать пациентов с остаточным стенозом ВА, тяжелыми нарушениями сердечного ритма, левожелудочковой СН при ФВ ЛЖ ≤ 35 % [38].

В ФР используют разные виды нагрузок – динамические (изотонические), которые заключаются в движении мышц без увеличения их напряжения и статические (изометрические), состоящие в напряжении мышц без их смещения. Тренировки на сопротивление состоят в комбинации этих двух видов нагрузок [41]. В нашей стране среди используемых в ФР видов нагрузок предпочтение отдают занятиям лечебной физкультурой и динамическим нагрузкам.

Хотя в качестве физических тренировок чаще применяют ДФН на велоэргометре, остается много вопросов. Нет единой позиции относительно самой физической тренировки, длительности, структуры, продолжительности фаз занятия, количества занятий. От каких показателей нужно отталкиваться при разработке индивидуального режима для конкретного пациента – пороговой ЧСС или пороговой мощности? А сколько вопросов возникает по самому занятию. Что такое нагрузка малой, средней и высокой интенсивности? Какой процент от пороговой мощности нужно рекомендовать пациенту? Какая длительность педалирования? Известно, что педалирование в медленном темпе – это 40 оборотов в 1 мин, в умеренном – 60 в 1 мин. А когда рекомендуют 50 оборотов в 1 мин, это какой темп? Должны ли быть перерывы в педалировании или ускорения и на сколько минут? Перед физической тренировкой на велоэргометре предусмотрено выполнение комплекса ЛФК. А после занятия в восстановительном периоде? Какой продолжительности? Нужно ли проводить период вработывания во время велоэргометрии, если пациент уже совершил комплекс подготовительных упражнений? Отдельного обсуждения требуют нагрузки у пациентов с избыточной массой тела [5]. Это лишь небольшое количество вопросов, с которыми сталкивается врач-реабилитолог и те нечеткости, которые обоснованно позволяют оппонентам КР рассуждать о разночтениях результатов, неодно-

родности групп, отсутствии единых программ физических тренировок, и как итог – делать выводы о сомнительности пользы КР.

По данным R. Piotrovich, продолжительные динамические тренировки на велоэргометре или тредмиле на II этапе могут быть длительностью 15–30 мин с нагрузкой в течение 3 мин и 2–3 минутными перерывами на отдых, на III этапе – продолжительностью 45–60 минут по крайней мере дважды в неделю [29].

A. Contractor [14] более подробно описывает физические тренировки, акцентируя внимание на их частоту, интенсивность и длительность. По его мнению, аэробные нагрузки надо проводить 3–5 дней в неделю, статические – 2–3 дня в неделю. Интенсивность аэробных нагрузок составляет 60–85 % от максимальной ЧСС (220 – возраст человека), статических – умеренной интенсивности (исключая нагрузки с задерживанием дыхания). Длительность аэробных нагрузок – 30–60 мин, режим статических – 10–15 повторений, 3 периода из 8–10 различных упражнений для верхней и нижней частей тела. Типы нагрузок: аэробные – ходьба, бег, езда на велосипеде, плавание; статические – вес в руках, эластичная лента.

На сегодняшний день перед началом физических тренировок целесообразно следовать следующим рекомендациям у пациентов после острого коронарного синдрома и после ЧКВ. Необходимо оценить риск на основании физической активности и теста с ДФН (класс рекомендаций I, уровень доказательств B), провести симптом-лимитирующий тест с ДФН после клинической стабилизации, в отдельных случаях – субмаксимальный тест (I, C). После неосложненных процедур физическая активность увеличивается со следующего дня, после большого или осложненного ИМ увеличение физической активности рекомендуется после клинической стабилизации с последующим медленным увеличением в зависимости от симптомов (I, A). В случаях сохраненной физической способности без клинической симптоматики пациент может возобновить обычную физическую активность в течение 30–60 мин (активная ходьба), дополнив увеличением дневной активности (ходьба с перерывами на работу, садоводство или домашнее хозяйство). Можно восстанавливать физическую активность иным способом, начиная с 50 % достигнутой физической способности с последующим постепенным увеличением. Физическая активность должна включать ходьбу, подъем по лестнице, езду на

велосипеде. Физические тренировки показаны всем пациентам с умеренным и высоким риском при наблюдении или мониторинговании. Программа в виде аэробных упражнений должна проводиться по меньшей мере 30 мин 5 раз в неделю (I, B), достигая 70–85 % максимальной ЧСС или 70–85 % ЧСС, при которой зарегистрировано начало развития ишемии (депрессия сегмента ST \geq 1 мм в случаях асимптомной индуцированной нагрузкой ишемии). В начале тренировки профилактически может быть дан нитроглицерин (I, B). Также могут быть рекомендованы тренировки на сопротивление, но их класс доказательств ниже (IIb, C) [31].

КР представляет собой комплекс мультидисциплинарных мероприятий, требующих больших финансовых затрат. На разных этапах КР меняется вклад тех или иных финансовых поддержек. На I этапе в большинстве стран эти затраты покрывают государство и министерство здравоохранения (64 %). Такие же финансовые доноры и при II фазе КР, финансовый вклад которых составляет около 75 %; почти в 50 % стран частные медицинские страховые компании также участвуют в покрытии расходов. Что касается III фазы КР, то в 13 европейских странах 46 % пациентов вносят 100 % оплату за ее проведение. Государственные финансовые источники поддержки спонсируют III фазу КР только в 10 (36 %) странах [9].

Большой интерес представляют научные исследования по определению механизмов, лежащих в основе клинической эффективности физической активности и физических тренировок. Именно изучение хотя бы отдельных их звеньев может стать краеугольным камнем научного обоснования, привлекательности для пациентов и более активного применения в практической кардиологии и терапии дозированных физических тренировок (при финансовой поддержке не только государственных и медицинских структур, но и частных инвестиций).

Тренирующие режимы III этапа КР, разработанные совместно с врачом, во многих странах выполняются в домашних условиях. Этому способствуют расширяющиеся возможности телекоммуникационного, компьютерного контроля. Несомненно, эффективность физических тренировок возможна лишь при самостоятельном и осознанном желании пациента. Результаты EUROASPIRE IV продемонстрировали недостаточную эффективность обучения пациентов в моди-

фикации факторов риска, отметив низкий процент (51 %) вовлечения пациентов во вторичную профилактику и КР, причем только 81 % из них участвовали по меньшей мере в половине сессий [20]. Улучшению клинического состояния, качества жизни и, в конечном счете, прогноза должно способствовать наблюдение квалифицированного кардиолога (реабилитолога) и коррекция при необходимости выявленных нарушений контролируемых показателей и доз препаратов, при сохранении и возможном увеличении достигнутого на II этапе КР уровня физической активности.

С учетом непростой экономической ситуации в нашей стране, и в здравоохранении в частности, необходимо максимально использовать немедикаментозные возможности в дополнение к базисной медикаментозной терапии согласно современным рекомендациям для восстановления пациентов, перенесших ИМ, или после кардиологических вмешательств, в виде кардиореабилитационных мероприятий.

Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г. Проблемы внедрения новой системы кардиореабилитации в России // Рос. кард. журн.– 2013.– № 4, Т. 102.– С. 14–22.
2. Куимов А.Д., Москаленко И.В. Кардиореабилитация: новый взгляд на старые проблемы // Сибирское медицинское обозрение.– 2014.– № 1.– С. 5–11.
3. Николаева Л.Ф., Аронов Д.М. Реабилитация больных ишемической болезнью сердца.– М.: 1988.– С. 287.
4. Следзевська І.К., Шумаков В.О., Бабій Л.М. та ін. Медична реабілітація хворих після гострого порушення коронарного кровообігу // Методичні рекомендації.– К., 2004.
5. Ades P.A., Savage P.D., Toth M.J. et al. High-calorie-expenditure exercise: a new approach to cardiac rehabilitation for overweight coronary patients // *Circulation*.– 2009.– Vol. 119 (20).– P. 2671–2678.
6. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs: Promoting Health & Preventing Disease. 3rd ed.– Champaign, IL: Human Kinetics, 1999.
7. Balady G., Ades P., Bittner V. et al. Referral, enrollment and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs at clinical centers and beyond: A presidential advisory from the American Heart Association // *Circulation*.– 2011.– Vol. 124.– P. 2951–2960.
8. Beatty A., Li S., Thomas L. et al. Trends in Referral to Cardiac Rehabilitation After Myocardial Infarction. Data From the National Cardiovascular Data Registry 2007 to 2012 // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63 (23).– P. 2582–2583.
9. Bjarnason-Wehrens B., McGeeb H., Zwislere A. et al. Behalf of the Cardiac Rehabilitation Section European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation Cardiac rehabilitation in Europe: results from the European Cardiac Rehabilitation Inventory Survey // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*– 2010.– Vol. 17.– P. 410–418.
10. Brown T.M., Hernandez A.F., Bittner V. et al. Predictors of Cardiac Rehabilitation Referral in Coronary Artery Disease Patients Findings From the American Heart Association's Get With The Guidelines Program // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (6).– P. 515–521.
11. Byrne N., Hills A., Hunter G. et al. Metabolic equivalent: one size does not fit all // *J. Appl. Physiol.*– 2005.– Vol. 99.– P. 1112–1119.
12. Clark A., Hartling L., Vandermeer B. et al. Meta-analysis: secondary prevention programs for patients with coronary artery disease // *Ann. Intern. Med.*– 2005.– Vol. 143.– P. 659–672.
13. Commissioning guides Cardiac rehabilitation NICE <http://www.nice.org.uk/guidance/cmg40> Published: 01 November 2013
14. Contractor A.S. Cardiac Rehabilitation after Myocardial Infarction // *JAPI*.– 2011.– Vol. 59.– P. 51–55.
15. Deckers J.V., Kraaijenhagen R.V. Cardiac Rehabilitation // Country report the Netherlands.– 2014.
16. Grace S.L., Angevaere K.L., Reid R.D. et al. On behalf of the CRCARE Investigators Effectiveness of inpatient and outpatient strategies in increasing referral and utilization of cardiac rehabilitation: a prospective, multi-site study // *Implementation Science*.– 2012.– Vol. 7.– P. 120–126.
17. Grace S.L., Chessex C., Arthur H. et al. Systematizing inpatient referral to cardiac rehabilitation 2010: Canadian Association of Cardiac Rehabilitation and Canadian Cardiovascular Society joint position paper endorsed by the Cardiac Care Network of Ontario // *Can. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 27 (2).– P. 192–199.
18. Harrell J.S., McMurray R.G., Baggett C.D. et al. Energy costs of physical activities in children and adolescents // *Med. SciSports Exer.*– 2005.– Vol. 37.– P. 329–336.
19. Haykowsky M., Scott J., Esch B. et al. A Meta-analysis of the effects of Exercise Training on Left Ventricular Remodeling Following Myocardial Infarction: Start early and go longer for greatest exercise benefits on remodeling // *Trial*.– 2011.– Vol. 12.– P. 92–99.
20. Kótseva K., Rydén L., De Backer G. et al. EURObservational research programme: EUROASPIRE The EUROASPIRE survey of cardiovascular prevention and diabetes in 24 countries in Europe // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 950–955.
21. Kwan M., Woo J., Kwok T. The standard oxygen consumption value equivalent to one metabolic equivalent (3.5 ml/min/kg) is not appropriate for elderly people // *Int. J. Food Sci. Nutr.*– 2004.– Vol. 55.– P. 79–82.
22. Mallory G.K., White P.D., Salcedo-Salger J. The speed of healing of myocardial infarction: A study of the pathological anatomy of seventy two cases // *Am. Heart J.*– 1939.– Vol. 18.– P. 647–671.
23. Mampuya W.M. Cardiac rehabilitation past, present and future: an overview // *Cardiovasc. Diagn. Ther.*– 2012.– Vol. 2 (1).– P. 38–49.
24. Mazzini M.J., Stevens G.R., Whalen D. et al. American Heart Association Get With the Guidelines program-based clinical pathway on referral and enrollment into cardiac rehabilitation after acute myocardial infarction // *Am. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 101.– P. 1084–1087.
25. Naughton J. Exercise training for patients with coronary artery disease. Cardiac rehabilitation revisited // *Sports Med.*– 1992.– Vol. 14.– P. 304–319.
26. O'Connor C., Whellan D., Lee K. et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial // *JAMA*.– 2009.– Vol. 301.– P. 1439–1450.
27. Papatheanasiou J., Iliava E., Nikolov F. Exercise training modes in rehabilitation of patients with chronic heart failure // *Folia Medica*.– 2012.– Vol. 54 (1).– P. 22–28.
28. Pavy B., Iliou M., Meurin P. et al. Safety of exercise training for cardiac patients: results of the French registry of complications during cardiac rehabilitation // *Arch. Intern. Med.*– 2006.– Vol. 166.– P. 2329–2334.
29. Piotrowicz R., Wolszakiewicz J. Cardiac rehabilitation following myocardial infarction // *Card. J.*– 2008.– Vol. 15 (5).– P. 481–487.
30. Perk J., De Backer G., Gohlkel H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 1635–1701.
31. Piepoli M.F., Corrà U., Benzer W. et al. Secondary prevention through cardiac rehabilitation: from knowledge to implementation. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation // *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.*– 2010.– Vol. 17.– P. 1–17.
32. Saris W.H., Blair S.N., van Baak M.A. et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement // *Obes. Rev.*– 2003.– Vol. 4.– P. 101–114.
33. Savage P.D., Sanderson B.K., Brown T.M. et al. Clinical

Research in Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention: Looking Back and Moving Forward // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.– 2011.– Vol. 31 (6).– P. 333–341.

34. Senaratne M., Smith G., Gulamhusein S. Feasibility and safety of early exercise testing using the Bruce protocol after acute myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2000.– Vol. 35.– P. 1212–1220.

35. Smith S.C., Allen J., Blair S.N. et al. AHA/ACC guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update // Circulation.– 2006.– Vol. 113.– P. 2363–2372.

36. The Standards and Core Components for Cardiovascular Disease Prevention and British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (BACPR). Standards and Core Components for Cardiovascular Disease Prevention and Rehabilitation.– London: BACPR, 2012.

37. Thomas R., King M., Lui K. et al. AACVPR/ACCF/AHA 2010 update: performance measures on cardiac rehabilitation for referral to cardiac rehabilitation/secondary prevention services // J. Cardiopulm. Rehabil. Prev.– 2010.– Vol. 30.– P. 279–288.

38. Thompson P., Franklin B., Balady G. et al. Exercise and acute cardiovascular events placing the risks into perspective: a scientific statement from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism and the Council on Clinical Cardiology // Circulation.– 2007.– Vol. 115.– P. 2358–2368.

39. Van Engen-Verheul M., de Vries H., Kemps H. et al. Cardiac rehabilitation uptake and its determinants in the Netherlands // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2013.– Vol. 20 (2).– P. 349–356.

40. Warrena J.M., Ekelund U., Bessond H. et al. Experts Panel Assessment of physical activity – a review of methodologies with reference to epidemiological research: a report of the exercise physiology section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation // Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil.– 2010.– Vol. 17.– P. 127–139.

41. Williams M., Haskell W., Ades P. et al. Resistance Exercise in Individuals With and Without Cardiovascular Disease: 2007 Update: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism // Circulation.– 2007.– Vol. 116.– P. 572–584.

Надійшла 4.08.2015 р.

Фізична реабілітація в комплексній програмі лікування хворих, які перенесли інфаркт міокарда

І.Е. Малиновська, В.О. Шумаков, Н.М. Терещенко

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

Кардіологічна реабілітація (КР) – це комплекс мультидисциплінарних заходів, спрямованих на відновлення фізичної активності пацієнтів, зниження інвалідизації та повернення до трудової діяльності. Широке використання ефективних лікарських препаратів поряд із застосуванням первинних черезшкірних коронарних втручань з відновленням коронарного кровообігу в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда створили ілюзорне уявлення і, можливо, дали надію на вирішення багатьох проблем у лікуванні такої категорії пацієнтів, применшивши значення КР. Незважаючи на комплексність заходів КР, що охоплюють і питання вторинної профілактики, найважливішою, якщо не найголовнішою, її складовою є фізична реабілітація, основні питання якої викладені в цій статті. Наведено дані щодо КР хворих, які перенесли інфаркт міокарда, в різних країнах. Найбільше охоплення пацієнтів заходами КР спостерігається на першому етапі. Водночас у різних країнах є відмінності, що стосуються станів та нозологічних форм, які є показаннями для КР, показань та протипоказань до її проведення, тривалості різних етапів, програм, кількості пацієнтів, залучених у ці програми на різних етапах. Описано різні види фізичної реабілітації та програми фізичних тренувань. Чітке виконання ретельно розроблених програм кардіологічної реабілітації, сприяє істотному зниженню показників загальної та серцево-судинної смертності, повторних коронарних катастроф, повторної госпіталізації, поліпшує якість життя і повернення пацієнтів до активної трудової діяльності.

Ключові слова: інфаркт міокарда, кардіологічна реабілітація, фізична реабілітація.

Physical rehabilitation in the complex treatment of patients after myocardial infarction

I.E. Malynovska, V.O. Shumakov, N.M. Tereshchenko

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

Cardiac rehabilitation is a sum of multidisciplinary activities aiming at restoration of the patient's physical activity, reducing disability and return to work. The widespread use of effective medicines along with primary percutaneous interventions have created illusion and, perhaps, a hope for the solution of many problems in the treatment of this category of patients and diminished the role cardiac rehabilitation. Despite complexity of cardiac rehabilitation activities, including matters of secondary prevention, physical rehabilitation remains one of its most important components. Data on cardiac rehabilitation in patients with myocardial infarction in different countries are presented. The highest coverage of patients with cardiac rehabilitation activities is achieved at the 1st stage. At the same time in different countries there are differences related to the duration of the program stages, the number of patients involved, indications, contraindications and nosologies. Different types of physical rehabilitation and physical training programmes are described. Well-designed and well-executed cardiac rehabilitation programs contribute to significant reduction in overall mortality, cardiovascular mortality, recurrent coronary events, readmissions, improve quality of life of patients and accelerate their return to work.

Key words: myocardial infarction, cardiac rehabilitation, physical rehabilitation.

УДК 616.127.005.4-036-055-073-085

Гендерные особенности диагностики, течения и лечения ишемической болезни сердца

В.В. Бугаенко

*ГУ «Национальный научный центр "Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско" НАМН Украины», Киев***КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ишемическая болезнь сердца, факторы риска, гендерные особенности

Риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у женщин часто недооценивают из-за существующего мнения о гормональной «защищенности» их от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). По данным одного из последних обзоров NHANES (Национальный обзор экспертизы здоровья и питания), за последние два десятилетия распространенность инфаркта миокарда (ИМ) у женщин в возрасте 35–54 лет увеличилась, в то время как у мужчин того же возраста она снизилась [36]. Результаты Фремингемского исследования свидетельствуют о том, что 40 % всех коронарных событий у женщин заканчиваются фатально, причем в 67 % случаев внезапной коронарной смерти не предшествует коронарный анамнез [13].

Эпидемиологические исследования Американской ассоциации сердца (ААС) показали, что половина всех случаев смерти женщин обусловлена ИБС, что вдвое превышает средние показатели смертности от онкологических заболеваний. При этом отмечено, что развитие ССЗ у женщин и мужчин существенно отличается. Исходя из установленных гендерных различий, на основании завершившихся на тот момент клинических исследований впервые были созданы и опубликованы рекомендации по профилактике ССЗ у женщин, которые регулярно пересматриваются и обновляются [24–26].

Установлено, что в Украине уровень смертности от ССЗ у женщин за последние 12 лет увеличился на 14 %, несмотря на достигнутые успехи по модификации основных факторов риска (ФР) ССЗ [29].

Установлены гендерные различия в частоте определения как модифицированных, так и немодифицированных ФР развития ИБС. Более чем у 80 % женщин среднего возраста выявляют один или больше ФР, при этом у них значительно чаще, чем у мужчин, встречается сочетание двух и больше ФР (82 по сравнению с 56,1 %) [3, 9, 23].

Важный момент – наличие ФР развития ИБС, присущих только женщинам и зависящих от репродуктивного статуса (наличие синдрома поликистоза яичников, преэклампсия в анамнезе, возраст наступления менопаузы) [34]. Присоединение новых ФР после менопаузы в связи с потерей протективного эффекта эстрогенов существенно увеличивало заболеваемость и смертность от коронарной патологии [12].

Наличие взаимосвязи между гормональным статусом и распространенностью ИБС позволило выдвинуть теорию защитного эффекта эстрогенов в патогенезе атеросклероза. Кардиопротекторный эффект эстрогенов реализуется через специфические эстрогенные рецепторы, которые находятся в кардиомиоцитах, фибробластах и венечных артериях (ВА).

Есть данные о том, что традиционные ФР не всегда характеризуют риск развития ИБС у женщин. В связи с этим в США в 1996 г. новыми возможными ФР развития ИБС у женщин названы гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) сердца, повышенный уровень в крови гомоцистеина, липопротеина (а), триглицеридов (ТГ), фибриногена, оксидантный стресс и психосоциальный фактор (депрессия, острое и хроническое эмоциональное напряжение), а также один из возможных предвестников маркеров

заболевания – уровень лептина, который у женщин значительно выше, чем у мужчин.

Среди модифицируемых ФР у женщин необходимо отметить:

- артериальную гипертензию (АГ), частота выявления которой увеличивается с возрастом и в постменопаузальный период;

- дислипидемию (особенно после менопаузы отмечается увеличение уровней атерогенного общего холестерина (ОХС), ТГ, снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Повышенный уровень ТГ в сочетании с низким содержанием ХС ЛПВП является независимым ФР коронарной смерти для женщин);

- сахарный диабет – СД (при его наличии риск смерти от ССЗ у женщин в 3,3, а у мужчин – в 1,7 раза выше, а риск развития ИБС возрастает в 3–7 раз у женщин и в 2–3 раза у мужчин);

- ожирение (чаще встречается у женщин после 45 лет, а у мужчин – до 45 лет. Установлена взаимосвязь между индексом массы тела (ИМТ) и ИБС: у женщин с ИМТ выше 29 кг/м² коронарный риск возрастает в 3,6 раза по сравнению с женщинами с ИМТ меньше 21 кг/м² [17]);

- курение (по данным Фремингемского исследования является одним из главных ФР развития ИБС в период постменопаузы, риск развития ИБС у курящих женщин в 4,2 раза выше по сравнению с 1,4 у прекративших курение [28]);

- несбалансированное питание (у женщин в возрасте около 55 лет, которые потребляют дополнительно каждую неделю 100 г насыщенных жиров, риск смерти от ССЗ в последующие 16 лет возрастает на 38 %);

- потребление алкоголя (согласно результатам 54 метаанализов (66 118 пациентов с ИБС), наименьший риск развития ИБС у женщин отмечают при ежедневном потреблении 10 г алкоголя. У женщин в период постменопаузы с дислипидемией через 6 ч после приема красного вина отмечено увеличение ТГ на 35 % и уровня инсулина на 54 %, и риск развития атеросклероза, по-видимому, не снижается [4]).

В обновленном руководстве ААС (2011) для оценки риска ССЗ у женщин предложено использовать алгоритм стратификации риска, согласно которому каждая женщина может быть отнесена к группе высокого, повышенного или оптимального риска ССЗ [1, 5] (табл. 1).

Особенности клинических проявлений ишемической болезни сердца у женщин

Очень часто возникают трудности в интерпретации болевого синдрома. Чаще, чем у мужчин, боли имеют нетипичный характер, наблюдаются не только в грудной клетке, а могут быть в шее, руке, плече, брюшной полости, возникают в покое, во время сна, и не всегда можно установить взаимосвязь между появившимися болевыми ощущениями и физической нагрузкой (ФН). Частым проявлением ИБС у женщин пожилого возраста является одышка при ФН.

По данным обследования более 500 женщин с острыми ИМ, первыми симптомами ИБС у женщин были усталость (71 %), нарушение сна (48 %), одышка (42 %) [21].

Эксперты Общества кардиологов утверждают, что для правильной постановки диагноза ИБС достаточно детального расспроса пациентов. Но этот основной механизм не всегда эффективен у женщин. Преобладание атипичного болевого синдрома у женщин связывают с большей частотой выявления у них вазоспастического компонента, микроваскулярной ишемии, пролапса митрального клапана. А также одним из возможных механизмов может быть влияние женских половых гормонов на порог болевой чувствительности [16]. Даже тогда, когда у женщин есть типичные ангинозные приступы болей, являющиеся признаком стенозирующего атеросклероза, то при проведении коронароангиографии изменения в ВА выявляли только у 35–65 %, а при атипичном течении заболевания – менее чем в 20 % случаев [15]. Эта группа пациенток с типичным болевым синдромом, но интактными ВА, заслуживает особого внимания. А. Lerman, С. Soroko на основании результатов WISE рекомендуют при оценке болевого синдрома у женщин прежде всего обращать внимание на впервые появившиеся болевые ощущения и их связь с ФН, тогда как локализация боли, по их мнению, имеет меньшее значение [18].

Из результатов Фремингемского исследования следует, что у женщин наиболее частым первым проявлением ИБС все же является наличие болевого синдрома, а не ИМ (88 по сравнению с 12 %), тогда как у мужчин частота первых проявлений ИБС составляет 61 по сравнению с 39 %. В этом исследовании также показано, что 2/3 женщин, которые умерли внезапно от ИБС, не имели клинических симптомов заболе-

Таблица 1
Стратификация риска ССЗ у женщин

Уровень риска	Критерии
Высокий риск (1 и более критериев)	Диагностированная ИБС Диагностированное цереброваскулярное заболевание Диагностированное заболевание периферических артерий Аневризма брюшной аорты Хроническая болезнь почек, терминальная почечная недостаточность Сахарный диабет Уровень 10-летнего риска ССЗ $\geq 10\%$
Повышенный риск (1 или более критериев)	Курение Систолическое АД ≥ 120 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 80 мм рт. ст. или лечение по поводу АГ Уровень ОХС $\geq 5,2$ ммоль/л (200 мг/дл), ХС ЛПВП $< 1,3$ ммоль/л (50 мг/дл) или лечение по поводу дислипидемии Ожирение, особенно центральный тип Нерациональное питание Недостаточная физическая активность Отягощенный семейный анамнез: развитие ССЗ у родственников первой степени родства в молодом возрасте – среди мужчин моложе 55 лет или среди женщин моложе 65 лет Метаболический синдром Доказанный прогрессирующий субклинический атеросклероз (например, выраженная кальцификация ВА, атеросклеротические бляшки в сонных артериях или увеличение толщины комплекса интима – медиа) Плохая переносимость физических нагрузок во время тредмил-теста и/или нарушение процесса восстановления ЧСС после прекращения нагрузок Системные аутоиммунные заболевания, например, системная красная волчанка или ревматоидный артрит Преэклампсия, гестационный СД или гестационная АГ в анамнезе
Идеальное сердечно-сосудистое здоровье (сочетание всех перечисленных критериев)	Общий ХС $< 5,2$ ммоль/л (200 мг/дл) (без лечения) АД $< 120/80$ мм рт. ст. (без лечения) Уровень гликемии натощак $< 5,5$ ммоль/л (без лечения) ИМТ < 25 кг/м ² Пациентка не курит Уровень физической активности (для пациентов старше 20 лет): умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью не менее 75 мин в неделю или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности

Примечание. АД – артериальное давление; ЧСС – частота сокращений сердца.

вания. У женщин с установленным диагнозом ИБС чаще определяют такие ФР: АГ, СД, семейный анамнез ИБС. Вероятность поражения ВА у женщин старше 55 лет с атипичным болевым синдромом без ФР составляет менее 10 %, тогда как при наличии СД, курения, АГ, семейного анамнеза она повышается до 40 % [19]. Установлены гендерные особенности в симптоматике острого коронарного синдрома (ОКС) и в его течении. В мультицентровом исследовании пациентов с ОКС [37] обнаружили, что женщины были старше, чем мужчины, чаще страдали СД и АГ, у них реже имелся ИМ в анамнезе. Наиболее частыми жалобами были: тошнота, рвота, одышка и реже сообщали о боли за грудиной. ОКС у них чаще проявлялся без элевации сег-

мента ST. Отмечены различия и в течении ИМ. По данным ряда исследований, у женщин с ИМ чаще, чем у мужчин, отмечают злокачественные нарушения ритма с высокой частотой внезапной сердечной смерти. Установлены возрастные различия в госпитальной смертности. У женщин молодого возраста она была более высокой, чем у мужчин того же возраста, тогда как в старших возрастных группах смертность среди мужчин была выше.

Ангиографическими исследованиями и аутопсийным материалом подтверждены гендерные различия и показано, что левая венечная артерия (ЛВА) и ее передняя межжелудочковая ветвь (ПМЖВ ЛВА) имеют меньший диаметр и не зависят от размеров тела. Коллатеральная сеть

Таблиця 2

Вероятность развития ИБС (%) в зависимости от характера болевого синдрома (при отсутствии факторов риска)

Возраст, годы	Кардиалгии		Атипичная стенокардия		Типичная стенокардия	
	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины	Мужчины	Женщины
30–39	4	2	34	12	76	26
40–49	13	3	51	22	87	55
50–59	20	7	65	31	93	73
60–69	27	14	72	51	94	86

Таблиця 3

Практические рекомендации Американской коллегии кардиологов / Американской ассоциации сердца при нагрузочных тестах: вероятность наличия ИБС у женщин с учетом возраста и жалоб

Возраст, годы	Типичная стенокардия	Атипичная/вероятная стенокардия	Неангинозная боль в грудной клетке	Отсутствие симптомов
30–39	Средняя	Очень низкая	Очень низкая	Очень низкая
40–49	Средняя	Низкая	Очень низкая	Очень низкая
50–59	Средняя	Средняя	Низкая	Очень низкая
60–69	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая
≥ 70	Высокая	Средняя	Средняя	Низкая

у женщин также является менее развитой, а диаметр сосудов меньшим [14]. При проведении коронароангиографии (КВГ) у женщин чаще диагностируют поражение одного или двух сосудов, тогда как у мужчин чаще наблюдается поражение ствола ЛВА или трех ВА.

Некоторые исследователи предполагают, что существуют гендерные различия для состава атеросклеротической бляшки – у женщин она «более молодая», менее плотная и менее кальцинированная, и при ее разрыве или эрозии, как полагают некоторые исследователи, риск полной окклюзии в сосуде с меньшим диаметром выше.

Особенности диагностики ишемической болезни сердца у женщин

Диагностика ИБС у женщин представляет определенные трудности. Даже при типичном болевом синдроме (стенокардии) у значительной части из них при ангиографии находят неизмененные ВА или гемодинамически незначимые поражения ВА. Интерпретация диагностических проб, позволяющих надежно верифицировать ИБС, также иногда бывает затруднительной.

Неспецифические изменения ЭКГ покоя зависят от гормонального статуса женщины, в связи с чем отмечается более низкая чувствительность и специфичность результатов, особенно у лиц молодого возраста. Изменения зубцов R, T, депрессии сегмента ST, нарушения проводимости зависели от возраста и получе-

ния или неполучения заместительной гормональной терапии (ЗГТ). В исследовании RUTH показано, что у женщин в возрасте 30–39 лет изменения ЭКГ выявляли только в 4 %, а в возрасте 50 лет и старше – уже в 11 % случаев. При проведении ЗГТ в этих возрастных группах изменения ЭКГ регистрировали только соответственно в 1,1 и 6,6 % случаев.

Специфичность тестов с дозированной физической нагрузкой (ДФН), выполняемой на велоэргометре или тредмиле, у женщин ниже и составляет 33–73 по сравнению с 74–89 % у мужчин [32]. Частота ложноположительных результатов варьирует от 25 % при типичной стенокардии до 50 % при атипичном болевом синдроме.

С целью увеличения специфичности и чувствительности проб с ДФН у женщин предложено пересмотреть критерии: считать депрессию сегмента ST не на 1,0, а на 2,0 мм, учитывать депрессию сегмента ST на 1,0 мм с дисперсией интервала QT более 70 мс. Однако изменения сегмента ST (горизонтальное или косонисходящее) не менее 2 мм, возникающие на низких степенях нагрузки или в восстановительный период, подтверждают высокий риск ИБС. Если при проведении пробы с ДФН возникают не только изменения ЭКГ, а и боль в груди, то чувствительность велоэргометрической пробы составляет 95 %, а специфичность – 48 %. В табл. 2 и 3 приведены данные о вероятности наличия ИБС в зависимости от характера болевого синдрома в покое и при ФН.

Однако необходимо подчеркнуть, что у части обследованных не все эпизоды ишемии сопровождаются болевым синдромом, а у части пациентов отмечаются только безболевые эпизоды транзиторной ишемии миокарда. Для выявления транзиторной ишемии миокарда рекомендовано использовать холтеровское мониторирование (ХМ) ЭКГ. При ХМ ЭКГ критерием ишемии является депрессия сегмента ST на 1 мм и более, при длительности депрессии сегмента ST не менее 1 мин с продолжительностью между эпизодами не менее 1 мин (правило $1 \times 1 \times 1$). В целом чувствительность ХМ ЭКГ составляет 44–81 %, а специфичность – 61–85 %. ХМ ЭКГ менее информативно по сравнению с пробами с ДФН. Особую ценность этот метод имеет для выявления вазоспастической стенокардии, а также может быть использован как скрининговый у пациентов с ФР и семейным анамнезом ИБС.

Стресс-тесты с визуализацией миокарда (эхокардиография, сцинтиграфия миокарда, магнитно-резонансная томография) являются более надежными диагностическими методами в диагностике ИБС, особенно у женщин. Стресс-эхокардиография с фармакологическими пробами (добутамин, дипиридабол, аденозин) имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение.

В последние годы возрос интерес к мультиспиральной компьютерной томографии сердца и сосудов. Данный метод позволяет выявить атеросклеротическое поражение ВА при отсутствии ишемии, а бессимптомных пациентов отнести к группе высокого риска и своевременно начать проведение профилактических мероприятий.

В настоящее время используют методику количественного подсчета коронарного кальция, основанную на коэффициенте ослабления рентгеновского излучения. На основании полученного индекса кальцификации ВА (индекс Агатстона) пациенты могут быть разделены на группы: меньше 10 (минимальная кальцификация); 11–99 (умеренная кальцификация); 100–400 (повышенная кальцификация) и больше 400 (распространенная кальцификация). Значение индекса меньше 100 ассоциируется с низкой (менее 3 %) вероятностью выявления значимого стеноза ВА при КВГ.

Чувствительность коронарного кальция для определения гемодинамически значимого ате-

росклероза очень высока (95–98 %), однако специфичность значительно ниже. Линейной зависимости между количеством определяемого коронарного кальция и степенью поражения ВА не установлено. У женщин в возрасте старше 50 лет с промежуточным риском ИБС отсутствие кальция имеет очень высокую (99 %) отрицательную прогностическую ценность для обструктивного атеросклеротического поражения ВА. С целью диагностики ИБС этот метод рекомендован у женщин с низким сердечно-сосудистым риском и предположительно ложноположительным результатом нагрузочных проб.

Магнитно-резонансная ангиография – метод визуализации кровеносных сосудов, позволяющий оценить как анатомические, так и функциональные особенности коронарного кровотока. С помощью данного метода лучше визуализируется микроваскулярная дисфункция ВА.

Для микроваскулярной стенокардии характерны типичные приступы стенокардии, которые отличаются большей продолжительностью, но при этом отсутствует четкая связь с физической нагрузкой. Как правило, у этих пациентов результаты диагностических тестов (стресс-тестов) – аномальны.

В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению стабильной ИБС 2013 г. предложен алгоритм обследования пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию (табл. 4).

КВГ была и остается золотым стандартом в диагностике ИБС. Согласно европейским рекомендациям 2013 г. при проведении КВГ следует определять не только локализацию, степень, особенности и количество пораженных ВА, а также измерять фракционный резерв кровотока. Многие исследователи указывают, что женщин реже направляют на КВГ для диагностики болевого синдрома в грудной клетке, при этом у них чаще выявляют неизмененные ВА [20]. В исследовании CASS (20 391 пациентов с болями в грудной клетке) показано, что при доказанной стенокардии изменения в ВА выявили у 93 % мужчин и только у 72 % женщин. При вероятном диагнозе стенокардии стенокардические поражения в ВА обнаруживали у 66 % мужчин и 36 % женщин, а при неопределенных болях в груди – соответственно у 14 и 6 %.

Таблиця 4

Обследование пациентов с подозрением на микроваскулярную стенокардию

Рекомендации	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Стресс-эхокардиография с нагрузкой или добутамином – для визуализации нарушений региональной сократимости стенок миокарда в случаях, когда последние сопровождаются стенокардией и изменениями сегмента ST	II a	C
Трансторакальная доплер-эхокардиография ПМЖВ ЛВА с оценкой диастолического коронарного кровообращения после внутривенного введения аденозина и в покое – для неинвазивного определения коронарного резерва	IIb	C
Измерение показателей доплер-эхокардиографии во время коронароангиографии на фоне внутрикоронарного введения ацетилхолина и аденозина при визуальном нормальных артериях – для оценки эндотелийзависимого и эндотелийнезависимого коронарного резерва и выявление микроваскулярного/эпикардального вазоспазма	IIb	C

Особенности фармакокинетики и фармакодинамики антиангинальных препаратов у женщин

Доказано, что анатомические и физиологические особенности могут влиять на фармакокинетику и фармакодинамику и тем самым – на эффективность и безопасность лекарственных средств. Не вызывает сомнения, что у женщин отмечается большая доля жировой ткани, которая может увеличивать выраженность действия липотропных препаратов. Кроме того, в организме женщины на протяжении разных периодов менструального цикла процентное содержание тканевой жидкости и половых гормонов колеблется. У женщин ниже гломерулярная фильтрация и клиренс креатинина. Также установлены различия в активности ферментов системы цитохрома P450.

У женщин ЧСС в покое более высокая, тогда как продолжительность сердечного цикла, соответственно, выше у мужчин. У женщин она зависит от менструального цикла и удлиняется на протяжении менструации. У женщин отмечают большую продолжительность скорректированного интервала QT и меньшее время восстановления функции синусового узла [11]. Указанные выше особенности могут играть важную роль в развитии побочных реакций на прием лекарственных средств.

Принципы ведения больных ИБС должны быть направлены как на модификацию образа жизни, контроль ФР, так и на медикаментозную терапию.

Фармакотерапия стабильной ИБС преследует две основные цели – повлиять на клинические проявления заболевания и на предупреждение возникновения сердечно-сосудистых осложнений.

Бета-адреноблокаторы. Относятся к препаратам первой линии (класс рекомендаций I, уровень доказательств A). Установлены гендерные различия фармакокинетики кардиоселективных и неселективных β -АБ. Так, селективный β -АБ метопролол метаболизируется с помощью фермента CYP2D6.

У мужчин наблюдается более высокая активность данного фермента и, соответственно, более быстрый его клиренс. Тогда как у женщин, наоборот, отмечаются значительно более низкий периферический объем распределения и, соответственно, более высокие уровни β -АБ в плазме крови. В результате этого максимальные концентрации селективных β -АБ могут быть приблизительно на 80 %, а неселективных – примерно на 100 % выше, чем у мужчин. Следует помнить, что при приеме оральных контрацептивов экспозиция β -АБ возрастает. В связи с этим у женщин при приеме β -АБ отмечается более выраженное снижение ЧСС и систолического АД, а также меньший прирост ЧСС при проведении проб с ФН [22].

В экспериментальных исследованиях установлено наличие обратной пропорциональной зависимости между количеством β -адренорецепторов и уровнем эстрогенов, что теоретически может приводить к большему эффекту β -АБ у женщин. Таким образом, при назначении β -АБ женщинам рекомендуемые дозы в принципе могут быть ниже и необходимо чаще контролировать АД, ЧСС, ЭКГ при подборе адекватной дозы. В исследованиях MERIT-HF и COPERNICUS при изучении влияния β -АБ (метопролола) на прогноз у лиц, перенесших ИМ, с целью вторичной профилактики показано, что снижение показателей смертности в сравниваемых груп-

пах у женщин были статистически не значимо. Но после специального анализа, выполненного в исследовании CIBIS II, установлено прогностическое преимущество назначения β -АБ женщинам, у них результаты были даже лучше чем у мужчин.

Данные о применении β -АБ при хронической сердечной недостаточности (СН) у женщин несколько противоречивы, возможно из-за недостаточного количества лиц, включенных в исследования. Однако в испытании SENIORS, в котором изучали небиволол при хронической СН, установлено, что у женщин по сравнению с мужчинами отмечены некоторые преимущества в снижении смертности и частоты госпитализации и что, возможно, это связано с разной частотой определения диастолической дисфункции.

Антагонисты кальция (АК). АК метаболизируются через фермент СYP3A4, активность которого у женщин выше, поэтому клиренс АК выше, а концентрация в плазме, особенно нифедипина и верапамила (при внутривенном введении), более низкая. Ряд авторов относят АК к препаратам, имеющим свойства эстрогенов, и наоборот, эстрогены в малых дозах проявляют эффекты АК. Несмотря на гендерные фармакокинетические различия, фармакодинамика АК имеет лишь незначительные половые различия. У женщин в постменопаузальный период при пероральном приеме верапамила снижение АД более значимое, чем в предменопаузальный период. Это связывают с замедленным его клиренсом.

Более высокая антигипертензивную эффективность амлодипина и ее зависимость от приема гормонозаместительной терапии у женщин установлена в исследовании АССТ, а также в исследовании НОТ, в котором изучали эффективность влияния на сердечно-сосудистые события приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) и фелодипина. Отмечено более выраженное снижение диастолического АД, и клинические результаты были лучше, чем у мужчин.

Для длительной терапии ИБС у женщин из производных дигидропиридинов рекомендовано использовать пролонгированные формы. Предполагают, что длительный прием нифедипина в средней дозе 60 мг в сутки приводит к уменьшению вероятности образования новых стенозов в ВА на 30 % (исследование INTACT).

Нитропрепараты. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (ЕОК, 2013) в

разделе о фармакотерапии у пациентов со стабильной ИБС в качестве антиангинальной (антиишемическая) терапии рекомендовано применение нитратов короткого действия (I, C). В настоящее время нет данных о гендерных фармакокинетических и фармакодинамических различиях. Есть отдельные сообщения о том, что при использовании пролонгированных нитратов у женщин чаще регистрировали головные боли.

Антитромбоцитарная терапия. Система гемостаза у женщин отличается от таковой у мужчин:

- активация эстрогеновых рецепторов тромбоцитов и снижение продукции тромбоцитов;
- взаимодействие эстрогенов с рецепторами сосудистой стенки повышает уровень простаглицлина и снижает уровень тромбоксана;
- тромбоциты больше связывают фибриноген, формируя более крупный фибриновый сгусток;
- меньше IIb/IIIa рецепторов, которые связываются фибриногеном, образуя соединения между тромбоцитами, приводя к формированию тромбоцитарного тромба;
- выше биодоступность АСК;
- оральные контрацептивы могут стимулировать метаболизм АСК.

Данные об эффективности и безопасности АСК при первичной и вторичной профилактике ССЗ базируются на результатах трех ключевых клинических исследований и двух метаанализов.

По результатам проведенных метаанализов установлено, что АСК у мужчин и женщин уменьшает сердечно-сосудистый риск по-разному: у женщин за счет снижения риска инсульта, а у мужчин – за счет уменьшения риска ИМ.

На сегодня уже известно, что фармакокинетика АСК у мужчин и женщин отличается. Биодоступность АСК более высокая у женщин, у них ниже клиренс АСК и более длительный период полувыведения. А у мужчин АСК имеет более выраженное влияние на агрегацию тромбоцитов. В настоящее время эффект применения АСК с целью вторичной профилактики ИБС у женщин и у мужчин является сравнимым.

Результаты эффективности АСК для первичной профилактики оказались более скудными. Частота значимых сердечно-сосудистых событий составила 0,51 % в группе применения АСК и 0,57 % в год – в группе сравнения, что выразилось в снижении относительного риска на 12 %. Снижение пропорционального риска было примерно одинаковым у мужчин и женщин.

Польза АСК была достигнута за счет снижения частоты ИМ на 23 % и основных коронарных событий на 18 %.

По некоторым данным, резистентность к АСК у женщин встречается в 4 раза чаще, чем у мужчин, механизм этого феномена пока не ясен.

В рекомендациях ЕОК 2013 г. с целью предупреждения сердечно-сосудистых осложнений при непереносимости АСК рекомендуют клопидогрель (I, B). При сравнении фармакокинетики клопидогреля и тиклопидина гендерных различий их концентрации в плазме крови не выявлено. Отмечено, что частота геморрагических осложнений при применении антитромбоцитарных препаратов и блокаторов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов после проведения коронарных вмешательств у женщин выше. Приведенные данные свидетельствуют о том, что использование стандартных доз требует внесения некоторых корректив. Применять блокаторы гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов следует у женщин с ОКС только с высоким риском и избегать при низком риске. Риск кровотечений у женщин может быть снижен, если назначать дозы препаратов с учетом массы тела.

Липидоснижающие средства. В настоящее время уделяется особое внимание статинам. Они являются неотъемлемой частью профилактики и лечения ИБС (I, A). Симвастатин и аторвастатин метаболизируются через фермент CYP3A4, флувастатин через – CYP2C9, у розувастатина и правастатина метаболизм не связан с системой CYP. Установлены гендерные различия активности CYP3A4 и CYP2C9, и концентрации статинов в плазме крови у женщин выше, чем у мужчин. Учитывая различия в концентрации статинов в плазме крови у мужчин и женщин, риск развития побочных эффектов на лекарственные средства у женщин выше. Установлено, что снижение ОХС и холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) в сыворотке крови при использовании сопоставимых доз симвастатина было более выраженным у женщин [27].

Следует помнить, что при сочетании амлодипина или дилтиазема с аторвастатином наблюдается фармакологическое взаимодействие лекарственных средств. При такой комбинации препаратов у женщин наблюдается более существенное снижение ОХС и чаще, чем у мужчин, могут развиваться миопатия или рабдомиолиз. Так, при комбинации аторвастатина и амлодипина, экспозиция статина возрастает в 1,6 раза. Роль статинов во

вторичной профилактике не вызывает сомнений и подтверждена многочисленными исследованиями: 4S; CARE; HPS; UCSF-SCOR; HERS и другими. В то же время роль статинов в первичной профилактике у женщин до конца не выяснена, хотя результаты исследования HPS подтверждают целесообразность назначения липидоснижающей терапии женщинам с целью первичной профилактики ИБС. Немало данных указывают на то, что эстрогены и статины имеют довольно сходные эффекты. Однако до настоящего времени ни в одном из руководств нет ни единой рекомендации по изменению доз препаратов в зависимости от пола и возраста или при их комбинации у женщин с целью вторичной профилактики ИБС. Теоретически можно предположить, что, возможно, у женщин будут эффективными меньшие дозы статинов.

В CelSSI-Prevenzione, а также и в других исследованиях получены данные о снижении риска смерти (на 20 % от всех причин, на 30 % – сердечно-сосудистой смерти и на 45 % – внезапной смерти) при назначении омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (омега-3 ПНЖК) с целью вторичной профилактики ССЗ. Предположительно, это обусловлено антиаритмогенным эффектом омега-3 ПНЖК. Однако о гендерных особенностях этого лекарственного средства убедительных данных пока нет. Есть отдельное сообщение, что при применении омега-3 ПНЖК в острый период ИМ прогноз был лучше у женщин.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) у женщин в период менопаузы ниже, чем в период постменопаузы.

У больных с ИБС при наличии СН, СД или АГ рекомендовано назначение ингибиторов АПФ (I, A).

В исследовании CONSENSUS впервые установлены гендерные различия в назначении ингибиторов АПФ и их влиянии на отдаленный прогноз. Так, снижение смертности при СН III–IV функционального класса по NYHA через 6 мес отмечали у 6 % женщин и у 51 % мужчин. При этом выявлены различия действия рамиприла у мужчин и женщин и отсутствие таких различий у лизиноприла и каптоприла [35]. Также отмечено, что у женщин чаще возникают побочные эффекты, в частности кашель.

Как альтернатива ингибиторам АПФ может быть рекомендовано назначение блокаторов

рецепторов ангиотензина (БРА). В исследовании ValHeFT изучали влияние валсартана, а в исследовании SHARM – кандесартана на показатели смертности. При этом получены положительные результаты как для мужчин, так и для женщин и отсутствие данных о гендерных особенностях фармакокинетики изучаемых БРА.

Заместительная гормональная терапия. В настоящее время существует противоречивое мнение о ЗГТ. В исследованиях WISE, HERS, WHI и других не подтвердили многообещающих эффектов ЗГТ. Так, в исследованиях WISE и HERS наблюдали повышение риска возникновения осложнений ИБС – сразу же после начала терапии. Сделан вывод, что ЗГТ имеет протекторное значение только в ранний период менопаузы и в период пременопаузы. В исследовании HERS-II также не установлено влияния ЗГТ на частоту ИМ, общую и сердечно-сосудистую смертность и отмечено увеличение тромбозмболических осложнений в 2,8 раза, желчекаменной болезни – на 38 %. А исследование WHI было прекращено досрочно в связи с полученными следующими данными: возросло количество инсультов на 41 % по сравнению с плацебо, сердечных приступов – на 29 %, общий показатель ССЗ – на 22 %, число случаев рака груди – на 26 %. При этом на 37 % снизилось количество случаев колоректального рака, на треть – переломов голени и на 24 % – общих переломов. Поэтому вопрос применения ЗГТ для коррекции климактерических расстройств у женщин с ССЗ остается дискуссионным.

Рекомендации ЕОК 2013 г. по первичной и вторичной профилактике ССЗ по сравнению с предыдущими не претерпели изменений: и гормональная терапия, и селективные модуляторы эстроген-рецепторов в период менопаузы признаны бесполезными/неэффективными (III, A), как и антиоксидантные витаминные добавки (III, A).

Хирургическое лечение ишемической болезни сердца у женщин

Несмотря на то, что и европейские, и американские рекомендации по лечению ИБС не отличаются как для мужчин, так и для женщин, Европейский реестр отмечает менее частое использование хирургического лечения ИБС у женщин.

По данным Национального института сердца, легких и крови (США) уровень осложнений и смертности после коронарной ангиопластики у женщин был выше, чем у мужчин (соответственно

2,6 и 0,3 %). Рестенозы через 6 мес также чаще возникали у женщин (соответственно 29,3 и 27,6 %). Приведенные данные пытаются объяснить более старшей возрастной группой, наличием сопутствующей патологии, более частым наличием СД, а также анатомическими особенностями венечного русла, меньшим диаметром ВА у женщин [33]. Также и после аортокоронарного шунтирования (АКШ) в исследовании The Coronary Artery Surgery Study показано, что смертность у женщин была выше, чем у мужчин (соответственно 4,5 и 1,9 %). У женщин выявляли высокую возможность расслоения ВА [36]. В литературе имеются противоречивые данные о результатах АКШ у женщин. Есть сведения, что у женщин приживаемость шунтов хуже, а в послеоперационный период более часто развиваются ИМ и реже наблюдается уменьшение симптомов ИБС. У них чаще развивается СН и потребность в повторной АКШ через 5 лет наблюдения [31].

Таким образом, результаты хирургического лечения ИБС у женщин несколько отличаются, и выбор между инвазивной и консервативной стратегиями остается неоднозначным.

Рекомендации Европейского общества кардиологов 2013 г. по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин

Модификация образа жизни

Курение

Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуется отказаться от курения и по возможности избегать вдыхания табачного дыма (пассивного курения)

На каждом визите врач должен беседовать с курящей женщиной о проблемах, связанных с курением, методах отказа от курения, в том числе о возможности использования заменителей никотина и других препаратов, облегчающих процесс отвыкания от курения (I, B)

Физическая активность

Всем женщинам, независимо от возраста, рекомендуются умеренные физические нагрузки общей продолжительностью не менее 150 мин в неделю или интенсивные физические упражнения общей продолжительностью 75 мин в неделю или эквивалентное сочетание аэробных физических нагрузок умеренной и высокой интенсивности

Продолжительность одного подхода при выполнении ежедневных аэробных упражнений должна составлять по крайней мере 10 мин (I, B)

Женщины должны быть осведомлены о возможности повысить эффективность физических нагрузок и увеличить их продолжительное действие на органы сердечно-сосудистой системы путем увеличения общей продолжительности умеренных аэробных нагрузок до 5 ч в неделю, либо увеличить общую продолжительность интенсивных аэробных нагрузок до 2,5 ч в неделю, либо сочетание умеренных или интенсивных нагрузок соответствующей продолжительности (I, B)

Рекомендуется выполнять физические упражнения, укрепляющие все основные группы мышц, в течение более 2 ч в неделю (I, B)

Женщинам с избыточной массой тела рекомендуются умеренно интенсивные физические упражнения (например, быстрая ходьба) продолжительностью 60–90 мин ежедневно (I, B)

Сердечно-сосудистая реабилитация

Женщинам, недавно перенесшим ОКС, коронарную реваскуляризацию, нарушение мозгового кровообращения, женщинам с впервые выявленной или стабильной стенокардией, заболеваниями периферических артерий (I, A), а также женщинам с существующими в настоящее время или ранее существовавшими симптомами СН и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ менее 35 % (I, B) показано проведение всеобъемлющей сердечно-сосудистой реабилитации в условиях стационара или в домашних условиях под руководством специалиста

Диета

Всем женщинам рекомендуется:

- обогащать рацион фруктами и овощами;
- отдавать предпочтение цельнозерновым продуктам с высоким содержанием клетчатки;
- увеличить потребление рыбы (особенно жирных сортов) по крайней мере до 2 раз в неделю;
- ограничить потребление продуктов, богатых насыщенными жирными кислотами, холестерином;
- уменьшить потребление алкоголя, соли и сахара;
- избегать продуктов, содержащих трансизомеры жирных кислот (I, B)

(Беременные женщины должны избегать употребления рыбы с потенциально высоким уровнем загрязнения ртутью (акула, рыба-меч, скумбрия))

Нормализация массы тела

Женщины должны поддерживать нормальную массу тела или бороться с избыточной массой тела с помощью соответствующего баланса физической активности и калорийности потребления пищи (I, B)

Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты

Целесообразность потребления омега-3 ПНЖК (в форме капсул – суточная доза эйкозапентаеновой кислоты 1800 мг, или в составе рыбных блюд) может быть рассмотрена у женщин с гиперхолестеринемией и/или гипертриглицеридемией с целью первичной и вторичной профилактики ССЗ (IIb, B)

(Пищевые добавки, в состав которых входит рыбий жир, могут содержать различные, широко варьирующие дозы эйкозапентаеновой кислоты)

Воздействие на основные факторы риска

Артериальное давление

Оптимальный уровень АД и образ жизни

– Оптимальное АД (<120/80 мм рт. ст.) должно поддерживаться при помощи модификации образа жизни, включающей контроль массы тела, достаточную физическую активность, умеренное потребление алкоголя, ограничение потребления поваренной соли, увеличение потребления фруктов, овощей и молочных продуктов с низким содержанием жира (I, B)

Фармакотерапия

– Применение лекарственных препаратов с целью коррекции АД показано в тех случаях, когда уровень АД превышает 140/90 мм рт. ст. (или 130/80 мм рт. ст. – у больных СД или хронической болезнью почек). Тиазидные диуретики должны включаться в схему лечения большинства больных АГ при отсутствии противопоказаний к их применению или убедительных показаний к назначению других антигипертензивных агентов

– Первоначальная схема лечения женщин с высоким риском развития ОКС или ИМ должна включать β-адреноблокаторы и/или ингибиторы АПФ/БРА в комбинации с другими препаратами (например, тиазидными диуретиками), необходимыми для достижения целевого уровня АД (I, A)

(Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста)

Показатели липидного обмена

Оптимальный уровень показателей липидного обмена и образ жизни

- Модификация образа жизни должна преследовать цель поддержания показателей липидного обмена на следующих уровнях: ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл), ХС ЛПВП > 1,3 ммоль/л (50 мг/дл), ТГ < 1,7 ммоль/л (150 мг/дл), и ХС не-ЛПВП (общий ХС – ХС ЛПВП) < 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) (I, B)

Липидоснижающая фармакотерапия у женщин с высоким риском

- Назначение липидоснижающих препаратов на фоне изменения образа жизни рекомендуется женщинам с ИБС для достижения уровня ХС ЛПНП < 2,6 ммоль/л (100 мг/дл) (I, A)
- Липидоснижающая терапия показана женщинам с другими атеросклеротическими заболеваниями, при наличии СД или 10-летнего абсолютного риска возникновения ССЗ > 20 % (I, B)
- Достижение уровня ХС ЛПНП < 1,8 ммоль/л (70 мг/дл) целесообразно для женщин с ИБС с очень высоким риском (недавний ОКС, несколько плохо контролируемых ФР развития ССЗ) и может потребовать назначения комбинированной липидоснижающей терапии (IIa, B)

Липидоснижающая терапия у женщин со средним уровнем риска

- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП \geq 3,4 ммоль/л (130 мг/дл) при наличии нескольких ФР в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС составляет 10–20 % (I, B)
- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП \geq 4,1 ммоль/л (160 мг/дл) при наличии нескольких ФР в том случае, если 10-летний абсолютный риск ИБС составляет < 10 % (I, B)
- Снижение уровня ХС ЛПНП при помощи модификации образа жизни в комбинации

с липидоснижающими препаратами показано при уровне ХС ЛПНП 5,0 ммоль/л (190 мг/дл) независимо от наличия или отсутствия других ФР или ССЗ (I, B)

- У женщин старше 60 лет с риском ИБС > 10 % и уровнем С-реактивного белка > 2 мг/дл может быть рассмотрена возможность применения статинов (после модификации образа жизни и при условии отсутствия острого воспалительного процесса как причины повышения уровня С-реактивного белка) (IIb, B)

Фармакотерапия в условиях низкого уровня ХС ЛПВП или повышенного уровня ХС не-ЛПВП

- Включение в схему лечения ниацина или фибратов может быть полезным при низком уровне ХС ЛПВП (< 1,3 ммоль/л (100 мг/дл)) или повышенном уровне ХС не-ЛПВП (> 3,4 ммоль/л (130 мг/дл)) у женщин с высоким риском после достижения целевых значений ХС ЛПНП (IIb, B)

Сахарный диабет

- Модификация образа жизни и фармакотерапия, направленные на снижение уровня гликозилированного гемоглобина < 7 %, могут рассматриваться у женщин с СД в том случае, если цель может быть достигнута без развития существенной гипогликемии (IIa, B)

Профилактическая фармакотерапия

Ацетилсалициловая кислота

Женщины с высоким риском ССЗ

- АСК в дозе 75–325 мг/сут следует назначать женщинам с ИБС при отсутствии противопоказаний (I, A)
- АСК в дозе 75–325 мг/сут целесообразно назначать женщинам с СД при отсутствии противопоказаний (IIa, B)
- У женщин с высоким уровнем риска, наличием показаний к назначению АСК и непереносимостью АСК вместо АСК должен назначаться клопидогрель (I, B)

Женщины с умеренным риском ССЗ и здоровые женщины

- Назначение АСК может быть полезным для женщин в возрасте \geq 65 лет с нормальным уровнем АД; в такой ситуации выгоды, заключающиеся в предупреждении ишемического инсульта и ИМ, вероятно, перевешивают риски, связанные с развитием желудочно-кишечных кровотече-

ний и геморрагического инсульта (IIa, B). Применение АСК может быть целесообразным для профилактики ишемического инсульта у женщин в возрасте < 65 лет (IIb, B)

Фибрилляция предсердий (ФП)

– АСК в дозе 75–325 мг/сут должна применяться у женщин с персистирующей или пароксизмальной формой ФП, которым противопоказан варфарин, или у пациенток с ФП и низким риском развития инсульта (риск < 1 % в год по шкале CHADS₂ < 2) (I, A)

Варфарин

Женщинам с персистирующей или пароксизмальной формой ФП должен назначаться варфарин (целевое МНО 2,0–3,0), за исключением пациенток с низким риском развития инсульта (< 1 % в год) или высоким риском кровотечений (I, A)

Дабигатран

Дабигатран может быть использован как альтернатива варфарину с целью профилактики ишемического инсульта и системной тромбоэмболии у пациенток с пароксизмальной или персистирующей формой ФП при наличии ФР развития инсульта или системной эмболии, не имеющих искусственного клапана сердца, гемодинамически значимых клапанных поражений, тяжелой почечной недостаточности (клиренс креатинина 15 мл/мин) или прогрессирующих заболеваний печени (I, B)

Бета-адреноблокаторы

Следует использовать в течение периода от 1 года (I, A) до 3 лет (I, B) у всех женщин, перенесших ИМ или ОКС, с нормальной функцией ЛЖ при отсутствии противопоказаний

Долгосрочная терапия β-АБ (продолжительность не определена) должна проводиться у женщин с левожелудочковой СН при отсутствии противопоказаний (I, A)

Целесообразность проведения долгосрочной терапии β-АБ может быть рассмотрена у женщин с ИБС или заболеваниями периферических сосудов и нормальной функцией ЛЖ (IIb, C)

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента / блокаторы рецепторов ангиотензина II

Ингибиторы АПФ следует назначать женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиничес-

кими признаками СН, ФВ ЛЖ ≤ 40 % и больным СД при отсутствии противопоказаний (I, A)

При непереносимости ингибиторов АПФ, женщинам, перенесшим ИМ, пациенткам с клиническими признаками СН, ФВ ЛЖ ≤ 40 % и больным СД должны назначаться БРА (I, B)

(Ингибиторы АПФ противопоказаны беременным женщинам и должны использоваться с осторожностью у женщин репродуктивного возраста)

Антагонисты альдостерона

Использование антагонистов альдостерона (например, спиронолактона) после ИМ показано женщинам без выраженной гипотензии, почечной дисфункции или гиперкалиемии, которые уже получают ингибиторы АПФ и β-АБ в терапевтических дозах, при наличии ФВ ЛЖ ≤ 40 % и симптомов СН (I, B)

Таким образом, ИБС у женщин имеет особенности клинического течения, связанные и с патогенетическими механизмами, отличающимися от таковых у мужчин. Поэтому изучение особенностей диагностики и течения ИБС у женщин разных возрастных групп, а также поиск оптимальной тактики лечения позволяют улучшить как прогноз заболевания, так и качество жизни. Необходимо дальнейший поиск оптимальной терапии ИБС с позиции установленных гендерных различий.

Данная информация поможет практикующим врачам взвешенно подходить к оценке результатов методов диагностики ИБС у женщин, а также к выбору оптимальной фармакотерапии у этой категории пациентов с учетом гендерных особенностей фармакокинетики и фармакодинамики назначаемых лекарственных средств.

Литература

1. Волков В.И., Строка В.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы у женщин. – К., 2011. – 479 с.
2. Коваленко В.М., Корнацкий В.М. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема. – К., 2014. – 279 с.
3. Скибицкий В.В. Факторы риска и структура кардиоваскулярной патологии у женщин в климаксе различного генеза // Проблема женского здоровья. – 2007. – № 3 (2). – С. 21–28.
4. Фадеенко Г.Д., Виноградова С.В. Влияние алкоголя на развитие сердечно-сосудистой патологии. Роль генетических факторов // Укр. терапевт. журн. – 2006. – № 1. – С. 93–98.
5. Франкова Е. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний у женщин: пересмотр рекомендаций American Heart Association (2011) // Medicine Review. – 2011. – Vol. 2 (15). – P. 21–30.
6. Чазов Е.И. Проблемы первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. // Тер. архив. – 2002. – № 9. – С. 5–8.
7. Aronow W.S. Prevalence of presenting symptoms of recognized acute myocardial infarction and unrecognized healed myocardial infarction in elderly patients // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 60. – P. 1182.

8. Bello N., Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women // *Progr. Cardiovasc. Dis.*– 2004.– Vol. 46.– P. 287–295.
9. Bermuder E.A., Rifai N., Buring J. et al. Interrelationships among circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women // *Arterioscler. Thromb. Vase Biol.*– 2002.– Vol. 22 (10).– P. 1668–1673.
10. Bittner V. Women and coronary heart disease risk factors // *J. Cardiovasc. Risk.*– 2002.– Vol. 9 (6).– P. 315–322.
11. Black N., Landham S., Petticrem M. Trends in the age and sex of patients undergoing coronary revascularization in the United Kingdom 1987 // *Br. Heart J.*– 1994.– Vol. 72.– P. 317–320.
12. Castanho V.S., Oliveria L.S., Pinheiro H.P. et al. Sex differences in risk factors for coronary heart disease: a study in a Brazilian population // *BMC Public Health.*– 2001.– Vol. 1.– P. 3.
13. Castelli W.P., Anderson K., Wilson P.W. et al. Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study // *Ann. Epidemiol.*– 1992.– Vol. 2.– P. 23–28.
14. Carcagni A., Milone F., Zavalloni D. et al. Absence of gender difference in immediate and long-term clinical outcomes after percutaneous transluminal coronary angioplasty in the stent era // *Eur. Heart J.*– 2003.– Vol. 24.– P. 478.
15. Detry J.M.R., Kapita B.M., Cosyns J. et al. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary heart disease // *Circulation.*– 1977.– Vol. 56.– P. 756–761.
16. Fox K.F. Investigation and management of chest pain // *Heart.*– 2005.– Vol. 91.– P. 105–110.
17. Hennekens C.H. Risk factors for coronary heart disease in women // *Cardiol. Clin.*– 1998.– Vol. 16 (1).– P. 1–8.
18. Lerman A., Sopko C. Women and cardiovascular heart disease: clinical implications from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study: are we smarted? // *Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47.– P. 559–562.
19. Lloyd-Jones D.M., Leip E.P., Larson M. G. et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factors burden at 50 years of age // *Circulation.*– 2006.– Vol. 113.– P. 791–798.
20. Lusier A.B., Killian A., Wilton J.H. et al. Gender-related effects on metoprolol pharmacokinetics and pharmacodynamics in healthy volunteers // *Clin. Pharmacol. Ther.*– 1999.– Vol. 66.– P. 594–601.
21. Mc Sweeny J.C., Cody M., Crany P.B. et al. Do you know them then you see them? Women's prodromal and acute symptoms of myocardial infarction // *J. Cardiovasc. Nurs.*– 2001.– Vol. 15.– P. 26–38.
22. Mendelsohn M.E., Karas R.H. Molecular and cellular basis of cardiovascular gender differences // *Science.*– 2005.– N 10.– P. 1583–1587.
23. Mokdad A.H., Ford E.S., Bowman B.A. et al. Prevalence of obesity diabetes, and obesity – related health risk factors // *JAMA.*– 2003.– Vol. 289.– P. 76–79.
24. Mosca L., Grundy S., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement // *Circulation.*– 1999.– Vol. 99.– P. 2480–2484.
25. Mosca L., Banka C., Benjamin E. et al. for the Expert Panel/Writing Group including the American Heart Association; American Academy of Family Physicians; American College of Obstetricians and Gynecologists; American College of Cardiology Foundation; Society of Thoracic Surgeons; American Medical Women's Association; Centers for Disease Control and Prevention; Office of Research on Women's Health; Association of Black Cardiologists; American College of Physicians; World Heart Federation; National Heart, Lung, and Blood Institute; American College of Nurse Practitioners. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update // *Circulation.*– 2007.– Vol. 115.– P. 1481–1501.
26. Morsca L., Appel L., Benjamin E. et al. American Heart Association. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109.– P. 672–693.
27. Nakajima K. Sex-related differences in response of plasma lipids to simvastatin: the Saitama Postmenopausal Lipid Intervention Study. S-POLIS Group // *Clin. Ther.*– 1999.– Vol. 21 (12).– P. 2047–2057.
28. Prescott E., Hippe M., Schnohr P. et al. BMJ Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study // *BMJ.*– 1998.– Vol. 316.– P. 1043–1047.
29. Roger V., Go A., Lloyd-Jones D. et al. On behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Heart Disease and Stroke statistics – 2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123.– P. e18–e109.
30. Scirica B.M. et al. Differences between men and women in the management of unstable angina pectoris (the Guarantee Registry) // *Am. J. Cardiol.*– 1999.– Vol. 84.– P. 1145–1150.
31. Sjoland H., Caidahl K., Karlson B. et al. Limitation of physical activity, dyspnea and chest pain before and two years after coronary artery bypass grafting in relation to sex // *Int. J. Cardiol.*– 1997.– Vol. 61.– P. 123–133.
32. Stangl V., Witzel V., Baumann G. et al. Current diagnostic concepts to detect coronary artery disease in women // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29 (6).– P. 707–717.
33. Suwaidi J., Wanlin Y., Williams D., et al. Comparison of immediate and one-year outcome after coronary angioplasty of narrowing < 3 mm with those? 3 mm (The National Heart Lung, and Blood Institute Dynamic Registry) // *Am. J. Cardiol.*– 2001.– Vol. 8.– P. 680–686.
34. Tan Y.Y., Cast G.-C.M., van der Schouw Y.T. Gender differences in risk factors for coronary heart disease // *Review Maturitas.*– 2010.– Vol. 65.– P. 149–160.
35. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Result of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS) // *New Engl. J. Med.*– 1987.– Vol. 316.– P. 1429–1435.
36. Towfighi A., Zheng L., Ovbiagele B. Sex-specific trends in midlife coronary heart disease risk and prevalence // *Arch. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 169 (19).– P. 1762–1726.
37. Zucker D.R., Griffith J.L., Beshansky J.R. et al. Presentations of acute myocardial infarction in men and women // *J. Gen. Intern. Med.*– 1997.– Vol. 12.– P. 79–87.

Надійшла 5.01.2015 р.

Гендерні особливості діагностики, перебігу та лікування ішемічної хвороби серця

V.V. Bugaenko

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

Розглянуто особливості клінічних виявів та перебігу ішемічної хвороби серця (ІХС) у жінок. Представлено особливості ураження вінцевих артерій. Наведено детальний аналіз гендерних відмінностей щодо фармакокінетики і фармакодинаміки ацетилсаліцилової кислоти, бета-адреноблокаторів, антагоністів кальцію, статинів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту. Проаналізовано результати первинної та вторинної профілактики ІХС при тривалому спостереженні й відзначено гендерні особливості перебігу ІХС.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, чинники ризику, гендерні особливості.

Gender-specific features of the diagnosis, course and treatment of coronary heart disease

V.V. Bugaenko

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

The article presents data on clinical manifestations and course of the coronary heart disease (CHD) in women. The the data regarding incidence of false-positive stress tests and features of the coronary artery lesions are provided. The detailed analysis of gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of acetylsalicylic acid, beta-blockers, calcium channel blockers, statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors is included. The results of the primary and secondary prevention of CHD, as well as long-term follow-up show gender features of CHD.

Key words: ischemic heart disease, risk factors, gender.

УДК 616.12-008.331.1+615.22

Резистентна артеріальна гіпертензія: пошук оптимальної комбінованої терапії

О.Г. Обертинська

*Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова***КЛЮЧОВІ СЛОВА:** *резистентна артеріальна гіпертензія, комбінована терапія*

Одна з найважливіших медичних проблем багатьох країн світу, зокрема України, – артеріальна гіпертензія (АГ). Приблизно третина всіх дорослих сьогодні мають підвищений артеріальний тиск (АТ). Для лікування АГ існує величезний арсенал антигіпертензивних засобів, при цьому частота досягнення цільового рівня АТ у популяції залишається недостатньою [1]. Особливо небезпечною вважають резистентну АГ (РАГ), яку діагностують у разі недосягнення цільового рівня АТ при прийомі трьох антигіпертензивних препаратів різних класів (включаючи діуретик) в оптимальних дозах. При цьому пацієнти, в яких АТ контролюють прийомом 4 і більше препаратів, також повинні розцінюватися як резистентні до лікування [13]. Розрізняють істинно резистентну і псевдорезистентну АГ. У більшості випадків можна досягти ефективного зниження АТ за умови заперечення причин псевдорезистентності, таких як низька прихильність до лікування, АГ «білого халата», псевдогіпертензія в осіб похилого віку, некоректна техніка вимірювання АТ тощо. Незалежно від причин, що обумовлюють резистентність АГ до лікування, наявність неконтрольованої АГ різко збільшує серцево-судинний ризик, сприяє ранньому і значному ураженню органів-мішеней та появі небезпечних ускладнень [2].

Поширеність РАГ, за різними даними, становить 5–30 % [13, 22, 37]. В Україні налічується близько 60 тис. пацієнтів з істинною РАГ [5], а це завжди пацієнти зі складними коморбідними станами та високим серцево-судинним ризиком, тому вони потребують найбільшої уваги і жорсткого контролю АТ.

У дослідженні ALLHAT похилий вік, високі вихідні рівні систолічного АТ, гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) та ожиріння виступали як предиктори розвитку резистентності до антигіпертензивної терапії, а найсильнішим предиктором РАГ була наявність хронічної хвороби нирок (ХХН) (креатинін сироватки крові $\geq 1,5$ мг/дл). Також предиктором необхідності застосування комбінованої антигіпертензивної терапії був цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, крім того низькі показники контролю АТ спостерігали в афроамериканській популяції та дещо частіше у жінок (59 %) [8]. Ожиріння відіграє основну роль у розвитку АГ і є можливою причиною формування її резистентного перебігу. Якщо взяти до уваги, що вік і ожиріння – основні чинники ризику РАГ, то можна прогнозувати збільшення поширеності РАГ у світі зі старінням популяції та збільшенням поширеності ожиріння.

Нерідко за феноменом резистентності приховуються вторинні форми АГ, найчастіше синдром обструктивного апное сну (СОАС), ренопаренхіматозні захворювання нирок, стеноз ниркових артерій, первинний гіперальдостеронізм. Результати досліджень останніх років свідчать про те, що СОАС – це найбільш поширений стан, пов'язаний із РАГ: його діагностують у 83–85 % пацієнтів з РАГ [38]. Механізми впливу СОАС на розвиток АГ до кінця не відомі. Показано, що переривчаста гіпоксемія, характерна для СОАС, індукує тривале підвищення активності симпатичної нервової системи [25]. Також головними патогенетичними ланками, які об'єднують РАГ із СОАС, можуть бути ожиріння і гіперальдостеронізм. Поширеність гіперальдостеронізму зростає

зі збільшенням тяжкості АГ, а при резистентному перебігу АГ спостерігається у 20 % хворих [20, 24]. Первинний гіперальдостеронізм (синдром Кона) виникає при аденомі наднирників або гіперплазії кори надниркових залоз, рідше раку кори наднирників із секрецією альдостерону і характеризується автономною гіперпродукцією альдостерону, яка відносно незалежна від ренін-ангіотензинової системи, при цьому активність реніну знижена. Вторинний альдостеронізм може виникати в ситуаціях, пов'язаних зі збільшенням активності реніну в плазмі крові: есенціальна гіпертензія, ренопаренхіматозні, реноваскулярні гіпертензії, прийом діуретиків, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ). Продуктування надлишкового альдостерону призводить до АГ за рахунок затримки Na і води, виведення K. Гіперальдостеронізм може бути ключовим чинником у взаємозв'язку РАГ, СОАС та ожиріння [14]. Дослідження показали, що пацієнти з ожирінням мають вищий рівень альдостерону, ніж пацієнти з нормальною масою тіла, і припускається, що адипоцити секретують речовини, які стимулюють секрецію альдостерону незалежно від ангіотензину II [19]. Передбачається, що прогресування ожиріння призводить до альдостерон-обумовленої РАГ.

Так, у наших попередніх дослідженнях встановлено, що РАГ асоціюється з ожирінням, порушенням ліпідного, вуглеводного, пуринового обміну, тобто метаболічним синдромом (МС) та більш виразним ураженням органів-мішеней (ГЛШ, гіпертензивною нефропатією, потовщенням комплексу інтима – медіа), а більшість пацієнтів з РАГ мають асоційовані клінічні стани, нерідко в поєднаннях, що вказує на складні коморбідні стани в цієї категорії хворих і вимагає індивідуального підходу до лікування [5]. Лікування таких пацієнтів має на меті зниження смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) шляхом досягнення цільового рівня АТ при мінімізації отримуваних препаратів. Вибір антигіпертензивних препаратів для лікування пацієнтів з РАГ – досить складне завдання. Наявність асоційованих станів при РАГ значно ускладнює застосування тривалої багатокомпонентної терапії, тому що потребує особливих підходів до вибору медикаментозної терапії з урахуванням метаболічних ефектів, можливих побічних дій препаратів та впливу на супутню патологію. Надзвичайно висока поширеність основних чинників ризику свідчить про несприятливий щодо

ССЗ профіль ризику у хворих з резистентним перебігом АГ. Отримані дані спонукають до глибокого вивчення проблеми.

Хоча на сьогодні відомі предиктори РАГ (вік, наявність ожиріння, ХХН, ГЛШ), механізми і причини виникнення резистентності до лікування вивчені недостатньо, а схеми багатокомпонентного комбінованого лікування РАГ не конкретні, не враховують патогенетичні механізми та супутню патологію. Незважаючи на те, що пацієнти з РАГ отримують три і більше антигіпертензивних препаратів у максимальних або субмаксимальних дозах, досягти цільового рівня АТ у них не вдається. Причиною цього, крім недостатньої модифікації способу життя, може бути нераціональна комбінована терапія. J.P. Garg та співавтори встановили, що найвагоміша причина РАГ – нераціональний режим медикаментозної терапії (58 % випадків) [22]. Отже, стандартні комбінації антигіпертензивних препаратів при лікуванні РАГ не завжди ефективні, а комбінована терапія трьома або більше лікарськими препаратами на практиці – складне завдання.

До сьогодні серйозних досліджень з оцінки ефективності та складу багатокомпонентної терапії РАГ не проводили, тому вибір окремих класів антигіпертензивних препаратів та стратегія лікування пацієнтів з РАГ переважно базуються на спостереженнях, здійснених у спеціалізованих клініках, а питання про порядок призначення тих чи інших груп препаратів і послідовності складання комбінацій досі залишається дискусійним. Кількість досліджень, в яких оцінюють комбінацію трьох або більше антигіпертензивних препаратів, невелика, тому рекомендації із застосування певних комбінацій трьох або більше препаратів значною мірою емпіричні. Оптимальна терапевтична тактика у хворих на РАГ (або емпіричний підхід) у більшості випадків полягає в призначенні різних комбінацій всіх основних і допоміжних груп антигіпертензивних препаратів [24].

У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] щодо ведення пацієнтів з РАГ зазначено, що в пацієнтів з РАГ необхідно перевірити ефективність препаратів, які входять до багатокомпонентної терапії, і відмінити їх, якщо ефект мінімальний або його взагалі немає (клас рекомендацій I, рівень доказів C; *таблиця*). У великомасштабних клінічних та обсерваційних дослідженнях показано, що всі класи препаратів із механізмами дії, які

Таблиця

Рекомендації щодо тактики ведення пацієнтів з резистентною артеріальною гіпертензією

Рекомендації	Клас рекомендацій	Рівень доказів
Необхідно перевірити ефективність препаратів, які введені в багатокomпонентну терапію і відмінити їх, якщо ефект мінімальний або його немає	I	C
Якщо немає притипоказань, необхідно розглядати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, амілориду і α -адреноблокатора доксазозину	II A	B
У разі неефективності медикаментозного лікування можуть розглядатися інвазивні процедури, такі як ниркова денервація і стимуляція барорецепторів	II B	C
Рекомендується розглядати інвазивні методи тільки для пацієнтів з істинною РАГ з рівнями САТ ≥ 160 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 110 мм рт. ст. Підвищення АТ повино бути підтверджено результатами добового моніторингу АТ	I	C

Примітка. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

частково або повністю відрізняються від уже призначеної трикомпонентної терапії, здатні знижувати АТ принаймні в індивідуальних випадках РАГ [61]. Але заслуговує на увагу той факт, що ефективність антигіпертензивного лікування тісно пов'язана з прихильністю пацієнта до терапії, і відсутність контролю АТ у пацієнта з РАГ може бути зумовлена неналежним виконанням рекомендацій лікаря, тому перед зміною антигіпертензивних препаратів, їх доз та режиму прийому потрібно переконатися в тому, що пацієнт справді приймав призначене лікування.

Результати, отримані у великій кількості рандомізованих досліджень, свідчать, що всі класи антигіпертензивних засобів першої лінії в лікуванні АГ (діуретики, ІАПФ, блокатори кальцієвих каналів (БКК) тривалої дії, блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), β -адреноблокатори (β -АБ)) практично однаковою мірою знижують АТ та суттєво зменшують ризик серцево-судинних ускладнень, а клінічний ефект антигіпертензивної терапії зумовлений переважно фактом зниження рівня АТ і меншою мірою залежить від виду використаних з цією метою препаратів [30]. Однак класи лікарських засобів можуть відрізнятися окремими ефектами або дією в певних групах хворих, що необхідно враховувати, підбираючи засоби антигіпертензивної терапії в кожному конкретному випадку.

За сучасними уявленнями, ефективна емпірична комбінована антигіпертензивна терапія РАГ повинна (за відсутності протипоказань) обов'язково містити блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС). Застосування блокаторів РААС має бути постійним і тривалим. Як правило, в Україні та деяких інших країнах для послаблення дії ангіотензину II найчастіше застосовують ІАПФ. За результатами

низки досліджень, частота використання ІАПФ у складі комбінованої терапії АГ становить 70–92 %, і на сьогодні комбінація ІАПФ з тiazидними діуретиками найбільш використовується при лікуванні АГ [4, 6]. Це обумовлено ефективністю та безпечністю ІАПФ, відсутністю негативних метаболічних ефектів, низькою вартістю, що вигідно відрізняє їх від інших антигіпертензивних засобів. Важливий компонент їхньої дії при АГ – не тільки зниження рівня ангіотензину II, гальмування секреції альдостерону й вазопресину, а й доведена кардіопротекторна, ренопротекторна дія, профілактика розвитку серцевої недостатності (СН). Так, результати досліджень вказують на переваги ІАПФ у пацієнтів з хронічною СН, ішемічною хворобою серця (ІХС), ЦД або високим ступенем ризику ССЗ [8, 52, 63].

Проте дія ІАПФ, спрямована на блокування ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), не впливає на альтернативні механізми продукції ангіотензину II. При тривалому застосуванні ІАПФ може розвинутиися феномен «вислизання» ангіотензину II й альдостерону [35], який спостерігається у 40–45 % пацієнтів [44], і саме цей феномен може бути вагомою причиною формування резистентності до терапії при АГ.

Адекватна блокада РААС – важливий патогенетичний підхід при лікуванні АГ і один із ключових механізмів подолання резистентності до антигіпертензивної терапії. Так, у пацієнтів з РАГ при неефективності ІАПФ блокади РААС можна досягнути використанням БРА, оскільки блокада впливу ангіотензину II на органи й тканини здійснюється через рецептори ангіотензину II, що не залежить від печінкових механізмів блокади АПФ (фармакологічна дія ІАПФ), який може мати позапечінковий шлях утворення. Крім того, акти-

вація синтезу ангіотензину II може залежати від інших ферментів, на які не поширюється вплив ІАПФ (існують доведені альтернативні шляхи синтезу ангіотензину II — трипсиновий, катепсиновий, хімазний та хімазоподібний). Цим теоретично пояснюється відсутність ефекту поступового «вислизання» у БРА, притаманного ІАПФ [35]. Саме тому за допомогою БРА можна досягнути більш стабільного й тривалого пригнічення ангіотензину II і альдостерону.

БРА належать до антигіпертензивних препаратів першої лінії, показання до призначення яких за останні роки значно розширилися і передбачають, насамперед, різні варіанти АГ з високим і дуже високим ризиком, ХХН. У великій кількості досліджень (LIFE, ELIT, NAVIGATOR, VALUE та ін.) показано, що БРА та ІАПФ мають однакову антигіпертензивну ефективність при кращій переносності БРА [27, 31, 41]. Крім того, низкою досліджень встановлено додаткові органопротекторні ефекти сартанів: кардіопротекція (LIFE, JIKEIHEART), нефропротекція (IDNT, RENAAL, DETAIL), поліпшення глікемічного профілю (VALUE, LIFE, NAVIGATOR), тому БРА стали препаратами першої лінії для лікування пацієнтів з АГ, особливо в поєднанні з МС, ЦД, мікроальбумінурією (МАУ), ГЛШ, хронічною СН [27, 31, 41]. Водночас дослідження LIFE, MOSES продемонстрували високу ефективність БРА для первинної та вторинної профілактики інсульту [47], і це дуже вагомий аргумент, враховуючи, що за результатами нашого попереднього дослідження [5] уже перенесені інсульти траплялися у 25 % пацієнтів з резистентним перебігом АГ, що вказує на високий ризик повторних подій. З огляду на часте поєднання РАГ з фібриляцією передсердь (у третини пацієнтів, серед них більша половина мають персистентну форму) [5] також важливим є продемонстрований ефект БРА в запобіганні новим випадкам фібриляції передсердь у хворих на АГ, хронічну СН, з ГЛШ і ремоделюванням лівого передсердя [53]. Крім того, беручи до уваги супутній МС у багатьох резистентних до лікування пацієнтів, позитивним ефектом БРА вважають вплив на рецептори PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ), які є ланкою центрального регулювання метаболізму інсуліну і глюкози, при цьому БРА, підвищуючи чутливість тканин до інсуліну, знижують частоту розвитку ЦД 2-го типу *de novo* [31].

Існує тісний взаємозв'язок між АГ і функціональним станом нирок, а наявність ХХН вважа-

ють предиктором резистентного перебігу АГ [8]. За висловом N.M. Kaplan, нирки є і жертвою, і винуватцем АГ. У більшій частини хворих на РАГ рееструють МАУ [5], яку вважають найбільш раннім виявом уражень нирок та незалежним чинником серцево-судинного ризику [5]. Найбільш вивчений вплив на МАУ сартанів. Орієнтуючись на результати клінічних досліджень IDNT, RENAAL, можна стверджувати, що БРА II мають здатність гальмувати ранні стадії ниркового ураження при ССЗ, на користь чого свідчить їх антимікроальбумінуриновий ефект [11, 29]. Крім того, зазначається, що, якщо стосовно ІАПФ не завжди ясно, чи незалежні їх ренопротекторні властивості від антигіпертензивних, то БРА демонструють більш вагомий докази того, що їх застосування має ренопротекторний ефект незалежно від зниження АТ, що дуже важливо при неконтрольованій АГ та РАГ. У нефрології важлива перевага БРА – збереження постійної концентрації і рівномірної антигіпертензивної дії при однократному прийомі, відсутність ефекту «вислизання», переважно печінковий шлях виведення і менш виражений вплив на рівень креатиніну порівняно з ІАПФ [43]. За результатами останніх досліджень, додавання БРА до терапії діуретиком або БКК мало кращий вплив на контроль АТ, ніж додавання ІАПФ [32]. У деяких дослідженнях встановлено, що приєднання БРА (валсартану в дозі 320 мг/добу) до попереднього лікування в пацієнтів з неконтрольованою АГ і високим серцево-судинним ризиком сприяло додатковому зниженню АТ на 24/12 мм рт. ст. і дозволило не тільки досягнути цільового рівня АТ, а й значно поліпшити прогноз [46].

При цьому лікування БРА супроводжується меншою кількістю побічних ефектів, вони мають кращу переносність порівняно з ІАПФ і при цьому єдині з основних 5 груп антигіпертензивних препаратів поліпшують еректильну функцію (ІАПФ і БКК не впливають, діуретики і β -АБ погіршують), що значно впливає на прихильність до тривалого лікування [13]. При цьому деякі БРА, наприклад лозартан, мають здатність позитивно впливати на пуриновий обмін, який при резистентному перебігу АГ нерідко порушений, і за результатами багатьох досліджень, у пацієнтів з РАГ часто спостерігають гіперурикемію [5, 42]. Доцільність подальшого вивчення патогенетичної й, особливо, прогностичної ролі гіперурикемії при РАГ не викликає сумнівів і може розглядатися як нова терапевтична мішень при РАГ.

На жаль, незважаючи на доведену ефективність БРА у запобіганні виникненню серцево-судинних та судинно-мозкових ускладнень, призначення БРА в Україні становить не більше ніж 5 % усіх антигіпертензивних засобів, а за деякими даними, БРА застосовують лише 0,3 % хворих на АГ, що невиправдано рідко [4]. Таким чином, з огляду на антигіпертензивну ефективність, метаболічну нейтральність, добру переносність і безпечність, достатню доказову базу БРА, відсутність ефекту «вислизання» при тривалому використанні, можливе розширення використання БРА за рахунок пацієнтів з резистентним перебігом АГ.

Проте застосування як ІАПФ, так і БРА супроводжується компенсаторним підвищенням рівня реніну в плазмі крові (ефект зворотного зв'язку) [61]. Відомо, що експресія рецепторів реніну і прореніну відбувається в таких органах, як нирки, серце, печінка, підшлункова залоза, головний мозок, і підвищена активність реніну в плазмі крові достовірно впливає на ризик розвитку ССЗ, зокрема інфаркту міокарда [35]. Крім того, активація реніном клітинного сигнального шляху призводить до фіброзу і клітинної гіпертрофії, тому важливо не тільки блокувати його ефекти, а й контролювати його активність. Перспективним вважається використання ще одних блокаторів РААС – прямих інгібіторів реніну. Зменшуючи активність реніну в плазмі крові, препарати цієї групи виявляють кардіо- і нефропротекторний ефекти [60]. Представник цієї групи – аліскірен. Так, ефективність зниження реніну в плазмі крові при лікуванні аліскіреном досягає 80 %, відзначено високу безпечність і поєднання з антигіпертензивними препаратами інших груп [36, 61]. Призначення аліскірену – по суті єдиний підхід до усунення підвищення активності реніну в плазмі крові, індукованої застосуванням ІАПФ або БРА II, особливо в ситуаціях, коли надлишок ефектів реніну особливо небажаний (АГ з ураженням органів-мішеней та/або поєднана з асоційованими клінічними станами). Тому особливий інтерес має вивчення ефективності комбінації аліскірену з іншими блокаторами РААС, наприклад, БРА II. S. Opamil та співавтори [34] відзначили, що АТ знижується більшою мірою під впливом комбінації аліскірену і валсартану, ніж при застосуванні тільки аліскірену або валсартану. Однак подвійна блокада РААС (одночасне використання ІАПФ і БРА або приєднання до одного з них прямого блокатора реніну

аліскірену) себе не виправдала, і останніми роками припинено велике клінічне дослідження з комбінованого застосування аліскірену в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком (ALTITUDE) внаслідок високої частоти розвитку ренальних побічних ефектів і вираженої гіпотензії [36]. Триває пошук нових комбінацій прямих блокаторів реніну з іншими антигіпертензивними препаратами. До перспективної комбінації віднесено комбінацію прямого інгібітора реніну і БКК. У дослідженні ACCELERATE (частина програми ASPIRE HIGHER) вивчали ефективність фіксованої комбінації аліскірену й амлодипіну і встановили, що приєднання аліскірену в дозі 150 мг до монотерапії амлодипіном 5 мг сприяло посиленню антигіпертензивного ефекту. Однак клінічна ефективність цієї комбінації в багатоконпонентному лікуванні пацієнтів з РАГ вивчена мало і потребує подальших досліджень.

Діуретики вважають обов'язковим компонентом комбінованої терапії при РАГ [13, 17]. У багатьох пацієнтів досягти контролю АГ за допомогою використання тiazидних або тiazидоподібних діуретиків тривалої дії не вдається, а збільшення дози сприяє негативним метаболічним ефектам (стосується тiazидних діуретиків). Є дані про збільшення внутрішньосудинного об'єму рідини у хворих, у яких не досягають цільових значень АТ, незважаючи на застосування тiazидних діуретиків у рекомендованих дозах, що вимагає зміни діуретичної терапії [21]. Пацієнти з РАГ мають надмірну затримку рідини, і перевантаження об'ємом – найбільш частий патолофізіологічний чинник, що призводить до РАГ [2]. У такому випадку саме неадекватна терапія діуретиками може спричинити резистентність до лікування.

Роль альдостерону як незалежного чинника розвитку та прогресування АГ не викликає сумнівів, і високий рівень альдостерону в плазмі крові тісно корелює з гіпергідратацією і підвищенням АТ [56]. До сьогодні причини надмірної продукції альдостерону в пацієнтів із РАГ точно не з'ясовані. Як одну з причин розглядають феномен «вислизання» секреції альдостерону на тлі тривалої блокади РААС [30]. Тому призначення тільки ІАПФ або БРА для зниження альдостерональних ефектів недостатньо. Для досягнення цільових значень АТ і зменшення патологічних впливів надлишку альдостерону необхідно одночасне призначення ІАПФ і препаратів з властивостями антагоністів альдостерону [40]. При РАГ

ефективність антагоністів альдостерону доведена незалежно від наявності гіперальдостеронізму [10, 29, 55]. Так, дослідження ASCOT продемонструвало, що приєднання до стандартної комбінованої антигіпертензивної терапії спіронолактону в дозі 25 мг 1 раз на добу сприяло додатковому зниженню АТ на 22/10 мм рт. ст. через 1 рік прийому, і це може бути вирішальним для досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів з РАГ [18]. Разом з тим, у цьому та інших дослідженнях продемонстровано, що тривале застосування спіронолактону небезпечно з точки зору небажаних побічних реакцій, а саме збільшення ризику гіперкаліємії у хворих на ХХН і при одночасному застосуванні з іншими препаратами, які підвищують рівень калію в плазмі (ІАПФ, БРА). Крім того, при прийомі спіронолактону внаслідок блокування дії андрогенів і прогестерону можуть виникати гормонзалежні побічні ефекти: у чоловіків – гінекомастія, імпотенція, у жінок – вирилізація й порушення менструального циклу, що знижує прихильність до лікування.

Безпечної інтенсифікації діуретичної терапії при РАГ можна досягти використанням петльового діуретика тривалої дії торасеміду в дозах 2,5–5,0 мг, який має низку переваг. Принципова відмінність полягає в його антиальдостероновій дії (блокує індуковану ангіотензином II продукцію альдостерону та інгібує зв'язування альдостерону в тубулярних клітинах нирок подібно до спіронолактону) [54]. Крім того, під впливом торасеміду зменшується активність PAC та чутливість рецепторів ангіотензину II 1-го типу, що створює додатковий позитивний вплив на нейрогуморальну модуляцію [62]. Антиальдостероновий ефект торасеміду цікавий як з позицій досягнення більш жорсткого контролю АТ, так і щодо гальмування прогресування ураження органів-мішеней, опосередкованих надлишком альдостерону (ГЛШ, проліферація гладеньком'язових клітин периферичних судин, колагеноутворення та фіброз у стінках артерій, міокарда, нирок тощо) [21, 24, 62]. На відміну від усіх інших петльових і тіазидних діуретиків, торасемід рідко спричиняє гіпокаліємію й незначно впливає на показники пуринового, вуглеводного та ліпідного метаболізму. Як і інші діуретики, торасемід можна комбінувати з будь-якими антигіпертензивними препаратами інших класів (найбільш сильний антигіпертензивний ефект мають комбінації з ІАПФ або БРА), а також (за необхідності) зі спіронолактоном. Наявні в торасеміду властивості

антагоніста альдостерону можуть додатково обґрунтувати його введення до складу комбінацій антигіпертензивних препаратів, що містять ІАПФ, яким притаманний феномен «вислизання» ангіотензину II і альдостерону. Його можна застосовувати вранці, однак останні дослідження продемонстрували вищу ефективність призначень прийому торасеміду у вечірні години [26]. Як петльовий діуретик, торасемід показаний у разі поєднання РАГ з нирковою недостатністю, крім того, є препаратом першої лінії при хронічній СН [62]. Антиальдостероновий ефект торасеміду дозволяє прогнозувати переваги його використання перед іншими діуретиками і може бути альтернативою тіазидним діуретикам як препарат першої лінії при лікуванні РАГ. Подальше проведення досліджень з використанням цього препарату при РАГ, ймовірно, відкриє нові показання до його використання.

Перспективним у терапії РАГ вважають новий селективний антагоніст альдостерону – еплеренон. Цей препарат характеризується вибірковою дією і, на відміну від спіронолактону, не блокує рецептори глюкокортикоїдів, прогестерону та андрогенів, тому при його застосуванні відповідні гормональні побічні ефекти виникають значно рідше. У деяких дослідженнях встановлено, що приєднання еплеренону до попереднього лікування в пацієнтів з РАГ сприяло додатковому зниженню АТ на 17,6/7,9 мм рт. ст., і при цьому зменшувалася потреба в призначенні інших антигіпертензивних засобів [14]. У клінічних дослідженнях показано, що еплеренон за клінічною ефективністю при лікуванні АГ не поступається амлодипіну, еналаприлу й лозартану [57, 59]. Препарат уповільнює розвиток і прогресування ГЛШ, особливо в комбінації з ІАПФ, поліпшує діастолічну функцію лівого шлуночка, володіє антифібротичними й органопротекторними властивостями [40]. До того ж, еплеренон у комбінації з препаратами стандартної терапії у хворих на АГ, ускладнену хронічною СН, не тільки сприяє зниженню АТ, а й достовірно збільшує виживання пацієнтів [40]. Антигіпертензивні та органопротекторні властивості еплеренону обумовлюють можливість його використання як доповнення до базової терапії при РАГ, особливо у хворих, які перенесли інфаркт міокарда.

Таким чином, використання антагоністів альдостерону – один із перспективних напрямків у комплексній терапії РАГ, і у пацієнтів з тяжкою

есенціальною АГ ці препарати можуть відігравати вирішальну роль у подоланні резистентності до антигіпертензивної терапії й досягненні цільових рівнів АТ. Відповідь АТ на терапію спіронолактоном або еплереноном може бути обумовлена підвищеним рівнем альдостерону, який часто супроводжує РАГ, через феномен «вислизання» секреції альдостерону після періоду її зниження на тлі блокади РААС або через недиагностований первинний альдостеронізм. У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] зазначено, що в пацієнтів з РАГ за відсутності протипоказань необхідно розглянути приєднання до комбінованої терапії мінералокортикоїдів (клас рекомендацій Іа, Рівень доказів С).

При резистентному перебігу АГ, враховуючи високі рівні АТ і дуже високий ступінь серцево-судинного ризику, БКК вважають препаратами вибору в комбінованій терапії з ІАПФ/БРА і діуретиком, з огляду на доведені ангіопротекторні властивості та метаболічну нейтральність БКК [33, 39]. Результати багатьох досліджень свідчать про потужну антигіпертензивну дію БКК дигідропіридинового ряду пролонгованої дії та їхню ефективність у запобіганні ускладненням АГ [8]. Переваги БКК – поступовий і м'який гіпотензивний ефект, відсутність негативного метаболічного впливу. Серед БКК найбільш вивчений та найчастіше використовуваний при лікуванні АГ – препарат тривалої дії ІІІ покоління амлодипін. Ефективність та безпечність амлодипіну порівняно з іншими антигіпертензивними препаратами були переконливо доведені в масштабному дослідженні ALLHAT. За даними дослідження VALUE, амлодипін забезпечує більш виражений ефект зниження АТ і профілактики серцево-судинних ускладнень АГ порівняно з валсартаном [27]. У дослідженні ASCOT-BPLA доведені сприятливіше ефекти застосування амлодипіну в комбінації з ІАПФ для запобігання виникненню серцево-судинних ускладнень АГ у хворих з численними чинниками ризику, ніж при застосуванні з β -АБ і тiazидним діуретиком [48]. Висока ефективність комбінації БКК з блокаторами РААС доведена ще в багатьох дослідженнях і вважається оптимальною [8, 30, 32]. Комбінація блокаторів РААС і БКК має не тільки виражений антигіпертензивний ефект, а й інші плейотропні ефекти (перші мають ренопротекторну дію та позитивно впливають на великі судини, другі – антише-

мічну й антиатерогенну дію). Це підтверджено в дослідженнях PREVENT, INSIGHT та ACCOMPLISH [12, 39], тому поєднане застосування ІАПФ або БРА і БКК – достатньо перспективне для досягнення ефективного контролю рівня АТ у пацієнтів з РАГ. Крім того, дигідропіридинові АК – група антигіпертензивних препаратів, яку можна поєднувати з усіма іншими рекомендованими засобами, що важливо при багатокомпонентній терапії.

Заслугує на увагу ще один представник БКК дигідропіридинового ряду ІІІ покоління – лерканідипін, який у клінічних випробуваннях продемонстрував ефективність у пацієнтів з РАГ (як додаткова терапія) [9]. Доведено, що при однаковій антигіпертензивній ефективності порівняно з іншими препаратами першої лінії, лерканідипін має кращу переносність серед усіх БКК дигідропіридинового ряду, характеризується меншою частотою розвитку периферичних набряків, що може сприяти кращій прихильності пацієнтів до постійного і тривалого лікування. Таким чином, застосування лерканідипіну доцільне в лікуванні пацієнтів з РАГ. За необхідності до комбінованої антигіпертензивної терапії можна приєднувати недигідропіридинові БКК з урахуванням показань та протипоказань. До можливих комбінацій антигіпертензивних препаратів належить поєднання дигідропіридинового і недигідропіридинового БКК.

Американські експерти з РАГ вважають виправданим за наявності спеціальних показань (ІХС, СН) приєднання до багатокомпонентної антигіпертензивної терапії β -АБ [13]. Обережне ставлення до застосування β -АБ пов'язане з результатами порівняльних досліджень, які показали, що ці препарати поступаються БРА у запобіганні інсульту (LIFE) і сприяють появі нових випадків ЦД 2-го типу, особливо при застосуванні в комбінації з тiazидними діуретиками [30]. Але при цьому β -АБ залишаються важливим компонентом антигіпертензивної терапії при РАГ, що зумовлено їх доведеною антигіпертензивною ефективністю та необхідністю їх призначення при таких супутніх захворюваннях, як стенокардія, перенесений інфаркт міокарда, СН, порушення ритму серця, які досить поширені у хворих на РАГ. Беручи до уваги, що резистентний перебіг АГ асоціюється з ожирінням, ЦД, МС, необхідно уникати застосування β -АБ у хворих, схильних до розвитку ЦД, з уже наявним ЦД і в осіб з МС, а при необхідності призначення β -АБ

слід надавати перевагу вазодилатаційним β -АБ (небіволол, карведилол).

Згідно з рекомендаціями Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30], у пацієнтів з РАГ із препаратів другої лінії в комбінованій терапії можливе використання α -адреноблокатора доксазозину з урахуванням протипоказань (клас рекомендацій IIa, рівень доказів B). Альфа 1-адреноблокатори (доксазозин) виявилися менш ефективними, ніж тіазидоподібний діуретик хлорталідон у дослідженні ALLHAT, у зв'язку з чим їх тепер не вважають препаратами першої лінії і рекомендують застосовувати лише у складі комбінованої терапії. Альфа 1-адреноблокатори мають позитивну дію на метаболічні показники та гемодинаміку. Зокрема вони поліпшують ліпідогаму, знижують інсулінорезистентність та сприяють периферичній вазодилатації [16]. Перспективним у лікуванні РАГ вважають новий представник α -адреноблокаторів з центральним механізмом дії урапідил. Цей препарат має властивості α -адреноблокатора і додатково виявляє центральну гіпотензивну дію. Порівняно з іншими α_1 -адреноблокаторами (празозином або доксазозином) він майже не викликає зростання частоти скорочень серця. Його застосування визнано ефективним у разі РАГ, а також за наявності супутніх захворювань, а саме ЦД 2-го типу, дисліпідемії, гіперурикемії [64], і можливі комбінації урапідилу з усіма іншими класами препаратів.

Враховуючи часте поєднання РАГ з ожирінням та МС, серед препаратів другої лінії доцільно використовувати агоністи імідазолінових рецепторів, а саме моксинідин. Клінічні дослідження показали, що за ефективністю цей препарат не поступається іншим антигіпертензивним засобам, при цьому сприятливо впливає не лише на рівень АТ, а й на інсулінорезистентність, тому показаний у пацієнтів з МС, ожирінням, порушенням толерантності до глюкози [30].

Важливу роль у визначенні ефективності лікування відіграє прихильність пацієнтів до призначеної терапії, що значною мірою залежить від складності режиму лікування, тобто від кількості та кратності прийому препаратів. Тому останнє і не менш важливе завдання після вибору ефективних антигіпертензивних препаратів та раціональних комбінацій – дотримання пацієнтом призначеного лікування. При лікуванні РАГ використовують не менше трьох антигіпертензивних препаратів, крім того, більшість пацієнтів потре-

бують призначення ліпідознижувальних і антитромботичних препаратів, враховуючи високий загальний серцево-судинний ризик, тому для досягнення цільового рівня АТ та зниження смертності від ССЗ пацієнту з РАГ необхідно приймати багато ліків. Але багатокомпонентна комбінація препаратів значно збільшує ризик розвитку побічних ефектів і знижує прихильність до лікування. Відомо, що збільшення кількості препаратів та частоти прийому зменшує прихильність пацієнта до терапії. За деякими даними, при призначенні 4 препаратів прихильність пацієнтів не перевищує 20–25 %, а якщо кількість призначених засобів перевищує 6, то прихильність зменшується наполовину [50]. Недостатня прихильність пацієнтів становить велику проблему при лікуванні АГ, і частою причиною помилкового діагнозу РАГ є саме низька прихильність до лікування. Так, у ретроспективному дослідженні RUSH встановлено, що 16 % хворих на РАГ не досягають цільового рівня АТ унаслідок неналежного прийому антигіпертензивних препаратів [22]. Досягнути підвищення прихильності до лікування РАГ можна шляхом застосування простих схем призначення препаратів, у яких не обійтися без фіксованих комбінацій. Це може бути поєднання фіксованої комбінації з одним із монопрепаратів або дві різні фіксовані комбінації з одним спільним компонентом, які приймають по черзі: одну зранку, другу – увечері. Отже, варіанти можуть бути різними, але не випадково йдеться саме про фіксовані комбінації, оскільки чим меншу кількість таблеток пацієнт буде приймати, тим вищі шанси на збереження у нього достатньої прихильності тривалий час після призначення терапії. На сьогодні вже розроблена перша фіксована трикомпонентна комбінація антигіпертензивних препаратів, а саме амлодипін/валсартан/гідрохлоротіазид у дозі 5/160/12,5 мг або 10/160/12,5 мг, яка значно підвищує комплаєнс.

Не існує універсальної комбінації препаратів, однаково ефективної для всіх пацієнтів з РАГ, адже йдеться про хворих різного віку та статі, з різними супутніми захворюваннями і станами, що потребує індивідуального підходу. На сьогодні найбільш оптимальною трикомпонентною комбінацією антигіпертензивних препаратів для лікування РАГ у загальній лікарській практиці вважають поєднання діуретика, ІАПФ або БРА і БКК (переважно дигідропіридинового ряду з тривалою дією). За необхідності до цієї комбіна-

ції можуть додавати β -АБ, краще з вазодилатативним ефектом (небіволол, карведилол), або один із препаратів групи резерву – α_1 -адреноблокатор (доксазозин, урапідил), або агоніст імідазолінових рецепторів (моксинідин).

Оскільки причиною формування РАГ досить часто є гіперальдостеронізм, найбільш обґрунтованим і перспективним підходом при лікуванні РАГ вважають пригнічення ефектів альдостерону, тому за відсутності протипоказань необхідно розглядати призначення антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів.

Перебіг захворювання при неефективному лікуванні призводить до виникнення серцево-судинних ускладнень, уражень органів-мішеней та погіршення віддаленого прогнозу. В разі неефективності адекватної багатокомпонентної терапії на тлі модифікації способу життя можливі немедикаментозні методи лікування РАГ, такі як ниркова денервація і стимуляція барорецепторів. У рекомендаціях Європейського товариства з артеріальної гіпертензії 2013 р. [30] зазначено, що розглядати інвазивні методи слід тільки для пацієнтів з істинною РАГ з рівнями САТ \geq 160 мм рт. ст. або ДАТ \geq 110 мм рт. ст. (клас рекомендацій I, рівень доказів C). Клінічні дослідження підтвердили, що катетерна радіочастотна ниркова денервація приводить до зменшення активності ниркових еферентних симпатичних та аферентних сенсорних впливів, і це супроводжується клінічно значущим зниженням АТ у хворих на РАГ. На сьогодні вже отримано перший досвід радіочастотної абляції для ниркової денервації в пацієнтів з РАГ в Україні з використанням міжнародних рекомендацій та сертифікованого обладнання [3].

РАГ – поширена клінічна проблема. Залишаються вкрай актуальними проблеми неефективності фармакотерапії і недостатньої прихильності пацієнтів до лікування. У зв'язку з цим тривають пошуки нових препаратів і підходів до лікування РАГ. Новими мішенями для антигіпертензивної терапії вважають рецептори ангіотензину II 1-го і 2-го типів, нейтральну ендопептидазу, альдостеронсинтазу, реналазу, ендотелінові рецептори, (про)ренінові рецептори. Всі нові антигіпертензивні препарати (донатори оксиду азоту, антагоністи вазопресину, блокатори рецепторів ангіотензину II 2-го типу, антагоністи ендотелінових рецепторів, антагоністи альдостерону, інгібітори синтезу альдостерону, вакцини проти компонентів РААС) перебувають на

ранніх етапах дослідження. Потрібні нові підходи до комбінованої антигіпертензивної терапії в цієї категорії хворих з дослідженням нейрогуморального профілю, урахуванням патогенетичних механізмів формування РАГ, супутньої патології, метаболічних ефектів препаратів і вибору оптимальних комбінацій.

Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Додаток до Наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при артеріальній гіпертензії».
2. Бритов А.Н., Бистрова М.М. Резистентна артеріальна гіпертонія: сучасні підходи до діагностики та лікування // Рациональна фармакотерапія в кардіології.– 2007.– № 2.– С. 38–42.
3. Коваленко В.Н., Соколов Ю.Н., Сиренко Ю.Н., Соколов М.Ю. Первый опыт применения радиочастотной почечной денервации показывает, что данный метод является перспективным для лечения отобранных пациентов с резистентной гипертонией // Укр. кард. журн.– 2012.– № 4.– С. 1–6.
4. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертонии в России (по результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III // Рос. кардиол. журн.– 2011.– № 2.– С. 9–17.
5. Обертинська О.Г. Клінічні аспекти резистентної артеріальної гіпертензії // Укр. кард. журн.– 2014.– № 4.– С. 30–36.
6. Сиренко Ю.Н. Результаты открытого исследования по оценке антигипертензивной эффективности и переносимости би-престариума у пациентов с АГ, вновь диагностированной или не контролируемой предыдущей терапией (Первичные результаты исследования ПЕРСПЕКТИВА) // Артер. гіпертензія.– 2010.– № 4 (12).– С. 7–17.
7. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія та супутня патологія.– Донецьк: Видавець Заславський О.Ю., 2010.– 383 с.
8. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA.– 2002.– Vol. 288.– P. 2981–2997.
9. Barrios V., Navarro A., Esteras A. et al. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE Study // Blood Press.– 2002.– Vol. 11 (2).– P. 95–100.
10. Bobrie G., Frank M., Azizi M. et al. Sequential nephron blockade vs. sequential renin-angiotensin system blockade in resistant hypertension: a prospective, randomized, open blinded endpoint study // J. Hypertens.– 2012.– Vol. 30.– P. 1656–1664.
11. Brenner B.M., Cooper M.E., de Zeeuw D. et al. The losartan renal protection study – rationale, study design and baseline characteristics of RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 345.– P. 861.
12. Brown M.J., Palmer C.R., Castaigne A. et al. Morbidity and mortality in patients randomized to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: INSIGHT // Lancet.– 2000.– Vol. 356.– P. 366–372.
13. Calhoun D., Jones D., Textor S. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional educational committee of the Council for high blood pressure research // Hypertension.– 2008.– Vol. 51 (6).– P. 1403–1419.

14. Calhoun D.A., Nishizaka M.K., Zaman M.A., Harding S.M. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea // *Chest*.– 2004.– Vol. 125.– P. 112–117.
15. Caro J.L.L., Vidal J.V.L., Vicente J.A. et al. Sexual dysfunction in hypertensive patients treated with losartan // *Am. J. Med. Sci.*– 2001.– Vol. 321 (5).– P. 336–341.
16. Chapman N., Chang C.L., Dahlof B. et al. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the Anglo-scandinavian Cardiac Outcomes Trial // *Circulation*.– 2008.– Vol. 118.– P. 42–48.
17. Chobanian A.N., Bakris G.L., Black H.R. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report // *JAMA*.– 2003.– Vol. 289.– P. 2560–2571.
18. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol // *Lancet*.– 2002.– Vol. 359.– P. 995–1003.
19. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.– 2003.– Vol. 100.– P. 14211–14216.
20. Eide I.K., Torjesen P.A., Drolsum A. et al. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. 2217–2226.
21. Gaddam K.K., Nishizaka M.K., Pratt-Ubunama M.N. et al. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168.– P. 1159–1164.
22. Garg J.P., Elliott W.J., Folker A. et al. RUSH University Hypertension Service // *Am. J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 18.– P. 619–626.
23. Girerd X., Fourcade J., Brillet G. et al. The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // *J. Hypertension*.– 2001.– Vol. 19.– P. 74.
24. Gonzaga C.C., Calhoun D.A. Resistant hypertension and hyperaldosteronism // *Curr. Hypertens. Rep.*– 2008.– Vol. 10 (6).– P. 496–503.
25. Grassi G., Facchini A., Trevano F.Q. et al. Obstructive sleep apnea-dependent and independent adrenergic activation in obesity // *Hypertens.*– 2005.– Vol. 46.– P. 321–325.
26. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojón A. et al. Comparison of the effects on ambulatory blood pressure of awakening versus bedtime administration of torsemide in essential hypertension // *Chronobiol. Int.*– 2008.– Vol. 25 (6).– P. 950–970.
27. Julius S., Kjeldsen S.E., Weber M. et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial // *Lancet*.– 2004.– Vol. 363.– P. 2022–2031.
28. Lane D.A., Shah S., Beevers D.G. Low-dose spironolactone in the management of resistant hypertension: a surveillance study // *J. Hypertens.*– 2007.– Vol. 25.– P. 891–894.
29. Lewis E.J., Hunsicker L.G., Clarke W.R. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 345.– P. 851–860.
30. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.*– 2013.– Vol. 31.– P. 1281–1357.
31. McMurray J.J., Holman R.R., Haffner S.M. et al., NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events // *New Engl. J. Med.*– 2010.– Vol. 362 (16).– P. 1477–1490.
32. Morgensen E., Neldam S., Tikkanen I. et al. Randomised controlled trial of dual blockade renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // *Brit. Med. J.*– 2000.– Vol. 321.– P. 1440–1444.
33. Nissen S.E., Tuzcu E.M., Libby P. et al. Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial // *JAMA*.– 2004.– Vol. 292.– P. 2217–2225.
34. Oparil S., Yarows S.A., Patel S. et al. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomised. Double-blind trial // *Lancet*.– 2007.– Vol. 370.– P. 221–229.
35. Opie L.H. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: The Advanced Continues.– N.Y., 1999.– 274 p.
36. Parving H.H., Brenner B.M., McMurray J.J. et al. Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardio-Renal Endpoints (ALTITUDE): rationale and study design // *Nephrol. Dial. Transplant*.– 2009.– Vol. 24 (5).– P. 1663–1671.
37. Persell S.D. Prevalence of resistant hypertension in United States, 2003 – 2008 // *Hypertension*.– 2011.– Vol. 57.– P. 1076–1080.
38. Pimenta E., Gaddam K.K., Oparil S. Mechanisms and Treatment of Resistant Hypertension // *J. Clin. Hypertens.*– 2008.– Vol. 10 (3).– P. 239–244.
39. Pitt B., Byington R.P., Furberg C.D. et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators // *Circulation*.– 2000.– Vol. 102.– P. 1503–1510.
40. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 1309–1321.
41. Pitt B., Segal R., Martinez F.A. et al. Randomised trial of losartan versus captopril in patients over 65 with heart failure (Evaluation of Losartan in the Elderly Study, ELITE) // *Lancet*.– 1997.– Vol. 349.– P. 747–752.
42. Puig J.G., Mateos F., Buno A. et al. Effect of eprosartan and losartan on uric acid metabolism in patients with essential hypertension // *J. Hypertension*.– 1999.– Vol. 17.– P. 1033–1039.
43. Reboldi G., Angeli F., Cavallini C. et al. Comparison between angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers on the risk of myocardial infarction, stroke and death: a meta-analysis // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26 (7).– P. 1282–1289.
44. Richards A., Nicholls M. Aldosterone antagonism in heart failure // *Lancet*.– 1999.– Vol. 354.– P. 789–790.
45. Ruilope L.M. Aldosterone, hypertension and cardiovascular disease: an endless story // *Hypertension*.– 2008.– Vol. 52.– P. 207–208.
46. Sawada T., Hiroyuki Y., Björn D., Hiroaki M. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30 (20).– P. 2461–2469.
47. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Morbidity and Mortality After Stroke. Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES) // *Stroke*.– 2005.– Vol. 36.– P. 1218–1226.
48. Sever P.S., Dahlof B., Poulter N.R., for the ASCOT investigators. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial // *Lancet*.– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
49. Sica D.A. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats // *Drugs*.– 2002.– Vol. 62.– P. 243–262.
50. Sleight P., Pouleur H., Zannad F. Benefits, challenges, and

registerability of the polypill // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 1651–1656.

51. Stergiou G.S., Makris T., Papavasiliou M. et al. Comparison of antihypertensive effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, a calcium antagonist and a diuretic in patients with hypertension not controlled by angiotensin receptor blocker monotherapy // *J. Hypertens.*– 2005.– Vol. 23.– P. 883–889.

52. The HOPE Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153.

53. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 2388–2442.

54. Uchida T., Yamanaga K., Nishikawa M. et al. Antialdosteronergic effect of torasemide // *Eur. J. Pharmacol.*– 1991.– Vol. 205.– P. 145–150.

55. Vaclavik J., Sedlak R., Plachy M. et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (AsPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *Hypertension.*– 2011.– Vol. 57.– P. 1069–1075.

56. Vasan R.S., Evans J.C., Larson M.G. et al. Serum aldosterone and the incidence of hypertension in nonhypertensive persons // *New Engl. J. Med.*– 2004.– Vol. 351.– P. 33–41.

57. Weinberger M.H., White W.B., Ruilope L.M. et al. Effects of

eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension // *Amer. Heart J.*– 2005.– Vol. 150.– P. 426–433.

58. Weir M.R., Dzau V.J. The renin-angiotensin-aldosterone system: a specific target for hypertension management // *Amer. J. Hypertens.*– 1999.– Vol. 12.– P. S205–S213.

59. White W.B., Duprez D., Hillaire R. et al. Effects of the selective aldosterone blocker eplerenone versus the calcium antagonist amlodipine in systolic hypertension // *Hypertension.*– 2003.– Vol. 41.– P. 1021–1026.

60. Wood J.M., Maibaum J., Rahuel J. et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor // *Biochem. Biophys. Res. Commun.*– 2003.– Vol. 308.– P. 698–705.

61. Yakovlevitch M., Black H.R. Resistant hypertension in a tertiary care clinic // *Arch. Intern. Med.*– 1991.– Vol. 151.– P. 1786–1792.

62. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure // *Circulation.*– 2003.– Vol. 67 (5).– P. 384–390.

63. Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // *New Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 358 (15).– P. 1547–1559.

64. Zusman R.M. The role of alpha 1-blockers in combination therapy for hypertension // *Int. J. Clin. Pract.*– 2000.– Vol. 54.– P. 36–40.

Надійшла 30.09.2014 р.

Резистентная артериальная гипертензия: поиск оптимальной комбинированной терапии

О.Г. Обертинская

Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова

В обзоре рассмотрены особенности и основные подходы к терапии артериальной гипертензии (АГ), резистентной к обычному лечению. Уделено внимание классам препаратов, применяемым при этом заболевании, их основным эффектам, а также новым лекарственным средствам. Представлены данные отечественной и зарубежной литературы, посвященной проблеме резистентной АГ, диагностируемой в случае, если при приеме трех антигипертензивных препаратов разных классов (включая диуретик) в оптимальных дозах не удается достичь целевого уровня артериального давления. Успешное лечение резистентной АГ требует выявления и коррекции обратимых факторов риска и причин вторичной АГ, использования эффективной комбинированной терапии. Нужны новые подходы к лечению данной категории больных с изучением нейрогуморального профиля, учетом патогенетических механизмов формирования резистентной АГ, сопутствующей патологии, метаболических эффектов лекарственных средств и выбора наиболее оптимальных комбинаций препаратов.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, комбинированная терапия.

Resistant hypertension: search for optimal combination therapy

O.G. Obertynska

M.I. Pyrogov Vinnytsya National Medical University, Ukraine

The article reviews contemporary data regarding resistant arterial hypertension. Successful treatment of resistant hypertension requires the identification and correction of reversible risk factors and causes of secondary hypertension. Recommendations for the pharmacological treatment of resistant hypertension remain largely empiric due to the lack of systematic assessment of 3- or 4-drug combinations. Special attention is paid not only to the choice of effective drugs at optimal doses, but their rational combinations. Prior benefit, history of adverse events, concomitant disease processes, and financial reasons should be also taken into account. A triple drug regimen of an angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker, calcium channel blocker, and a diuretic is effective and well tolerated. This triple regimen can be accomplished with two pills containing various fixed-dose combinations. Taking into account the pathogenetic mechanisms of formation of resistant hypertension, comorbidities, neurohumoral profile, metabolic effects of drugs and the selection of their optimal combinations, there is need in new approaches to combination antihypertensive therapy.

Key words: resistant hypertension, combination antihypertensive therapy.

Геннадій Васильович Книшов

(1934–2015)



1 листопада 2015 р. на 82-му році життя після тяжкої хвороби помер всесвітньо відомий учений-кардіохірург, один із фундаторів вітчизняної школи серцево-судинної хірургії, Герой України, лауреат Державної премії України в галузі науки і техніки, заслужений діяч науки і техніки України, директор Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України, академік НАН і НАМН України та багатьох зарубіжних академій, президент Асоціації серцево-судинних хірургів України, професор Геннадій Васильович Книшов.

Г.В. Книшов зробив вагомий внесок у розвиток кардіохірургічної допомоги в Україні. Йому належить лідерство в унікальних розробках щодо врятування життя тяжкохворих пацієнтів. В Україні саме він широко запровадив метод аорткоронарного шунтування при ішемічній хворобі серця, вперше застосував хірургічну корекцію та оптимальне лікування складних і злюкисних порушень ритму серця, винайшов апарат для видалення тромбів із лівого передсердя на серці, що працює, для усунення найскладніших порушень кровообігу мозку, впровадив керовану

загальну гіпертермію при гострому інфекційному ендокардиті. Виконав понад 5000 операцій на серці.

Під керівництвом Г.В. Книшова впроваджено в клінічну практику новаторські та складні ургентні операції для корекції тяжких природжених вад серця у новонароджених, метод загальної керованої гіпертермії для активації імунобіологічної функції при септичних станах, дослідження особливостей функціонування ренін-ангіотензинової системи у хворих з природженими вадами серця та впливу на неї штучного кровообігу.

Упродовж 23 років Г.В. Книшов працював директором Національного інституту серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України. За ці роки вибудовано кардіохірургічну школу, яка охоплює всі напрямки серцево-судинної патології. За ініціативою Г.В. Книшова і за його безпосередньою участю створено 24 центри/відділення кардіохірургії в Україні.

Геннадій Васильович виховав цілу плеяду українських кардіохірургів, і нині його учні керують науковими установами та провідними клініками в Україні й за кордоном. Майже чверть

століття він очолював кафедру хірургії серця та магістральних судин Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України та щедро ділився своїм досвідом з практичними лікарями і молоддю. Підготував 21 кандидата і 10 докторів наук.

Г.В. Книшов – автор понад 500 наукових публікацій та численних монографій, підручників і навчальних посібників з питань серцево-судинної хірургії.

Академік Геннадій Васильович Книшов поєднував наукову роботу з громадською діяльністю: був президентом Асоціації серцево-судинних хірургів України, членом Президії НАМН України, членом Вченої медичної ради МОЗ України, членом Європейської асоціації серцево-торакальних хірургів та членом Американської асоціації торакальних хірургів, членом редколегій багатьох медичних журналів.

За багаторічну плідну діяльність на ниві охорони здоров'я та розбудову вітчизняної кардіохірургії був нагороджений орденом «Знак Пошани», Почесною грамотою Президії Верховної Ради України, орденом Князя Ярослава Мудрого IV та V ступенів. У 2004 р. Г.В. Книшову було присвоєно звання «Герой України» із врученням ордена Держави.

Галузь охорони здоров'я країни зазнала тяжкої та непоправної втрати. Наукова й медична спільнота України, колеги та учні глибоко сумують за Геннадієм Васильовичем. Асоціація кардіологів України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал» висловлюють щире співчуття рідним і близьким покійного.

Світла пам'ять про видатного Вченого, Вчителя, прекрасну та світлу Людину завжди буде з нами.

Шановні автори!

З метою підвищення оперативності розгляду та публікації статей, а також для забезпечення входження «Українського кардіологічного журналу»

до міжнародних наукометричних систем,

**всі статті обов'язково потрібно надсилати
на електронну адресу видавництва: 4w@4w.com.ua**

Крім того, статті у роздрукованому вигляді з підписами всіх авторів, офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, та візою наукового керівника потрібно надсилати на адресу редакції:

03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.

При оформленні публікацій потрібно спиратися на вимоги до статей. Звертаємо увагу, що від ретельності дотримання цих вимог залежатиме індекс цитування ваших публікацій у міжнародних інформаційних базах даних.

Списки літератури латиницею – згідно з міжнародними нормами – опубліковано на сайті www.journal.ukrcardio.org

Український кардіологічний журнал

Науково-практичний журнал

Редактор *Ірина Чубко*
Коректор *Людмила Сідько*
Комп'ютерна верстка *Тамара Циганчук*

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС 74520

Р.с. Серія КВ № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань України
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Підписано до друку 07.12.2015 р.
Формат 84×108 1/16. Гарн. Pragmatica
Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 29

Видавець і виготовлювач ТОВ «Четверта хвиля»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 340 від 20.02.2001 р.
03039, м. Київ, просп. Червонозоряний, 119, оф. 213
Тел.: (44) 221-13-82
www.4w.com.ua, e-mail: 4w@4w.com.ua