



Національна академія медичних наук України

Всеукраїнська асоціація кардіологів України

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

# Український кардіологічний журнал

## Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

Видається із січня 1994 року

Виходить 6 разів на рік

Журнал внесено до Переліку наукових фахових видань України  
(Додаток 10 до наказу Міністерства освіти і науки України № 528 від 12.05.2015 р.)

Журнал зареєстровано в наукометричних базах Google Scholar та PИHЦ, системі CrossRef

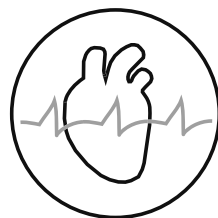
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**26**

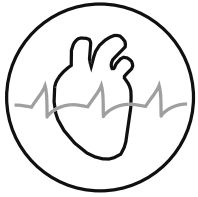
Номер  
**1**

**2019**



[www.ucardioj.com](http://www.ucardioj.com)

Київ • 2019



# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

**Головний редактор:** О. М. Пархоменко

**Заступник головного редактора:** Л. Г. Воронков

**Відповідальний секретар:** Л. А. Міщенко

**Редакційна колегія:**

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Е. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

Ю. М. Соколов (Київ)

Т. В. Талаєва (Київ)

В. К. Ташук (Чернівці)

Б. М. Тодуров (Київ)

С. М. Фуркало (Київ)

В. Й. Целуйко (Харків)

В. О. Шумаков (Київ)

А. В. Ягенський (Львів)

**Міжнародна наглядова рада:**

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Vidimsky (Чехія)

F. Verheugt (Нідерланди)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

H. Katus (Німеччина)

J. Celutkiene (Литва)

A. Torbicki (Польща)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

**Реєстраційне свідоцтво**

Серія KB № 16380–4852 ПР від 19.02.2010 р.

**Засновник:**

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

**Адреса редакції:**

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

вул. Народного Ополчення, 5

м. Київ, Україна, 03151

За зміст статей та викладені в них факти несуть відповідальність автори.

Передрук опублікованих статей – тільки з дозволу редакції та з посиланням на джерело.

За зміст інформаційних матеріалів редакція відповідальності не несе.

**Видавець:**

ТОВ «Четверта хвиля»

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 6172 від 07.05.2018 р.

**Адреса видавця:**

просп. В. Лобановського, 119, оф. 213  
03039, м. Київ

**Тел.:** (44) 221-13-82

**E-mail:** 4w@4w.com.ua

**Комп'ютерна верстка:** Т. Ю. Циганчук

**Літературний редактор:** І. М. Чубко

**Коректор:** Л.О. Сідько

Підписано до друку 18.03.2019 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Зам. № 6

**Передплатний індекс 74520**

**Зміст****Contents**

Вступне слово редактора	<b>5</b>	Introduction by the editor
Мета журналу і редакційна політика	<b>6</b>	Aim of the Journal and Editorial Policy

**Ювілеї / Jubilees**

Олег Васильович Коркушко (до 90-річчя від дня народження)	<b>11</b>	Oleg Vasyliovych Korkushko (to the 90th anniversary)
Іван Семенович Сміян (до 90-річчя від дня народження)	<b>13</b>	Ivan Semenovych Smiyan (to the 90th anniversary)
Валентин Олександрович Шумаков (до 70-річчя від дня народження)	<b>15</b>	Valentyn Oleksandrovysh Shumakov (to the 70th anniversary)

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

Ефективність лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією: результати багатоцентрового дослідження ПРЕСТОЛ <b>М.І. Лутай, І.П. Голікова від імені учасників дослідження ПРЕСТОЛ</b>	<b>19</b>	The effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension: the results of a multicenter study PRESTOL <b>M.I. Lutai, I.P. Golikova, on behalf of PRESTOL study participants</b>
Особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST <b>О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, Д.О. Білий, О.І. Іркін, А.О. Степура, С.П. Кушнір, О.А. Скаржевський</b>	<b>31</b>	Features of laboratory-diagnostic indicators in patients of different age groups with ST-elevation acute coronary syndrome <b>O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, D.O. Bilyi, O.I. Irkin, A.O. Stepura, S.P. Kushnir, O.A. Skarzhevskiy</b>
Метаболічна підтримка хворих з інфарктом міокарда з порушеннями функціонального стану печінки <b>М.І. Швед, О.А. Прокопович</b>	<b>40</b>	Metabolic support of patients with myocardial infarction and liver dysfunction <b>M.I. Shved, O.A. Prokopovych</b>

**Серцева недостатність / Heart failure**

Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3–786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка <b>К.М. Амосова, К.І. Черняєва, Ю.В. Руденко, Л.В. Натрус, А.Б. Безродний, А.А. Коваленко, З.В. Лисак</b>	<b>51</b>	Association of polymorphism of the endothelial NO synthase gene (NOS3–786T>C) with severity of left ventricle diastolic dysfunction and pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction <b>K.M. Amosova, K.I. Cherniaieva, Yu.V. Rudenko, L.V. Natrus, A.B. Bezrodny, A.A. Kovalenko, Z.V. Lysak</b>
---	-----------	---

## Профілактична кардіологія / Preventive cardiology

- Вплив групового та індивідуального навчання пацієнтів на ефективність контролю факторів серцево-судинного ризику **61** Group and individual patients' training impact on effectiveness of controlling cardiovascular risk factors  
Г.С. Ісаєва, Л.А. Резнік, М.М. Вовченко, О.О. Буряковська, Н.Ю. Ємельянова G.S. Isayeva, L.A. Reznik, M.M. Vovchenko, O.O. Buryakovska, N.Yu. Emelyanova

## Хвороби міокарда / Myocardial diseases

- Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану серця у хворих із хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією **72** Comparative analysis of structural and functional heart state in patients with chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy  
В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Тітова, Й.Й. Гіреш, Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко, Є.Ю. Тітов V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Titova, I.I. Gireshe, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko, Ye.Yu. Titov

## Випадок із практики / Case report

- Оптическая когерентная томография в клинике нестабильной стенокардии **79** Optical coherent tomography in patients with unstable angina  
М.Ю. Соколов, А.А. Лазаренко M.Yu. Sokolov, O.O. Lazarenko
- Фізіологічна електрокардіостимуляція шлуночків методом селективної стимуляції пучка Гіса **89** Physiological electrocardiostimulation of the ventricles by the method of selective stimulation of the His bundle  
Б.Б. Кравчук, О.З. Парацій, А.В. Якушев, М.М. Сичик, В.Ф. Оніщенко, У.П. Черняга-Ройко B.B. Kravchuk, O.Z. Paratsii, A.V. Yakushev, M.M. Sichik, V.F. Onischenko, U.P. Chernyaha-Royko

## Огляди / Reviews

- Мультиморбідність як клінічна проблема **94** Multimorbidity in clinical practice  
Д.Д. Дячук, Г.З. Мороз, І.М. Гідзинська, Т.С. Ласиця D.D. Dyachuk, G.Z. Moroz, I.M. Hydzynska, T.S. Lasitsya

## Постаті / Personality

- До 100-річчя академіка Л.Т. Малої **105** To the 100th anniversary of Academician L.T. Mala

## Інформація / Information

- До відома авторів **107** Information for authors



### Шановні читачі!

У 2019 році наш часопис відзначає свій 25-річний ювілей. За чверть століття Український кардіологічний журнал, набрав ваги і досвіду, став авторитетним виданням із системою подвійного сліпого рецензування.

Сьогоднішні переломні події та реформи в країні і, зокрема, в медичній галузі вимагають змін від кожної ланки, від кожного фахівця, від кожної особистості. Для Українського кардіологічного журналу також настав момент початку нового етапу. І наразі ви тримаєте в руках випуск, який свідчить про те, що наше видання змінює обличчя та концепцію.

З цього року в журналі починає працювати оновлена редакційна колегія. До її складу увійшли провідні вітчизняні науковці, а також відомі зарубіжні вчені, які є експертами в галузі кардіології, що дає надію на посилення інтересу до журналу в міжнародній науковій спільноті.

Редакційна колегія бере курс не лише на зовнішнє оновлення, а й на зміну орієнтирів видання з метою зробити його більш затребуваним і практичним. Плануються рубрики «Кардіологія для сімейного лікаря», «Візуалізація в кардіології», «Практикум з кардіології», «Історія медицини», які розширюватимуть аудиторію часопису.

Паралельно починає працювати новий сайт журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)), де, крім електронної версії всіх опублікованих статей, буде представлена рубрика «Клінічні випадки» з інтерактивним обговоренням.

Зміна парадигми вкрай необхідна, щоб відповідати вимогам, які сьогодні висуюються до наукових фахових видань України.

Щиро дякую всім науковцям, які заклали надійний фундамент Українського кардіологічного журналу і які за 25 років його зміцнили. Висловлюю вдячність експертам, які дали згоду працювати у складі нової редколегії. Також дякую читачам – без вас це видання не мало б сенсу.

Запрошую всіх до активної співпраці та закликаю надсилати свої пропозиції щодо того, як зробити журнал цікавішим і потрібнішим. Відкритий до діалогу за адресою: [aparkhomenko@yahoo.com](mailto:aparkhomenko@yahoo.com).

**З повагою**

**Олександр Пархоменко, головний редактор**

## Мета журналу

---

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

## Редакційна політика

---

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

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику містяться на сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).

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

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

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

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

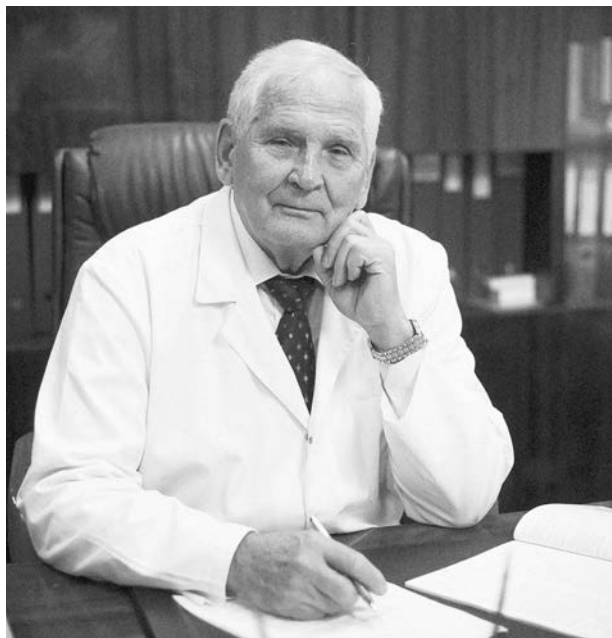
7. Редакція надсилає підготовлену до публікації в журналі зверстану статтю авторові з метою остаточної перевірки тексту та ілюстративного матеріалу.

8. Усі статті, опубліковані в часописі, розміщуються на веб-сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).

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

## Олег Васильович Коркушко

(до 90-річчя від дня народження)



**19** лютого 2019 р. виповнилося 90 років від дня народження і 65 років наукової, педагогічної, лікарської та громадської діяльності відомого терапевта і геронтолога, керівника сектора клінічної геронтології і геріатрії, завідувача відділу клінічної фізіології і патології внутрішніх органів ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», академіка НАМН України, члена-кореспондента НАН України, члена-кореспондента РАН, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії УРСР та Державної премії України, професора Олега Васильовича Коркушка.

О.В. Коркушко після закінчення в 1954 р. лікувального факультету Київського медичного інституту завідував сільською амбулаторією на Житомирщині, потім навчався в аспірантурі на кафедрі терапії № 1 Київського інституту удосконалення лікарів, яку очолював професор Д.Ф. Чеботарьов. З 1958 до 1960 р. працював асистентом кафедри, вивчав функціональний стан печінки при гнійних захворюваннях легенів, розробляв питання консервативного лікування хворих, їх передопераційної підготовки. Кандидатську дисертацію успішно захистив у 1961 р.

Подальший творчий шлях Олега Васильовича пов'язаний з Інститутом геронтології АМН СРСР (нині – ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»). У 1964–1978 рр. він керував лабораторією функціональної діагностики, а з 1978 р. очолює відділ клінічної фізіології і патології внутрішніх органів. У 1969 р. захистив докторську дисертацію «Клініко-функціональні особливості серцево-судинної системи у літніх, старих

людей і довгожителів», в якій узагальнив результати досліджень функціонального стану серцево-судинної системи при старінні. На ті часи ця робота була унікальною, в ній уперше представлено нормативи показників серцево-судинної системи за десятиліттями, які в подальшому використовувалися для розмежування вікових і патологічних змін.

Характерною особливістю наукової діяльності професора О.В. Коркушка є широта інтересів, тісний зв'язок вирішуваних питань з потребами практичної охорони здоров'я. Його багатогранну діяльність відрізняє глибина наукового пошуку, прагнення дійти до самої суті явищ, що вивчаються, розкрити їх механізми. Так, у дослідженнях із клінічної фізіології серцево-судинної системи з'ясовані вікові особливості різних функцій серця, периферичного кровообігу, мікроциркуляції, функціонального стану ендотелію судин, механізми нейроендокринної регуляції, добові біоритми, визначені шляхи підвищення резистентності серцево-судинної системи до впливу стресових чинників, методи поліпшення фізичної працездатності. Активно розвивається науковий напрямок, присвячений вивченню змін мікроциркуляції і реологічних властивостей крові при старінні та захворюваннях системи кровообігу, з'ясуванню ролі ендотеліальної дисфункції в розвитку серцево-судинної патології в людей похилого віку. Розроблені та впроваджені нові методи діагностики, лікування і реабілітації хворих похилого віку з ішемічною хворобою серця, гіпертонічною хворобою, порушеннями серцевого ритму, серцевою недостатністю.

У дослідженнях О.В. Коркушка показано, що інсулінорезистентність у людей похилого віку призводить до формування протромботичних змін у

системі гемостазу, переважно внаслідок пригнічення фібринолізу та порушення антикоагулянтних властивостей ендотелію, сприяє формуванню прозапального фенотипу. Вченим встановлено, що вікові зміни секреції ендокринних залоз сприяють розвитку гіпертонічної хвороби та атеросклерозу.

У дослідженнях з клінічної фізіології дихальної системи вивчені вікові особливості вентиляційної функції легенів, бронхіальної прохідності, дифузійної здатності легенів, регіонарного кровотоку, кисневотранспортної функції еритроцитів, обмін кисню в тканинах. Обґрунтована концепція розвитку гіпоксії при старінні, розкриті її механізми, запропоновані шляхи підвищення резистентності організму до гіпоксії в похилому віці. Разом з цим розроблялися питання патогенезу, діагностики, лікування і реабілітації хворих похилого віку із хронічним обструктивним захворюванням легенів.

Завдяки науковим дослідженням О.В. Коркушка та його учнів розкриті вікові особливості патогенезу захворювань системи травлення. Показана роль нейрогуморальних механізмів у формуванні вікових змін моторної і секреторної функції шлунка, зовнішньосекреторної функції підшлункової залози, вдосконалені методи діагностики, лікування і профілактики захворювань системи травлення в осіб похилого та старечого віку.

Одним із пріоритетних напрямків наукової діяльності академіка О.В. Коркушка є розроблення концепції передчасного (прискороного) старіння людини, методик визначення функціонального віку фізіологічних систем, обґрунтування і впровадження раціональних режимів фізичних і гіпоксичних тренувань, оптимальних схем застосування геропротекторів для профілактики прискороного старіння та лікування вікзалежної патології.

Під керівництвом Олега Васильовича підготовлені й захищені 23 докторських і 74 кандидатські дисертації, пройшли навчання понад 220 аспірантів і клінічних ординаторів.

О.В. Коркушко є автором понад 900 наукових праць, у тому числі 17 монографій. Серед них – «Передчасне старіння людини» (1979), «Клінічна кардіологія в геріатрії» (1980), «Гіпоксія і старіння» (1980), «Серцево-судинна система і вік» (1983), «Неспецифічні захворювання легенів в геріатричній практиці» (1984), «Система згортання крові при старінні» (1988), «Геріатрія в терапевтичній практиці» (1993), «Пептидні препарати тимусу і епіфізу в профілактиці прискороного старіння» (2002), «Аналіз варіабельності ритму серця в клінічній практиці: вікові аспекти» (2002), «Передчасне старіння: фактори ризику, діагностика, засоби попередження, метаболічна терапія» (2003), «Пінеальна залоза. Шляхи корекції при старінні» (2006), «Тромбоцити: фізіологія, морфологія, вікові і патологічні особливості, антитромбоцитарна терапія» (2011), «Гіпоксія як метод підвищення адаптаційної здатності організму» (2015). У Олега Васильовича понад 40 патентів та авторських свідоцтв.

Дослідження О.В. Коркушка в галузі вікової фізіології, клінічної геронтології і геріатрії отримали визнання у науковому світі в нашій країні та за її межами. Олег Васильович – заслужений діяч науки і техніки України, лауреат трьох державних премій. Державна премія УРСР 1984 р. присуджена йому за цикл досліджень, присвячених віковій фізіології і патології, розроблення нових методів діагностики і лікування захворювань внутрішніх органів у людей похилого віку. У 1997 р. учений був удостоєний Державної премії України за створення препаратів і продуктів спрямованої дії для людини і тварин з використанням молочнокислих бактерій. У 2003 р. йому присуджена Державна премія України за цикл робіт, в яких досліджено фундаментальні механізми дії оксиду азоту на серцево-судинну систему.

За монографію «Геріатрія в терапевтичній практиці» О.В. Коркушко в 1994 р. удостоєний премії імені С.П. Боткіна РАМН, а в 1995 р. – премії імені акад. Н.Д. Стражеска НАН України. За монографію «Пінеальна залоза. Шляхи корекції при старінні» у 2010 р. йому присуджена премія імені Д.Ф. Чеботарьова НАН України.

У зв'язку зі 100-річчям від дня заснування НАН України академіку О.В. Коркушко вручена пам'ятна медаль Національної академії наук. За вагомий внесок у розвиток Національної академії медичних наук України та з нагоди її 25-річчя академіка О.В. Коркушка нагороджено орденом Преподобного Агапіта Цілителя Печерського.

Плідну наукову і педагогічну діяльність О.В. Коркушко поєднує з великою науково-організаційною роботою. Упродовж багатьох років він був заступником голови правління наукового товариства геронтологів і геріатрів, головою проблемної комісії Наукової ради з геронтології та геріатрії АМН СРСР, заступником редактора розділу «Геронтологія» Великої медичної енциклопедії, головним редактором журналу «Кровообіг та гемостаз». Він президент Української асоціації «Мікроциркуляція, гемореологія, тромбоутворення», член редакційних рад «Журналу НАМН України», журналів «Лікарська справа», «Проблеми старіння і довголіття», «Українського кардіологічного журналу», «Українського пульмонологічного журналу», журналів «Тромбоз, гемостаз, реологія», «Geriatrics», «Z. Gerontologie», член правління медичного наукового товариства геронтологів і геріатрів України, Українського кардіологічного товариства, почесний член геронтологічних товариств Німеччини і Болгарії, член спеціалізованої ради при ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України».

*Всеукраїнська асоціація кардіологів України, редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу», колеги та учні щиро вітають Олега Васильовича з ювілеєм, бажають йому міцного здоров'я, активного довголіття, творчого натхнення.*



## Іван Семенович Сміян

(до 90-річчя від дня народження)



**10** січня 2019 р. відзначив своє 90-річчя член-кореспондент НАМН України, академік Академії наук вищої школи України, доктор медичних наук, професор Іван Семенович Сміян.

Коло наукових інтересів і досягнень професора І.С. Сміяна дуже широке: вивчення етіології, патогенезу, клініки та лікування захворювань гепатобіліарної, бронхолегеневої, гастродуоденальної систем, нирок і сечових шляхів, гіпотрофії, патології періоду новонародженості; визначення концепції виникнення, класифікації та лікування синдрому мальабсорбції, ендогенної інтоксикації та її корекції в педіатрії, роль перекисного окиснення ліпідів; визначення стану мінеральної щільності кісток при різній патології в дітей. Уперше науково обґрунтував і розробив методи лікування дітей на питних курортах колишнього СРСР. З-під його пера вийшли фундаментальні праці з багатьох питань розвитку, діагностики і лікування дитячих хвороб, а також філософські роздуми щодо сучасного життя, відношення до медицини, вчених. Список його праць нараховує понад 750 публіка-

цій, у тому числі 72 монографії, посібники, брошури, лекції та 35 книг спогадів. Як член-кореспондент НАМН України професор І.С. Сміян став невід'ємною частиною історії і сучасності нашої медичної науки.

Основні наукові праці: «Санаторно-курортное лечение детей с хроническими заболеваниями печени и желчных путей» (1962), «Санаторно-курортное лечение детей при заболеваниях почек, мочевыводящих путей и нарушении солевого обмена» (1966), «Комплексное лечение детей с хроническими заболеваниями печени и желчных путей в условиях курорта» (1973), «Гипотрофия» (1989), «Заболевания органов мочевой системы» (1990), «Синдром мальабсорбции углеводов у детей» (1995), «Бронхиальная астма детского возраста» (1995), «Диабетическая кардиопатия у детей» (2007).

Іван Семенович – один із відомих українських педіатрів, які присвятили своє життя служінню здоров'ю дітей і біографія якого відзначена участю в становленні й розвитку вищої медичної школи, а професійні досягнення як адміністратора – ректора вписані в літопис Тернопільського медичного

університету, оскільки неоціненним є внесок І.С. Сміяна в те, що сьогодні цей заклад за всіма рейтингами виходить на високий рівень.

І.С. Сміян – член-кореспондент Національної академії медичних наук України, обраний за спеціальністю «Педіатрія» (1994), доктор медичних наук (1968), професор (1973), академік Академії наук вищої школи України (1994), ректор Тернопільського державного медичного інституту (1981–1997), відмінник охорони здоров'я (1976), заслужений працівник вищої школи УРСР (1986), член правління Асоціації педіатрів України (1970), голова Тернопільської обласної асоціації педіатрів (1970), член Наукового товариства імені Шевченка (1999), член наглядової ради ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», почесний голова Ради вчених Трускавця, лауреат міжнародної літературно-мистецької премії імені Григорія Сковороди (2013).

Професор І.С. Сміян нагороджений орденом «Знак Пошани», медаллю «Золота медаль миру», золотою медаллю болгарсько-радянської дружби

«Вечна дружба», «За досягнення в навчальній та методичній роботі», «За заслуги в гуманній діяльності СОККИКП ССРСР» Н.И. Пирогова, «За доблестний труд в ознаменування 100-ліття со дня рождення В.И.Ленина», «Ветеран труда» (за багаторічну добросовісну працю), відзначений почесними грамотами та подяками МОЗ України і МОЗ СРСР, НАМН України, Республіканської асоціації педіатрів, місцевих органів влади, Знаком пошани НАМН України (2017).

Для своїх учнів і колег ювіляр завжди був і залишається духовним наставником, який вирізняється чуйністю, справедливістю, добротою і відкритістю. Відрадно, що і сьогодні Іван Семенович продовжує плідно трудитися, являючи собою приклад творчої самовіддачі, невичерпної енергії та життєвого оптимізму.

*Всеукраїнська асоціація кардіологів України, редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу», колеги та учні щиро вітають Івана Семеновича з поважним ювілеєм і бажають міцного здоров'я, успіхів, натхнення.*

## Валентин Олександрович Шумаков

(до 70-річчя від дня народження)



**18** січня 2019 р. відзначив свій ювілей Валентин Олександрович Шумаков – заслужений лікар України, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу інфаркту міокарда та відновлювального лікування ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України».

В.О. Шумаков після закінчення Київського медичного інституту імені О.О. Богомольця у 1972 р. свій трудовий шлях почав у санаторії м. Ворзель. Утім його цілком можна вважати вихованцем ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України (тоді – НДІ клінічної медицини), куди Валентин Олександрович був прийнятий у 1975 р. на посаду лікаря блоку реанімації та інтенсивної терапії. Він увібрав у себе головні риси послідовників школи М.Д. Стражеска, виявляючи найкращі людські якості, безкорисливість, самовідданість і професіоналізм лікаря, перебуваючи в постійному науковому пошуку.

Здатність до самостійності та пізнання нового сприяли оволодінню всіх нових на той час (зокрема інвазивних) методів дослідження. Безвідмовність та колегіальність виявлялися у частих ургенціях, перебуванні у клініці вдень і вночі, щоб рятувати тяжких пацієнтів. Валентин Олександрович тривалий час працював на вістрі

кардіології – у відділі гострої коронарної недостатності, пройшовши шлях від лікаря до старшого наукового співробітника. Як лікар, а потім науковий співробітник провідного кардіологічного закладу країни, він брав участь у організації протиінфарктної служби України під керівництвом свого вчителя професора Н.А. Гватуа. Його кандидатська (1982) і докторська (1992) дисертації були присвячені проблемам діагностики й лікування гострого інфаркту міокарда та нестабільної стенокардії. У 1994 р. Валентин Олександрович очолив відділ інфаркту міокарда та відновлювального лікування. Протягом десятиріч він регулярно виїжджав у різні регіони України для надання своєчасної медичної допомоги за викликами санітарної авіації, а також вирішення організаційних питань інфарктної допомоги на місяцях. Останніми роками він бере участь у міжнародних форумах, незмінно є доповідачем Кардіологічної школи, ділячись своїми знаннями та сучасними досягненнями світової кардіології з практичними лікарями та адаптуючи інновації до українських реалій.

Професор В.О. Шумаков упродовж 20 років був головним редактором «Українського кардіологічного журналу», йому належить вагомий внесок у становлення і розбудову нашого часопису.

У 2000 р. за віддану клінічну роботу Валентину Олександровичу було присуджено почесне звання «Заслужений лікар України». Його праця відзначена медаллю імені академіка М.Д. Стражеска, Почесною грамотою НАМН України, «Знаком пошани» НАМН України.

Валентин Олександрович – особистість, що поєднує високий професіоналізм лікаря, цілеспрямованість та безперервний пошук наукового співробітника, інтелігентність та порядність людини з громадською позицією. Він – чесний, принципо-

вий та конструктивний, що забезпечує високу якість праці на всіх напрямках його багатогранної діяльності.

*Всеукраїнська асоціація кардіологів України, редакція «Українського кардіологічного журналу», співробітники ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» зі щирими привітаннями надсилають Валентину Олександровичу побажання міцного здоров’я, удачі, нових творчих ідей та їх успішного втілення.*

УДК 616.127-005.4+616.12-008.331.1+615.22  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.1930>

## Ефективність лікування пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією: результати багаточентрового дослідження ПРЕСТОЛ

М.І. Лутай, І.П. Голікова від імені учасників дослідження ПРЕСТОЛ \*

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

**Мета роботи** – вивчити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) і супутньою артеріальною гіпертензією (АГ), які у складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця (ЧСС) і артеріального тиску (АТ); оцінити частоту досягнення рекомендованих рівнів ЧСС і АТ та зміну прихильності до терапії у цих хворих через 4 тижні лікування при використанні коригованих доз бісопрололу і периндоприлу у вигляді фіксованої комбінації.

**Матеріали та методи.** У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайний візит. Критерії залучення: вік понад 18 років, наявність ІХС, АТ вище 140/90 мм рт. ст., ЧСС вище 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх 3 і більше місяців. Дослідження складалося із двох візитів. На кожному оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету (зокрема офісний систолічний та діастолічний АТ, ЧСС, дані ЕКГ, клінічні вияви ІХС, фактори ризику, особливості способу життя, супутні захворювання, призначена терапія), визначали прихильність до терапії, проводили корекцію терапії за необхідності, фіксували наявність побічних ефектів і небажаних явищ.

**Результати та обговорення.** Усього лікарями було надано 2785 анкет пацієнтів, із них критеріям залучення відповідали 2394 (86 %). Середній вік обстежених – 61,4 року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %. Діагноз ІХС встановлено на підставі: болю в грудній клітці – у 751 (31,7 %) пацієнта, документованого інфаркту міокарда в анамнезі – у 1281 (53,5 %), коронарорентрикулографії – у 735 (30,7 %), реваскуляризації міокарда (аортокоронарного шунтування/стентування) – у 474 (19,8 %) обстежених. Використання протягом 4 тижнів фіксованої комбінації препаратів, які вже були призначені раніше (периндоприл, бісопролол), дозволило ефективно знизити ЧСС і АТ (ЧСС  $\leq$  70 за 1 хв досягли 84,9 %, АТ  $\leq$  140/90 мм рт. ст. – 86,9 % пацієнтів), зменшити кількість нападів стенокардії з 4,4 до 2,6 на тиждень і потребу в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки за тиждень, поліпшити прихильність до терапії (у 66,5 % випадків).

**Висновки.** Використання фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу в пацієнтів з ІХС та супутньою АГ, зокрема які перенесли реваскуляризацію міокарда та з інфарктом міокарда в анамнезі, дозволяє поліпшити ефективність лікування, досягти рекомендованих рівнів АТ і ЧСС і підвищити прихильність пацієнтів до терапії.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, фіксована комбінація, бісопролол, периндоприл, ефективність лікування, прихильність до терапії.

\* Перелік авторів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ наведено в кінці статті.

**І**шемічна хвороба серця (ІХС) протягом багатьох років посідає головне місце у структурі захворюваності та смертності у світі. За оцінками ВООЗ, ця патологія є причиною смерті понад 7 млн людей щорічно. Очікується, що до 2020 р. показник підвищиться майже удвічі. У зв'язку з цим поліпшення прогнозу пацієнтів, зниження смертності та частоти розвитку серцево-судинних (СС) ускладнень – найважливіша мета терапії ІХС.

За даними міжнародного реєстру CLARIFY, 86 % українських пацієнтів зі стабільною ІХС відзначають напади стенокардії (у 36 % діагностовано стенокардію III функціонального класу (ФК) за класифікацією Канадської асоціації кардіологів), 78 % мають супутню артеріальну гіпертензію (АГ), у 81 % в анамнезі зафіксовано інфаркт міокарда (ІМ), 35 % перенесли реваскуляризацію міокарда [2].

Найважливішими цілями медикаментозної терапії ІХС є поліпшення прогнозу пацієнтів, зниження смертності та частоти розвитку ІМ [10]. Найбільш переконливі докази позитивного впливу на прогноз осіб з ІХС (клас I, рівень доказів A) мають чотири групи лікарських засобів: статини, антитромбоцитарні препарати,  $\beta$ -адреноблокатори ( $\beta$ -АБ), а також інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) у пацієнтів з АГ, серцевою недостатністю (СН) та цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Ці групи медикаментів потрібно призначати всім хворим зі встановленим діагнозом ІХС за відсутності протипоказань [1, 3, 9].

Бета-адреноблокаторам належить особливе місце в лікуванні ІХС, оскільки вони є ефективними антиангінальними препаратами і зменшують клінічні вияви хвороби: запобігають виникненню як больових, так і безсимптомних епізодів ішемії міокарда, а також поліпшують прогноз захворювання, особливо в пацієнтів, які перенесли ІМ або аортокоронарне шунтування (АКШ), осіб із СН, аритміями. Так, призначення  $\beta$ -АБ після ІМ знижує ризик кардіальної смерті й повторного ІМ на 30 %. Слід підкреслити позитивний вплив цієї групи препаратів на показники смертності [4].

Бета-АБ конкурентно з катехоламінами та зворотно взаємодіють із  $\beta$ -адренорецепторами, тому їхня дія краще виявляється при симпатoadреналовій стимуляції, а саме психоемоційному стресі, фізичних навантаженнях [1]. На цей час у кардіології, як правило, застосовуються селективні  $\beta_1$ -адреноблокатори, які мають меншу кількість побічних ефектів, що реалізуються переважно через  $\beta_2$ -адренорецептори. Вони зумовлюють зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС), скоротливості, потреби міокарда в кисні, подовження діастолі, а разом з нею і періоду перфузії міокарда. Крім того,  $\beta$ -АБ зменшують збудливість міокарда,

підвищують поріг фібриляції шлуночків серця та перешкоджають розвитку аритмій під час ішемії. Збільшення ЧСС при вже наявному атеросклерозі коронарних артерій (КА) призводить до зростання навантаження на артеріальну стінку, може викликати синдром обкрадання за рахунок різкого підвищення турбулентності кровотоку в місці гемодинамічно значущого стенозу КА, а також слугувати механічною причиною розриву атеросклеротичної бляшки. Тому контроль ЧСС для пацієнта зі стабільною ІХС є найважливішою умовою ефективної антиангінальної терапії та безпосередньо пов'язаний із довгостроковим прогнозом [9, 18]. Найбільш простим і зручним клінічним критерієм ефективної дози  $\beta$ -АБ є зниження ЧСС до 55–60 за 1 хв у стані спокою.

Перевагу віддають  $\beta_1$ -селективним препаратам у зв'язку з меншим ризиком побічних реакцій і кращою переносністю при довгочасному застосуванні. Також важливою вимогою є достатня тривалість дії, яка дозволяє забезпечити адекватний терапевтичний ефект протягом доби при одноразовому прийомі препарату.

Одним із найчастіше використовуваних сьогодні селективних  $\beta$ -АБ є бісопролол (57 % призначень серед усіх доступних  $\beta$ -АБ), антиангінальна ефективність якого і позитивний вплив на прогноз у пацієнтів з ІХС доведені у низці великих досліджень (TIBBS, CIBIS, CIBIS-II тощо). Бісопролол входить до переліку препаратів МОЗ України (2017) як один із найбільш ефективних, безпечних та економічно вигідних медикаментів [18].

До недавнього часу основними показаннями для призначення ІАПФ були застійна СН, АГ і ЦД 2-го типу. Згідно з останніми європейськими та українськими рекомендаціями з лікування стабільної ІХС, блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи слід призначати всім пацієнтам з ІХС для запобігання виникненню СС-подій (клас IIa, рівень доказів B) [3, 4, 10]. Підставою для застосування такого підходу були результати двох великих досліджень HOPE та EUROPA, у яких в осіб зі стабільною стенокардією під впливом терапії раміприлом і периндоприлом було досягнуто статистично значущого зниження СС-ризiku [6]. При цьому ефективнішими є ІАПФ, а призначення блокаторів рецепторів ангіотензину, на думку деяких авторів, доцільне при поганій переносності ІАПФ. Для пацієнтів зі стабільною ІХС, особливо за наявності перелічених вище супутніх захворювань (АГ, СН, ЦД), ІАПФ є одними з основних препаратів для лікування. Рішення про необхідність призначення цих лікарських засобів за наявності ІХС без спеціальних супутніх показань має прийматися з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта [11, 13, 16].

Одним із найефективніших ІАПФ є периндоприл. Цей препарат не тільки ефективно контролює артеріальний тиск (АТ) протягом 24 год, що особливо важливо, враховуючи роль підвищеного ранкового систолічного АТ як предиктора коронарних подій у пацієнтів з ІХС, а й має доведену судинопротекторну дію: поліпшує функцію ендотелію, знижує синтез колагену і зменшує концентрацію інгібітора активатора плазміногену 1-го типу, що надзвичайно важливо для запобігання прогресуванню атеросклерозу. За даними дослідження EUROPA, застосування периндоприлу («Престаріуму») привело до зниження сумарного ризику СС-ускладнень (смерті, ІМ, зупинки серця) на 20 %, вірогідності розвитку ІМ – на 24 %, СН – на 39 % [8, 11]. При цьому позитивні наслідки терапії спостерігалися в пацієнтів усіх вікових груп, незалежно від наявності АГ, ЦД або ІМ в анамнезі. У дослідженні PERSPECTIVE показаний позитивний вплив периндоприлу на ремоделювання КА в осіб зі стабільною ІХС. При проведенні внутрішньосудинного ультразвукового дослідження до й через три роки застосування препарату виявлене значне статистично значуще зменшення площі атеросклеротичного ураження у групі периндоприлу [15]. При використанні периндоприлу поліпшується прогноз в осіб після реваскуляризації міокарда: ризик ІМ знижується на 23 %, СС-смерті, ІМ, зупинки серця – на 17 %. Ці дані особливо актуальні сьогодні, коли все більшій кількості українських пацієнтів з ІХС проводять реваскуляризацію.

Унікальні властивості периндоприлу клінічно реалізуються у зниженні ризику не лише СС-ускладнень, а й смерті від усіх причин. За результатами спільного аналізу досліджень (ASCOT-BPLA, ADVANCE і HYVET), терапія, у межах якої використовували периндоприл, забезпечувала статистично значуще зниження загальної смертності на 13 % [5, 7, 17].

Саме тому призначення β-АБ бісопрололу й ІАПФ периндоприлу є патогенетично і клінічно виправданим для пацієнтів зі стабільною хворобою КА та супутньою АГ. За результатами нового масштабного метааналізу (11 418 хворих із досліджень EUROPA, ADVANCE, PROGRESS, 2017), комбінація β-АБ і периндоприлу порівняно з терапією β-АБ + плацебо забезпечувала зниження СС-смертності, нефатального ІМ, інсульту – на 20 %, нефатального ІМ – на 23 % і, що особливо важливо, загальної смертності – на 22 % у пацієнтів із СС-патологією незалежно від наявності АГ [12, 14].

Останнім часом актуальною проблемою залишається прихильність до терапії, особливо в па-

цієнтів з ІХС, які змушені приймати велику кількість препаратів. Як наслідок, хворі часто самостійно переривають лікування, зокрема життєво важливе. Це впливає не лише на симптоми захворювання, а й на прогноз, що пов'язано з підвищеним ризиком СС-ускладнень і смертності від усіх причин. У сучасних рекомендаціях для розв'язання цієї проблеми пропонується використовувати фіксовані комбінації різних груп препаратів в одній таблетці, що значно спрощує схему лікування та є одним із найефективніших способів підвищення прихильності.

Сьогодні на український фармацевтичний ринок вийшла перша у світі фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу під назвою «Престилол» («Серв'є», Франція) у широкому діапазоні доз – 5/5, 5/10, 10/10 мг. Особливістю лікарського засобу є інноваційна технологія: таблетка складається із двох роздільних шарів, завдяки чому компоненти не змішуються ані при виробництві, ані при зберіганні, а також не змінюють фармакокінетичних характеристик один одного. Слід зазначити, що це перша в Європі фіксована комбінація β-АБ та ІАПФ.

У лютому – червні 2018 р. Україна взяла участь у багатоцентровому відкритому обсерваційному дослідженні ПРЕСТОЛ (ПРОфіль пацієнтів з ішемічною хворобою Серця й супутньою АГ, які у складі попередньої Терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів ЧСС і АТ).

**Мета дослідження** – вивчити профіль пацієнтів з ішемічною хворобою серця і супутньою артеріальною гіпертензією, які у складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску; оцінити частоту досягнення рекомендованих рівнів частоти скорочень серця і артеріального тиску та зміну прихильності до терапії у цих хворих через 4 тижні лікування при використанні коригованих доз бісопрололу і периндоприлу у вигляді фіксованої комбінації.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 170 кардіологів поліклінік із різних регіонів України. Кожен дослідник відбирав 15 послідовних амбулаторних пацієнтів, які приходили на звичайну консультацію. Критеріями залучення були: вік понад 18 років, наявність ІХС, АТ > 140/90 мм рт. ст., ЧСС > 60 за 1 хв, прийом бісопрололу в складі антигіпертензивної терапії протягом останніх трьох і більше місяців. Критерії виключення: протипоказання до призначення препарату, вторинна АГ,

цереброваскулярні захворювання в анамнезі (ішемічний/геморагічний інсульт, транзиторна ішемічна атака впродовж < 6 місяців), ІМ за період до 6 місяців в анамнезі, ревазуляризація протягом менш ніж 3 місяців, нестабільна стенокардія, декомпенсована СН, тяжкий стеноз аортального або мітрального клапана, гіпертрофічна кардіоміопатія, декомпенсований ЦД, онкозахворювання, хірургічне втручання менш ніж за 1 місяць до дослідження, вагітність, зловживання алкоголем або наркотиками, ортостатична гіпотензія.

Дослідження складалося із двох візитів. На першому оцінювали об'єктивний статус пацієнта, заповнювали індивідуальну анкету, яка містила таку інформацію: вік, офісний систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) АТ, ЧСС, дані електрокардіографії (ЕКГ) за можливості, клінічні вияви ІХС (симптоми стенокардії: кількість нападів стенокардії на тиждень та кількість таблеток нітрогліцерину на тиждень), фактори ризику й особливості способу життя, супутні захворювання, поточну терапію та рекомендоване лікування після візиту, яке лікар вважав найкращим для хворого, ґрунтуючись на власній клінічній практиці. Також дослідники оцінювали прихильність пацієнтів до лікування за інформацією щодо поточного використання антигіпертензивної терапії за допомогою опитувальника (рис. 1), висловлювали свою думку про доцільність («Чи розглядаєте Ви доцільність призначення фіксованої комбінації бісопрололу та ІАПФ цьому пацієнтові?») та причини призначення («Якщо так, з якою метою Ви призначили фіксовану комбінацію бісопрололу й ІАПФ?») хворому фіксованої

комбінації. Всім пацієнтам на 1-му візиті видавали щоденник для фіксації показників АТ, ЧСС, симптомів стенокардії.

На 2-му візиті (через 4 тижні після залучення) у пацієнта вимірювали АТ, ЧСС, фіксували симптоми стенокардії та проводили корекцію терапії за необхідності, а також реєстрували наявність побічних реакцій.

Після закінчення дослідження оцінювали:

- профіль пацієнта з ІХС та АГ, що не досягли цільових рівнів ЧСС і АТ при лікуванні бісопрололом;
- середній рівень ЧСС, АТ, наявність симптомів ІХС;
- прихильність пацієнта з ІХС і неефективно контролюваною АГ до терапії бісопрололом;
- частку хворих, які досягли контролю ЧСС, АТ і поліпшення симптомів ІХС із рекомендованим лікуванням протягом 4 тижнів;
- середні рівні АТ і ЧСС через 4 тижні;
- прихильність пацієнтів через 4 тижні до рекомендованого лікування.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усього лікарі надали 2785 анкет пацієнтів, із них критеріям залучення відповідали 2394 (86 %). Середній вік обстежених становив 61,4 року, чоловіків було 57,1 %, жінок – 42,9 %.

У дослідження були залучені хворі з клінічними симптомами або документально підтвердженою ІХС: 751 (31,7 %) пацієнта турбував біль у грудній клітці, у 1282 (53,5 %) був документований

1. Чи забули Ви цього ранку прийняти один із Ваших медичних препаратів?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
2. Чи закінчувалися у Вас ліки після Вашої останньої консультації?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
3. Чи Ви колись приймали ліки пізніше за звичайний час?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
4. Чи забували Ви колись приймати ліки через те, що Ви не пам'ятали про них?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
5. Чи пропускали Ви прийом ліків через те, що Ви відчували, що вони більш шкідливі для Вас, ніж корисні?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>
6. Чи вважаєте Ви, що Ви приймаєте забагато ліків?	Так <input type="checkbox"/>	Ні <input type="checkbox"/>

### Результати тесту

Відсутність позитивних (так) відповідей	Висока прихильність до лікування
Одна або дві позитивні (так) відповіді	Середня прихильність до лікування
Три позитивні (так) відповіді або більше	Низька прихильність до лікування

Рис. 1. Опитувальник з визначення прихильності. За матеріалами X. Girerd, J. Fourcade, G. Brillet та співавт. (The compliance evaluation test: a validated tool for detection of nonadherence among hypertensive treated patients // J. Hypertens.– 2001.– Vol. 19.– P. 74S).



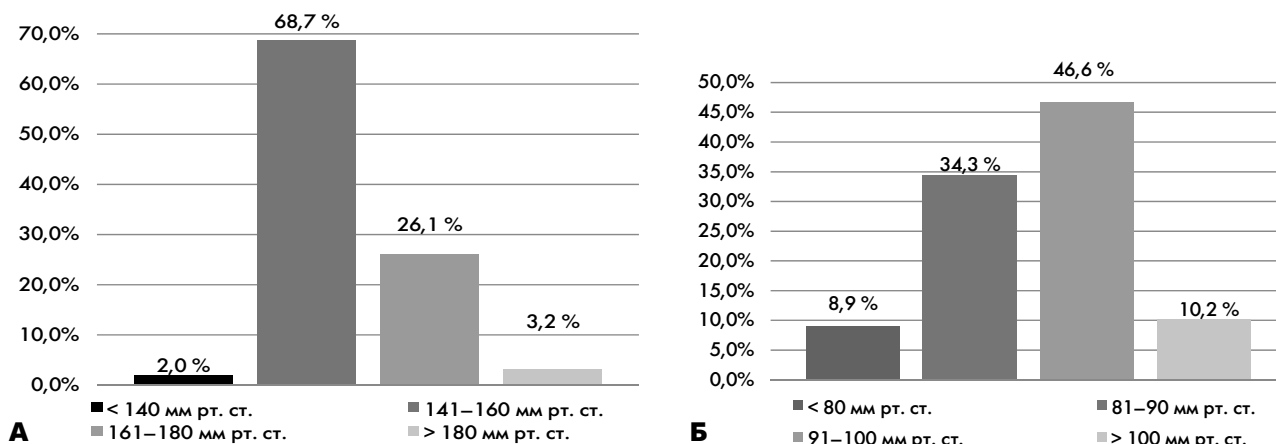


Рис. 2. Розподіл пацієнтів за рівнями САТ (А) і ДАТ (Б) на першому візиті.

ІМ в анамнезі, 735 (30,7 %) обстеженим провели коронарорентрикулографію, а 474 (19,8 %) – операцію/інтервенцію з ревазуляризації міокарда (АКШ/стентування).

З-поміж факторів ризику і коморбідних станів варто відзначити такі:

– куріння на цей час – 10,7 %, у минулому – 33,5 %, не курять 55,8 % обстежених;

– середній рівень загального холестерину – 5,6 ммоль/л у загальній групі, 5,8 і 5,5 ммоль/л у жінок та чоловіків відповідно; у пацієнтів з ІМ в анамнезі – 5,5 ммоль/л, після АКШ/стентування – 5,2 ммоль/л;

– СС-захворювання в анамнезі (у 60,2 %);

– СН (у 38,4 %);

– ЦД (у 18,7 %);

– аритмія (у 46,4 % хворих: у 77,9 % – екстрасистолія, у 22,1 % – пароксизмальні тахікардії, переважно фібриляція передсердь);

– ожиріння (у 34,9 %);

– рівень фізичної активності у 31,3 % хворих був оцінений як низький, у 55,4 % – як середній, у 13,4 % – високий.

Середній АТ на 1-му візиті за даними усіх проаналізованих анкет становив 159,3/94,6 мм рт. ст. Розподіл пацієнтів за рівнями САТ і ДАТ був таким:

САТ ≤ 140 мм рт. ст. – 49 (2 %), 141–160 мм рт. ст. – 1644 (68,7 %), 161–180 мм рт. ст. – 624 (26,1 %), понад 180 мм рт. ст. – 77 (3,2 %) обстежених;

ДАТ ≤ 80 мм рт. ст. – 213 (8,9 %), 81–90 мм рт. ст. – 822 (34,3 %), 91–100 мм рт. ст. – 1115 (46,6 %), понад 100 мм рт. ст. – 244 (10,2 %) обстежених (рис. 2).

ЧСС обстежених, підрахована об'єктивно на першому візиті, становила від 62 до 145 за 1 хв, середня – (81,6±10,1) за 1 хв. ЧСС 61–70 за 1 хв зареєстровано у 336 (14 %) хворих, 71–80 за 1 хв – у 957 (40 %), 81–90 за 1 хв – у 742 (31 %), понад 90 за 1 хв – у 359 (15 %) пацієнтів (рис. 3).

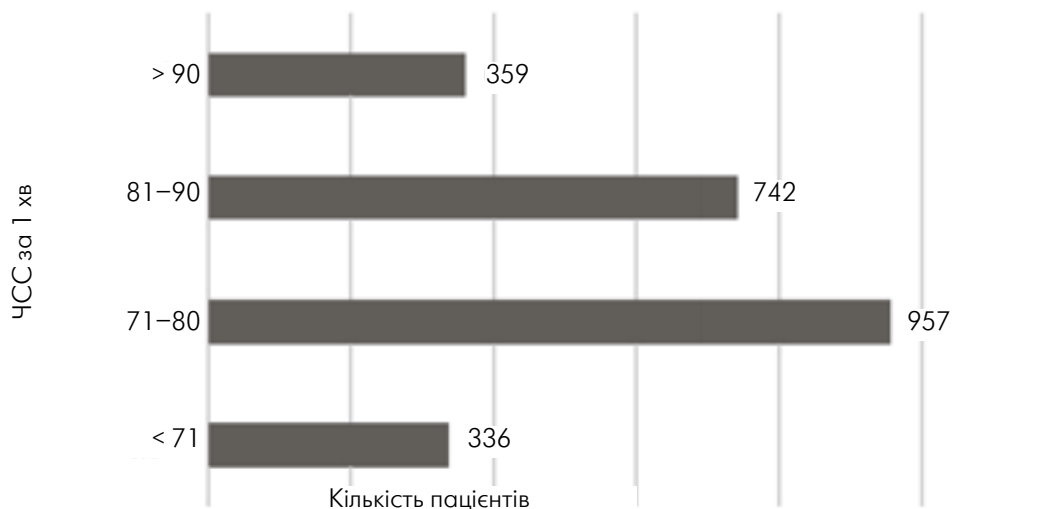


Рис. 3. Розподіл пацієнтів за вихідною ЧСС.

Таблиця 1

## Розподіл пацієнтів за рівнями ЧСС при об'єктивному огляді та за даними ЕКГ на 1-му візиті

ЧСС за 1 хв	61–70	71–80	81–90	> 90
На прийомі, %	14 %	40 %	31 %	15 %
За даними ЕКГ, %	18,2 %	40,9 %	26,8 %	14,1 %
$\Delta$ , %	+4,2 %	+0,9 %	-4,2 %	-0,9 %

Таблиця 2

## Середні рівні ЧСС і АТ, зареєстровані на 1-му візиті, залежно від кількості прийнятих препаратів

Кількість препаратів	Кількість пацієнтів	Середня ЧСС, за 1 хв	Середній САТ, мм рт. ст.
1	105 (4,4 %)	83,8	159,1
2	302 (12,6 %)	81,9	161,7
3	378 (15,8 %)	83,7	160,8
4	717 (29,9 %)	81	158,9
5	478 (20 %)	81,1	158,9
> 5	814 (34 %)	80,7	158,1

ЧСС за даними ЕКГ на 1-му візиті відрізнялася від показника, підрахованого при огляді лікаря: за результатами ЕКГ ЧСС була статистично значуще нижчою, ніж при візиті, – від 54 до 138 за 1 хв, середня –  $(80,4 \pm 10,4)$  за 1 хв порівняно з об'єктивним оглядом – від 62 до 145 за 1 хв, середня –  $(81,6 \pm 10,1)$  за 1 хв ( $p=0,05$ ). Середня різниця між ЧСС на прийомі у лікаря і ЧСС за ЕКГ – мінус 1,2 за 1 хв. Слід зазначити, що низьку ЧСС (61–70 за 1 хв) на 4,2 % частіше реєстрували за даними ЕКГ (18,2 %), ніж при підрахунку лікарем у тих самих пацієнтів (14 %). І навпаки, вищі значення ЧСС (81–90 за 1 хв) визначали за даними ЕКГ на 4,2 % рідше (26,8 %), ніж на прийомі (31 %). Таким чином, були відзначені розбіжності між об'єктивною і суб'єктивною оцінкою ЧСС на користь суб'єктивного завищення при низьких показниках ЧСС і зниження – при високих (табл. 1).

Наявність ангінального болю відзначали 74,3 % пацієнтів, із них у 78 % – стенокардію напруження, 3,3 % усіх випадків становила стенокардія спокою. Більшість хворих (55,5 %) мали ІІ ФК стенокардії за класифікацією Канадської асоціації кардіологів, 33,1 % – ІІІ ФК. Рідше спостерігали інші ФК: І ФК – у 5 %, І–ІІ ФК – у 0,9 %, ІІ–ІІІ ФК – у 2,4 %, ІІІ–ІV – у 0,3 %, ІV – у 0,3 % обстежених.

Для купірування нападів стенокардії 73,9 % пацієнтів використовували нітрогліцерин, орієнтовно по 4,8 таблетки на тиждень. Із них 23,3 % приймали менш ніж 2 таблетки на тиждень (у середньому 1,2), 36 % – 2–4 таблетки на тиждень (у серед-

ньому 2,6), 29,1 % – не менш ніж 4, але до 9 таблеток на тиждень (у середньому 5,6) і 11,2 % – не менш ніж 9 таблеток на тиждень (у середньому 17,5).

Аналіз терапії, призначеної пацієнтам до залучення в дослідження, показав, що, незалежно від кількості препаратів (від 1 до 5), цільові рівні ЧСС і АТ не були досягнуті й істотно не відрізнялися в жодній із когорт обстежених (табл. 2). Слід підкреслити, що відомості про призначене лікування були отримані в результаті опитування хворих (дані анамнезу), і об'єктивних даних щодо правильності й систематичності прийому ліків немає.

Аналіз терапії за класами препаратів, зазначеної пацієнтами в анамнезі, показав, що найчастіше призначуваними групами медикаментів (окрім  $\beta$ -АБ) були антитромбоцитарні засоби (73,5 %), ІАПФ (64,3 %), статини (59,9 %). Рідше призначали блокатори рецепторів ангіотензину ІІ (16,9 %), блокатори кальцієвих каналів (15,3 %), діуретики (14,3 %), нітрати (7,1 %), антиаритмічні засоби (1,9 %), препарати центральної дії (0,3 %), інші (14,5 %) (рис. 4).

Бісопролол використовували всі учасники дослідження, 98,7 % із них – у стандартній дозі від 1,25 до 10 мг. Найбільш призначуваною була доза 5 мг (63,8 % пацієнтів), рідше – 2,5 мг (27,5 %) і 10 мг (7,7 %). Слід зазначити, що, незалежно від дози, в жодній із груп не було досягнуто цільової ЧСС.

Згідно з анкетами, заповненими пацієнтами, оцінювання прихильності до лікування показало,

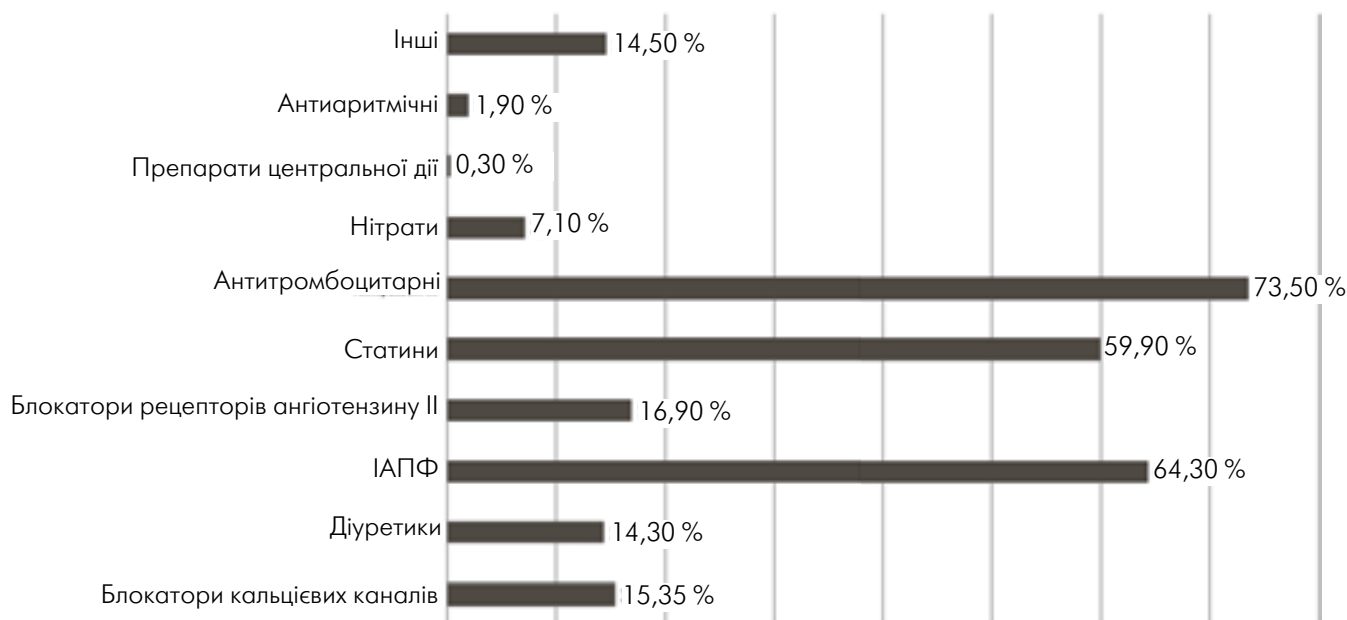


Рис. 4. Препарати, які за даними анамнезу пацієнти приймали до 1-го візиту в дослідницький центр.

що вона була низькою майже в половині – 50,2 %, помірною – у 32 %, високою – лише у 12,9 % опитаних.

На думку лікарів, які брали участь у дослідженні, основними цілями призначення комбінації бісопрололу та ІАПФ були вказані: поліпшення контролю АТ (у 94,4 % анкет) та ЧСС (93,2 %), зниження ризику СС-ускладнень (86,8 %), поліпшення прихильності до терапії (85,8 %), економічна доцільність (57,2 %).

Після закінчення 1-го візиту всім пацієнтам, залежно від вихідних ЧСС, АТ і з урахуванням раніше прийнятих доз бісопрололу та ІАПФ, призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу в різних дозах. Препарат у дозі 5/10 мг один раз на добу був рекомендований 42,9 %, 5/5 мг – 31,1 %, 10/10 мг – 23,6 % обстежених. Рідше (у 2,4 % випадків) використовували іншу дозу (1/2 стандартної таблетки 5/5 або 5/10 мг).

Ці дані відображують загальну тенденцію призначення комбінованих препаратів як більш зручних для пацієнта та як ефективної стратегії покращення прихильності до терапії. Часте призначення фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу в описаному дослідженні можна пояснити прагненням лікарів спростити схему лікування пацієнтів, а також обізнаністю лікарів щодо ефективності та доведених переваг компонентів цього препарату.

Найчастіше із фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу призначали статини – у 66,0 % випадків, антитромбоцитарні препарати – у 65,3 %, блокатори кальцієвих каналів – у 11,2 %, діуретики – у 9,9 %, нітрати – у 5,1 %, рідше – інші препарати.

Ефективність терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу оцінювали через 4 тижні після 1-го візиту. Середні рівні АТ, ЧСС на 2-му візиті статистично значуще знизилися і становили 131,3/80,5 мм рт. ст. та 64,8 за 1 хв відповідно ( $p=0,05$ ). Таким чином, абсолютне зниження САТ було 28 мм рт. ст., ДАТ – 14 мм рт. ст., ЧСС – 16,8 за 1 хв (рис. 5).

При цьому велика частка пацієнтів на тлі лікування досягла рекомендованих рівнів (рис. 6, 7): АТ  $\leq 140/90$  мм рт. ст. – 86,9 %, АТ  $< 140/90$  мм рт. ст. – 67,4 %, АТ  $\leq 130/80$  мм рт. ст. – 51,8 %, АТ  $< 130/80$  мм рт. ст. – 16,1 %; ЧСС  $\leq 70$  за 1 хв – 84,9 %, ЧСС  $< 70$  за 1 хв – 77,1 %, ЧСС  $\leq 60$  за 1 хв – 31,6 %, ЧСС  $< 60$  за 1 хв – 13,8 %.

Варто відзначити, що рівні САТ, ДАТ і ЧСС статистично значуще знизилися у всіх групах пацієнтів, незалежно від призначеної дози препарату (рис. 8).

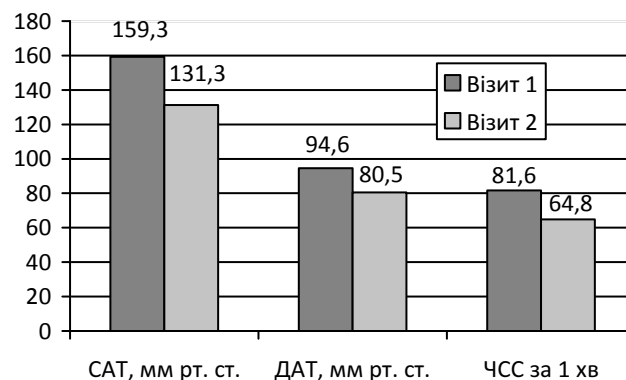


Рис. 5. Рівні АТ і ЧСС на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу та периндоприлу протягом 4 тижнів у загальній групі пацієнтів.

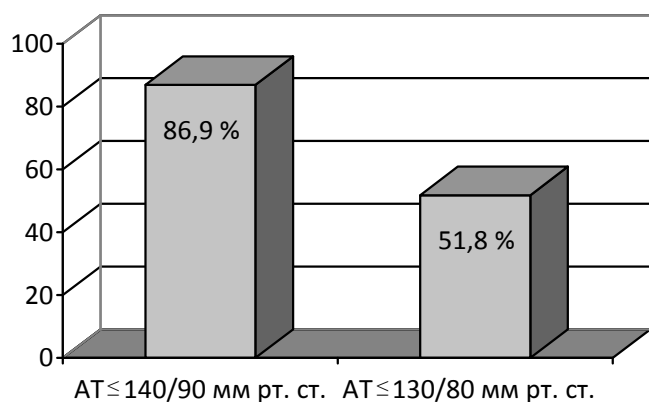


Рис. 6. Частота досягнення рекомендованих значень АТ на тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу.

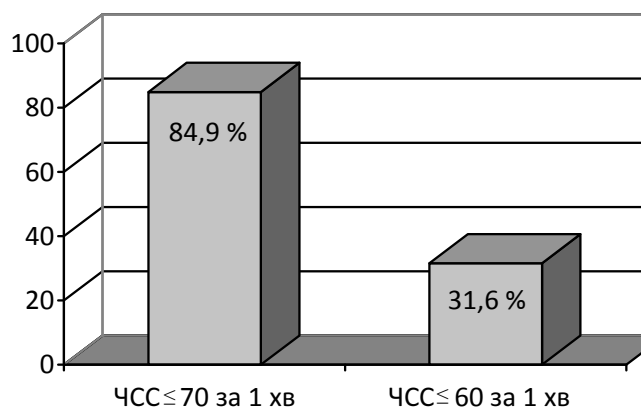


Рис. 7. Частота досягнення рекомендованих значень ЧСС на тлі терапії фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу.

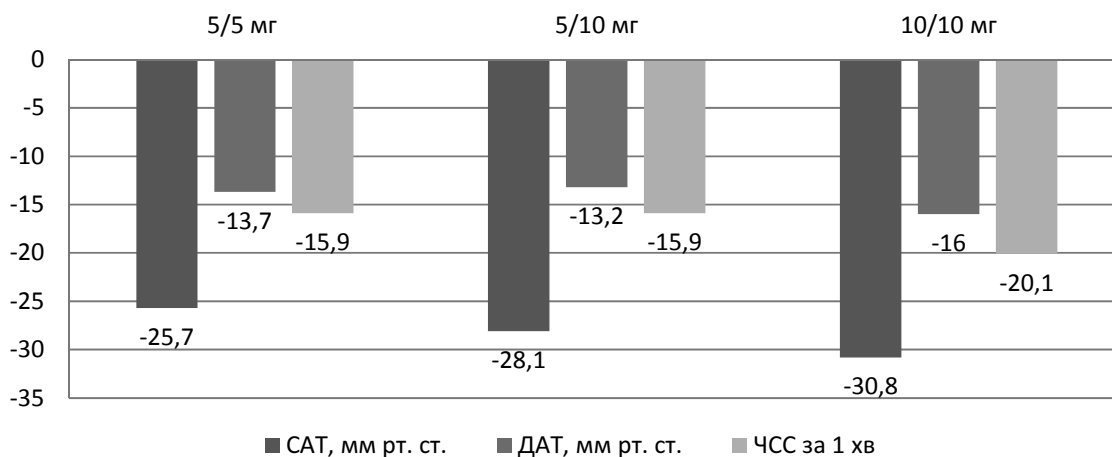


Рис. 8. Середнє зниження АТ і ЧСС залежно від дози фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу.

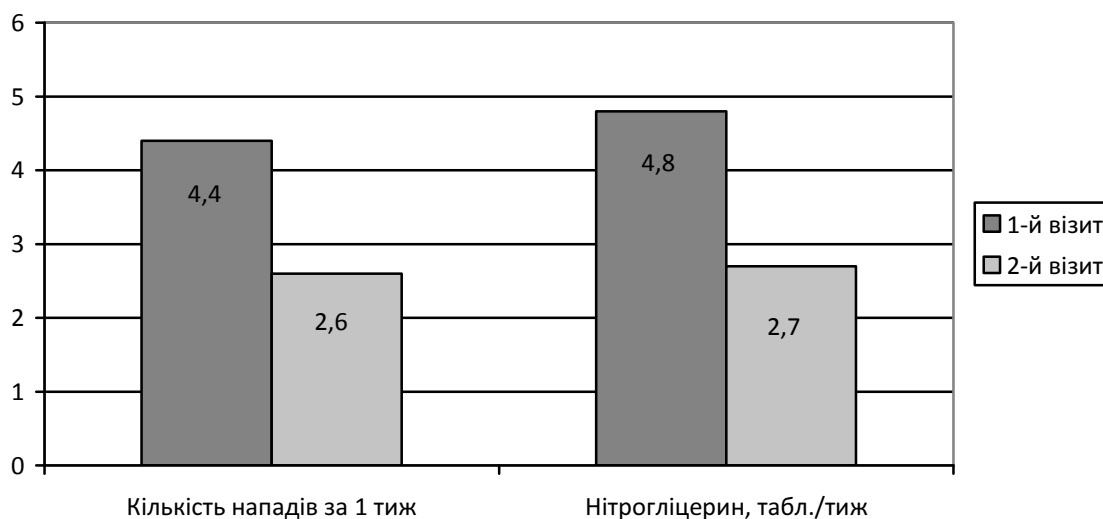


Рис. 9. Антиангінальна ефективність фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу – вплив на кількість нападів стенокардії та потребу в прийомі нітрогліцерину.

Таблиця 3

**Динаміка абсолютної кількості пацієнтів залежно від клінічного перебігу і ФК стенокардії на 1-му і 2-му візитах**

Стенокардія	1-й візит	2-й візит	$\Delta$ , n (%)
Загальна кількість пацієнтів зі стенокардією	1778	1196	-582 (-32,7 %)
Стенокардія спокою	59	30	-29 (-49,2 %)
Стенокардія напруження	1388	923	-465 (-33,5 %)
Стенокардія I ФК	8	184	+176 (+2200 %)
Стенокардія II ФК	985	758	-227 (-23,0 %)
Стенокардія III ФК	589	158	-431 (-73,0 %)
Стенокардія IV ФК	6	4	-2 (-33,3 %)

У пацієнтів на тлі прийому фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу відзначено статистично значуще зменшення кількості нападів стенокардії та потреби в прийомі нітрогліцерину ( $p=0,05$ ). Середня кількість нападів, зареєстрованих на 1-му візиті (4,4 на тиждень), через 4 тижні лікування фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу скоротилася до 2,6 на тиждень, а потреба в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки на тиждень (рис. 9).

Загальна кількість обстежених, які на 1-му візиті скаржилися на ангінозний біль, зменшилася з 74,3 до 50,0 %, 594 пацієнти відзначали стенокардію тільки на 1-му візиті, на 2-му ж зареєстровано 12 нових випадків. Стенокардія спокою турбувала 59 (3,3 %) хворих при 1-му візиті і 30 (2,5 %) – при 2-му. Порівняно з 1-м візитом після лікування відзначено поліпшення ФК стенокардії: кількість пацієнтів з III ФК – зменшилася на 73,0 %, IV ФК – на 33,3 % (табл. 3).

При зіставленні об'єктивних результатів, отриманих на 2-му візиті, статистично значущих відмінностей у результатах лікування для груп хворих, які заповнили і не заповнили щоденник, не виявлено. Тобто факт заповнення щоденника в дослідженні не вплинув на рівні досягнутих АТ і ЧСС.

За результатами 2-го візиту лікарі залишили без змін дозу бісопрололу у 86,5 %, зменшили – у 4,8 %, збільшили – у 6,8 % пацієнтів, які взяли участь у дослідженні. Дозу периндоприлу залишили незмінною у 89 %, зменшили – у 5,3 % і збільшили – у 4,1 % обстежених. У 1,9 % хворих фіксовану комбінацію бісопрололу й периндоприлу було скасовано.

Серед причин того, що дозу  $\beta$ -АБ залишили незмінною, в анкетах були названі: досягнення цільових значень ЧСС 55–65 за 1 хв за амбулаторного і домашнього контролю, максимальна доза

бісопрололу, брадикардія при холтерівському моніторингу, побоювання пацієнта стосовно зниження потенції на тлі збільшення дози  $\beta$ -АБ, використання івабрадину для корекції ЧСС, поліпшення самопочуття хворого, додавання амлодипіну, атріовентрикулярна блокада 1-го ступеня, хвилювання щодо розвитку гіпоглікемії при ЦД, погана переносність низької ЧСС.

Під час дослідження спостерігали добру переносність лікування фіксованою комбінацією бісопрололу й периндоприлу. Зафіксовано 17 побічних реакцій у 9 пацієнтів (0,4% від загальної кількості), які були пов'язані з терапією препаратом. Найчастішими були гіпотензія (0,2 %), кашель (0,2 %), брадикардія (0,08 %), діарея (0,08 %) тощо.

На 2-му візиті встановлено значне поліпшення прихильності пацієнтів до призначеної терапії: вона збільшилася у 66,5 %, не змінилася – у 27,6 % і зменшилася – у 2,9 % обстежених.

Питання прихильності до терапії сьогодні дуже актуальне. Доведено, що погана прихильність до лікування є причиною виникнення одного з десяти СС-ускладнень. Особливо ця проблема важлива для пацієнтів з ІХС, яким необхідно приймати велику кількість препаратів. У таких ситуаціях значну роль у підвищенні прихильності хворого до терапії відіграє вміння лікаря спростити схему лікування і зменшити кількість призначуваних таблеток. Згідно з останніми рекомендаціями, необхідно віддавати перевагу фіксованим комбінаціям препаратів із доведеною ефективністю, що впливають на прогноз. Таким вимогам відповідає фіксована комбінація бісопрололу і периндоприлу – «Престилол».

Очевидно, в нашому дослідженні призначення фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу хворим з ІХС та АГ є раціональним вибором, який сприяв ефективному зниженню ЧСС на 16,8

за 1 хв, АТ на 28/14 мм рт. ст., зменшенню кількості нападів стенокардії та поліпшенню прихильності до терапії.

Враховуючи накопичену доказову базу щодо діючих речовин, які входять до складу фіксованої комбінації препарату (бісопролол, периндоприл), і результатів дослідження ПРЕСТОЛ, можна з упевненістю стверджувати про ефективність використання фіксованої комбінації бісопрололу й периндоприлу в пацієнтів з ІХС та АГ, що, зокрема, перенесли ревазуляризацію міокарда та мають ІМ в анамнезі.

## ВИСНОВКИ

1. Дослідження ПРЕСТОЛ продемонструвало необхідність ефективнішого контролю артеріального тиску, частоти скорочень серця, симптомів стенокардії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця та артеріальною гіпертензією. Так, серед учасників дослідження, які на момент залучення

вже приймали лікування, середній артеріальний тиск був 159,3/94,6 мм рт. ст., середня частота скорочень серця – (81,6±10,1) за 1 хв, наявність ангінального болю відзначали 74,3 % пацієнтів.

2. Призначення фіксованої комбінації бісопрололу і периндоприлу пацієнтам, які в складі попередньої терапії приймали бісопролол, але не досягли рекомендованих рівнів частоти скорочень серця та артеріального тиску, сприяло ефективному зниженню частоти скорочень серця і артеріального тиску (частоти скорочень серця ≤ 70 за 1 хв досягли 84,9 %, артеріального тиску ≤ 140/90 мм рт. ст. – 86,9 % хворих), зменшенню кількості нападів стенокардії з 4,4 до 2,6 на тиждень і потреби в нітрогліцерині – з 4,8 до 2,7 таблетки за тиждень, поліпшенню прихильності до терапії у 66,5 % пацієнтів.

3. Лікарі амбулаторної практики призначали фіксовану комбінацію бісопрололу і периндоприлу пацієнтам з ішемічною хворобою серця та супутньою артеріальною гіпертензією в дозах: 5/10 мг – у 42,9 % хворих, 5/5 мг – у 31,1 %; 10/10 мг – у 23,6 %.

*Висловлюємо подяку всім лікарям – учасникам дослідження ПРЕСТОЛ.*

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

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, редагування тексту – М.Л.; огляд літератури, формування висновків, написання тексту – І.Г.*

## Література

1. Лутай М.І. Современные принципы медикаментозного лечения стабильной стенокардии // Здоров'я України.– 2008.– № 3.– С. 32–36
2. Лутай М.І., Пархоменко О.М., Лисенко Г.Ф. та ін. Пацієнт зі стабільною ішемічною хворобою серця в Україні та Європі: результати 5-річного реєстру CLARIFY // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 4.– С. 19–30.
3. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К., 2016.– 190 с.
4. Стабільна ішемічна хвороба серця (адапована клінічна настанова, заснована на доказах, 2016) // Артеріальна гіпертензія.– 2016.– № 2 (46).– С. 113–126.
5. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358 (18).– P. 1887–1898.
6. Bertrand M.E., Ferrari R., Remme W.J. et al. Perindopril and β-blocker for the prevention of cardiac events and mortality in stable coronary artery disease patients: A European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) subanalysis // Amer. Heart J.– 2015.– Vol. 170 (6).– P. 1092–1098.
7. Brugs J.J., Bertrand M., Remme W. et al. The Treatment Effect of an ACE-Inhibitor Based Regimen with Perindopril in Relation to Beta-Blocker use in 29,463 Patients with Vascular Disease: a Combined Analysis of Individual Data of ADVANCE, EUROPA and PROGRESS Trials // Cardiovasc. Drugs Ther.– 2017.– Vol. 31 (4).– P. 391–400.
8. Daly C.A., Fox K.M., Remme W.J. et al. EUROPA Investigators. The effect of perindopril on cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the EUROPA study: results from the PERSUADE substudy // Eur. Heart J.– 2005.– Vol. 26 (14).– P. 1369–1378.
9. 2013 ESC Guidelines on the management of stable coronary artery disease // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2949–3003.
10. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (29).– P. 2315–2381.
11. Fox K.M. EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised: double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study) // Lancet.– 2003.– Vol. 362 (9386).– P. 782–788.
12. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, MacMahon S., Chalmers J., Neal B. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet.– 2007.– Vol. 370 (9590).– P. 829–840.
13. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology: ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension: Erratum // J. Hypertens.– 2019.– Vol. 37 (2).– P. 456.
14. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack // Lancet.– 2001.– Vol. 358 (9287).– P. 1033–1041.
15. Rodriguez-Granillo G.A., Vos J., Bruining N. et al. Investigators of the EUROPA Study. Long-term effect of perindopril on coro-

- nary atherosclerosis progression (from the perindopril's prospective effect on coronary atherosclerosis by angiography and intravascular ultrasound evaluation [PERSPECTIVE] study) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 100 (2).– P. 159–163.
16. Rosendorff C., Lackland D.T., Allison M. et al. American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension // *Hypertension.*– 2015.– Vol. 65 (6).– P. 1372–1407.
17. Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial // *Lancet.*– 2005.– Vol. 366.– P. 895–906.
18. Von Arnim T. Medical treatment to reduce total ischemic burden: total ischemic burden bisoprolol study (TIBBS), a multicenter trial comparing bisoprolol and nifedipine. The TIBBS Investigators // *JACC.*– 1995.– Vol. 25 (1).– P. 231–238.

## Эффективность лечения пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и сопутствующей артериальной гипертензией: результаты многоцентрового исследования ПРЕСТОЛ

М.І. Лутай, І.П. Голикова от имени участников исследования ПРЕСТОЛ

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

**Цель работы** – изучить профиль пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) и сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), которые в составе предшествующей терапии принимали бисопролол, но не достигли рекомендованных уровней частоты сокращений сердца (ЧСС) и артериального давления (АД); оценить частоту достижения рекомендованных уровней ЧСС и АД и изменение приверженности терапии у этих пациентов через 4 недели лечения при использовании скорректированных доз бисопролола и периндоприла в виде фиксированной комбинации.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 170 кардиологов поликлиник из различных регионов Украины. Каждый исследователь отбирал 15 последовательных амбулаторных пациентов, которые приходили на обычный визит. Критерии включения: возраст старше 18 лет, наличие ИБС, АД выше 140/90 мм рт. ст., ЧСС выше 60 в 1 мин, прием бисопролола в составе антигипертензивной терапии в течение последних 3 и более месяцев. Исследование состояло из двух визитов. На каждом оценивали объективный статус пациента, заполняли индивидуальную анкету (в т. ч. офисное систолическое и диастолическое АД, ЧСС, данные ЭКГ, клинические проявления ИБС, факторы риска, особенности образа жизни, сопутствующие заболевания, текущая терапия), определяли приверженность к терапии, проводили коррекцию терапии при необходимости, фиксировали наличие побочных эффектов и нежелательных явлений.

**Результаты и обсуждение.** Всего докторами было предоставлено 2785 анкет пациентов, из них критериям включения соответствовали 2394 (86 %). Средний возраст обследованных – 61,4 года, мужчин было 57,1 %, женщин – 42,9 %. Диагноз ИБС установлен на основании: боли в грудной клетке – у 751 пациента (31,7 %), документированного инфаркта миокарда в анамнезе – у 1281 (53,5 %), коронарорентрикулографии – у 735 (30,7 %), реваскуляризации миокарда (аортокоронарное шунтирование/стентирование) – у 474 (19,8 %) обследованных. Использование в течение 4 недель фиксированной комбинации уже используемых ранее препаратов (периндоприл, бисопролол) позволяет эффективно снизить ЧСС и АД (уровней ЧСС  $\leq 70$  в 1 мин достигли 84,9 %, АД  $\leq 140/90$  мм рт. ст. – 86,9 % пациентов), уменьшить количество приступов стенокардии с 4,4 до 2,6 в неделю и потребность в нитроглицерине – с 4,8 до 2,7 таблетки в неделю, улучшить приверженность к терапии (в 66,5 % случаев).

**Выводы.** Использование фиксированной комбинации бисопролола и периндоприла у пациентов с ИБС и сопутствующей АГ, в том числе перенесших реваскуляризацию миокарда и с инфарктом миокарда в анамнезе, позволяет улучшить эффективность лечения, достичь рекомендованных уровней АД и ЧСС и повысить приверженность пациентов к терапии.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, фиксированная комбинация, бисопролол, периндоприл, эффективность лечения, приверженность к терапии.

## The effectiveness of treatment of patients with stable coronary heart disease and concomitant arterial hypertension: the results of a multicenter study PRESTOL

M.I. Lutai, I.P. Golikova, on behalf of PRESTOL study participants

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

**The aim** – to evaluate the profile of patients with coronary heart disease (CHD) and concomitant arterial hypertension (AH) who were administered bisoprolol as part of previous therapy, but did not reach normal levels of heart rate and blood pressure; to estimate the percentage of getting to recommended levels of heart rate, blood pressure and treatment adherence in patients after 4 weeks of using the fixed-dose combination of bisoprolol/perindopril with a correction of doses.

**Materials and methods.** The study involved 170 cardiologists from various regions of Ukraine. Each researcher selected 15 consecutive outpatients with coronary heart disease who came for a regular visit. Inclusion criteria: age over

18 years old, blood pressure above 140/90 mm Hg, heart rate above 60 bpm, bisoprolol as part of antihypertensive therapy in the last  $\geq 3$  months. The study included two visits. At each visit, the patient's objective status was assessed; an individual questionnaire with office systolic and diastolic blood pressure, heart rate, ECG data, clinical manifestations of CHD, risk factors, lifestyle features, concomitant diseases, current therapy was filled out. Medication adherence was also evaluated, the therapy was corrected if necessary and the presence of side effects and adverse events was registered.

**Results and discussion.** 2785 patient questionnaires were provided by doctors, 2394 (86 %) of them met the inclusion criteria. The mean age of the patients was 61.4 years, men – 57.1 %, women – 42.9 %. The diagnosis of coronary artery disease was based on: chest pain – 751 (31.7 %), a history of documented myocardial infarction – 1281 (53.5 %), coronary ventriculography (VHR) – 735 (30.7 %), revascularization (CABG/stenting) – 474 (19.8 %) patients. The use of a fixed combination of previously taken drugs (perindopril, bisoprolol) for 4 weeks allows to reduce heart rate and blood pressure effectively (heart rate  $\leq 70$  bpm reached 84.9 % of patients, blood pressure  $\leq 140/90$  mm Hg – 86.9 %), to reduce the number of angina attacks from 4.4 to 2.6 per week and the need for nitroglycerin from 4.8 to 2.7 tablets per week, to improve therapy adherence in 66.5 % of patients.

**Conclusions.** The study demonstrated that the use of the fixed combination of bisoprolol and perindopril in patients with coronary artery disease and concomitant hypertension, including those who had myocardial revascularization and myocardial infarction in anamnesis, helps to improve treatment efficacy, to achieve recommended levels of blood pressure and heart rate, to increase adherence to therapy.

**Key words:** coronary heart disease, arterial hypertension, fixed combination, bisoprolol, perindopril, treatment efficacy, treatment adherence.

### Список лікарів – учасників дослідження ПРЕСТОЛ

Андрієнко Н.Ф., Артеменко Н.Г., Артџомова Ю.М., Бабієнко-Сосонна О.А., Базелинський В.М., Бакунович Т.К., Барабаш Л.М., Бас А.П., Батанова І.В., Безсмертна Г.О., Бессмертна О.В., Беякова В.Г., Бережна Т.П., Бела Г.В., Биковська Л.Ю., Бовкунова І.О., Бонар О.О., Бондаренко О.І., Бондаренко Р.Б., Бондаренко Т.І., Брода Л.К., Бурко В.Я., Бутрак М.О., Вайда У.С., Валестані В.В., Ващилко А.С., Величко К.В., Вережнікова Г.П., Веселова Г.С., Вечірко А.Л., Вікторова О.І., Вишован М.В., Вітренко С.Г., Вітюк О.В., Возна О.М., Волкова Н.І., Габрель А.В., Гайсюк А.А., Герасимець В.О., Глуговський О.Л., Головата В.А., Гребенчук О.Л., Гребенюк О.В., Гриненко К.В., Грищенко К.М., Грищенко Л.В., Гуз Н.Л., Давиденко В.В., Давиденко Л.М., Дацун І.Г., Демкович Н.М., Дземан О.Л., Душкевич М.Т., Єпанчинцева О.А., Жало Т.В., Забіяка Л.К., Завадська Н.М., Заєць І.І., Зайченко К.Л., Залізник О.В., Заплатинський Б.С., Зленко О.М., Зодова Т.М., Зубова Л.П., Карасьова Н.Я., Карпенко Л.Д., Качула О.О., Кашуба В.Н., Кемкіна І.М., Кілівник Л.М., Кириченко А.С., Кислейко А.Ф., Ковальський О.С., Козак І.М., Козловська І.Д., Концева А.Л., Коровіна В.П., Коростиль Л.В., Крамаренко В.В., Кривякіна В.Т., Кузькін А.В., Кулинич С.Є., Кулікова І.О., Купріянова Л.В., Курило О.Д., Кутувий В.І., Кушнір Л.В., Лавренчук Т.О., Лаца О.П., Лещук О.Б., Лисюк Т.Ф., Литвиненко О.А., Литовченко Г.М., Ліфантьєва Н.О., Лузан І.І., Лук'янченко Т.О., Лушпа О.А., Магдаліц Т.І., Магдебуря Л.П., Макаренко Л.Я., Макаренко О.Г., Малихіна І.Ю., Мандзюк Р.А., Маслово Л.Г., Медведик С.М., Мец В.А., Мілютенко Л.В., Мірошник Т.Д., Мірошніченко Н.В., Михайлів Н.Д., Михальцова О.Ю., Мінаєва С.О., Мірошніченко Г.О., Молотягіна С.П., Мороз І.Ф., Москаленко О.В., Мошко Л.В., Муравська А.В., Навка О.Є., Надєїна Н.В., Надорак О.П., Назаренко С.В., Назарова І.Л., Насвіт Р.А., Находнова М.М., Несмеянов О.М., Ніколаєнко Л.А., Овсяннік І.В., Овчінікова Н.М., Оніщук О.І., Оніщенко О.В., Онуцька Л.П., Осадча О.А., Осядла Е.С., Павленко Н.А., Палій О.Б., Панасюк М.В., Пасічник Г.М., Перевертнюк Н.М., Перепелюк М.М., Пешко І.П., Платонова С.В., Погребняк Л.О., Подоляк С.А., Поліщук І.В., Польщикова А.Т., Пономарьова О.В., Руденко Л.Г., Рудь В.М., Самойленко Т.Е., Самура С.А., Сахно В.В., Скуртов А.М., Спіріна О.І., Старова Л.М., Степаненко О.С., Столярова Н.М., Титаренко В.О., Тищенко О.В., Тігай Т.Л., Тімен А.В., Ткаленко О.М., Ткаченко Л.О., Трофімова О.Г., Удод Л.К., Українець О.П., Федчук У.Я., Фенчин Х.О., Філатова С.М., Халавка Г.І., Химиця Л.Г., Химко Н.Р., Ходин В.М., Хотченкова І.І., Ціва Т.А., Цимбалюк І.Л., Черемісіна І.А., Черкас О.Е., Чечко С.В., Чурілов К.С., Шаніна С.І., Шаркаді Ж.Ю., Шептицька І.А., Шкуренко Т.В., Шкутенко Ю.Є., Шльонський Б.А., Шняк І.Ю., Шпак К.О., Юрченко Н.Е., Яржемська І.Л., Ярова О.Д.



УДК 616.127-005.8-036.11-053-072

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.3139>

## Особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

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

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

**Мета роботи** – виявити особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

**Матеріали і методи.** Проаналізовано дані 835 хворих, які були госпіталізовані у відділення в період із січня 2000 р. до грудня 2015 р. з діагнозом гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST. Залежно від віку хворих розподілили на дві групи: 1-ша група (n=189) – пацієнти віком менше 45 років, 2-га група (n=646) – пацієнти віком 45 років і старші.

**Результати та обговорення.** У хворих молодого віку рівні гемоглобіну та тромбоцитів були значно вищими протягом усього періоду спостереження. Вихідні показники АЛТ та АСТ у хворих молодого віку були статистично значуще вищими у 1-шу добу ( $p<0,001$  та  $p<0,01$  відповідно) та не відрізнялися в подальшому. Рівні глюкози у хворих віком менше 45 років у 1-шу добу були статистично значуще нижчі, ніж у хворих старшої групи ( $p<0,05$ ). Рівень фібриногену у хворих віком менше 45 років був вищим ( $p=0,048$ ). Рівні загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у хворих 1-ї групи були статистично значуще нижчими як у 1-шу добу ( $p<0,05$ ), так і на 7-му добу ( $p<0,001$ ). Вихідні рівні холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності та тригліцеридів були вищими у хворих молодого віку ( $p<0,05$ ). Незважаючи на нижчі значення ХС ЛПНЩ ( $3,47\pm 0,12$ ) та ( $3,83\pm 0,08$ ) ммоль/л;  $p<0,05$ ), вірогідну сімейну гіперхолестеринемію статистично значуще частіше реєстрували в групі хворих віком менше 45 років (відповідно у 7,34 та 1,32 %;  $p<0,05$ ).

**Висновки.** Найбільш значущими чинниками ризику розвитку інфаркту міокарда в молодому віці є дисліпідемія і підвищення рівня тригліцеридів навіть у разі відсутності гіперхолестеринемії. У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда в молодому віці, статистично значуще частіше відзначали вірогідну сімейну гіперхолестеринемію. Розвиток інфаркту міокарда в молодому віці частіше супроводжується підвищенням рівнів фібриногену, гемоглобіну та тромбоцитів, що може мати протромбогенний ефект.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, сімейна гіперхолестеринемія, дисліпідемія, молодий вік, фактори ризику, маркери запалення.

Незважаючи на широке використання реперфузії міокарда у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) з елевацією сегмента ST, ризик виникнення смерті у цих хворих залишається високим. Показники летальності пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST у національних європейських реєстрах варіюють у межах 4–12 %

[13]. Відомо, що ризик смерті при ГКС залежить від віку пацієнтів – зі збільшенням віку зростає. Дані щодо перебігу захворювання у хворих молодого віку обмежені.

У літературі спостерігаємо розбіжності щодо визначення поняття «молодий вік» для передчасного розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) та

Білий Дмитро Олександрович, лікар-кардіолог  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: [dmbeliy@gmail.com](mailto:dmbeliy@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 5 лютого 2019 р.

гострого інфаркту міокарда (ГІМ) – у деяких роботах пацієнтів з ГІМ відносять до «молодих» у віці  $\leq 40$  [22] або  $\leq 50$  років [2]. Але в більшості праць для визначення цього поняття використовують граничний вік 45 років [4].

Частота виявлення ГІМ серед пацієнтів віком 45 років і менше у більшості досліджень становить 2–10 % [4] від усіх хворих з цією патологією, у хворих віком до  $< 35$  років – 0,7–2 % [17] та у хворих віком  $< 30$  років – 0,4 % [16]. Незважаючи на те, що пацієнти віком  $\leq 45$  років становлять невелику частку всіх пацієнтів з ГІМ з елевацією сегмента ST, «молоді» хворі привертають особливу увагу дослідників з огляду на високу соціальну значущість цієї вікової категорії.

**Мета роботи** – виявити особливості лабораторно-діагностичних показників у хворих різних вікових груп з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

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

Діагноз ГКС з елевацією сегмента ST та в подальшому ГІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних і лабораторних критеріїв, за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Асоціації кардіологів України [1, 18]. Клініко-анамнестичну характеристику хворих представлено в *табл. 1*.

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

Для визначення показників ліпідного спектра крові (загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ)), глюкози, АЛТ, АСТ, електролітів, сечової кислоти, загального білірубину, креатиніну в сироватці крові

Таблиця 1  
**Клініко-анамнестична характеристика хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (n=835)**

Показник	Значення показника
Вік, роки	54,4±11,9
Чоловіча стать	732 (87,7 %)
Артеріальна гіпертензія	467 (55,9 %)
Цукровий діабет	92 (11,0 %)
Куріння	419 (50,2 %)
Сімейний анамнез передчасного розвитку ІХС	181 (21,7 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	114 (13,7 %)
Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі	27 (3,2 %)
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	43 (5,1 %)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,9±4,3
Індекс маси тіла більше 30 кг/м <sup>2</sup>	234 (28,0 %)
Передня локалізація ГІМ	448 (53,7 %)
Задня локалізація ГІМ	440 (52,7 %)
Поширення ГІМ на бічну стінку	446 (53,4 %)
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год	5,7±9,8

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ .

використовували автоматичний біохімічний аналізатор «А-25». Для вивчення показників системного запалення в госпітальний період ГІМ визначали в плазмі крові рівні С-реактивного білка (С-РБ), фібриногену. Загальноклінічні дослідження, вимірювання рівня С-РБ проводили у відділі біохімії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України.

Діагноз сімейної гіперхолестеринемії (СГХС) традиційно базувався на клінічних голландських діагностичних критеріях (The Dutch Lipid Clinic Network Score, DLCNS). Згідно з критеріями у хворих, які мали  $< 3$  балів, СГХС була «малоймовірна», у разі 3–5 балів виставляли діагноз «можлива» СГХС, 6–8 балів – «вірогідна» СГХС та  $> 8$  балів – «встановлена» [7].

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2010 та про-

грами SPSS Statistic 20 (IBM, версія 20.0) з використанням t-критерію Стьюдента та U-критерію Манна – Уїтні, точного тесту Фішера. Дані представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – середня величина, а  $m$  – середня похибка середньої величини. Критерієм значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі отримували стандартну терапію, яка відповідає рекомендаціям і передбачала дезагреганти (ацетилсаліцилову кислоту та/або блокатори P2Y<sub>12</sub>-рецепторів), антикоагулянтні препарати, β-адреноблокатори та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА II) першого типу. Блокатори альдостерону призначали переважно хворим з інфарктом міокарда передньої локалізації за наявності ознак серцевої недостатності або зниженої фракції викиду лівого шлуночка, або наявності супутнього цукрового діабету. Нітрати, діуретики та антиаритмічні препарати призначали за наявності додаткових показань (табл. 2).

З огляду на те, що набір хворих проводили у 2000–2015 рр., блокатори P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів застосовували лише в частини хворих (513 (61,4 %) осіб), також тільки 563 (67,4 %) пацієнти отримували статини, які входять до переліку обов'язкових призначень на сьогодні.

У подальшому всіх хворих розділили на дві групи залежно від віку: 1-ша група – хворі віком менше 45 років, 2-га група – хворі віком понад 45 років. Основну характеристику груп пацієнтів з ГІМ залежно від віку представлено в табл. 3.

За результатами загального аналізу крові у хворих 1-ї групи встановлено значно вищий рівень гемоглобіну, ніж у хворих 2-ї групи, як у 1-шу добу ( $p < 0,001$ ), так і на 7-му добу ( $p < 0,001$ ).

Гемоглобін, як основний носій кисню, відіграє важливу роль у підтриманні метаболічних потреб тканин. Крім того, він відображає здатність кісткового мозку до гемопоезу і, певною мірою, здатен відображати біологічний вік людини. Є багато відомостей стосовно перебігу та віддалених спостережень у хворих із ГІМ та низьким рівнем гемоглобіну (при анемії), але даних про хворих з високою концентрацією гемоглобіну ( $> 150$  г/л) бракує. Так, Q.Z. Feng та співавтори показали, що як анемія, так і вищий за норму гемоглобін можуть бути пов'язані з несприятливими клінічними подіями, такими як кардіогенний шок, серцева недостатність, післяінфарктна стенокардія, кардіальна смерть, протягом 30 днів віддаленого спостереження [10].

Таблиця 2

### Лікування хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST

Показник	Значення показника
Тромболітична терапія	316 (37,8 %)
Фармакоінвазивна стратегія	15 (1,8 %)
Первинна ПТКА	242 (29,0 %)
Без ревазуляризації протягом 1-ї доби	262 (31,4 %)
Нефракціонований гепарин	469 (56,2 %)
Низькомолекулярний гепарин	550 (65,9 %)
Фондапаринукс	95 (11,4 %)
Ацетилсаліцилова кислота	761 (91,1 %)
Блокатори P2Y <sub>12</sub> -рецепторів	513 (61,4 %)
Нітрати внутрішньовенно	528 (63,2 %)
Нітрати <i>per os</i>	418 (50,1 %)
Бета-адреноблокатори	812 (97,2 %)
ІАПФ/БРА II	725 (86,8 %)
Статини	563 (67,4 %)
Антагоністи альдостерону	217 (26,0 %)

ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангиопластика.

За рівнем лейкоцитів у загальному аналізі крові пацієнти 1-ї і 2-ї груп статистично значуще не відрізнялися. Проте у хворих 1-ї групи протягом усього періоду лікування у стаціонарі реєстрували статистично значуще меншу ШОЕ. Частково це можна пояснити меншою кількістю жінок (які зазвичай мають вищі показники ШОЕ) серед молодих пацієнтів. У хворих молодого віку, на відміну від хворих віком понад 45 років, реєстрували статистично значуще вищі рівні тромбоцитів крові як у 1-шу добу ( $p < 0,05$ ), так і на 7-му добу ( $p < 0,001$ ; табл. 4). Це свідчить про кращі гемопоетичні спроможності кісткового мозку в молодих хворих.

Підвищення кількості тромбоцитів може сприяти підвищенню протромботичної тенденції ушкодженої атеросклеротичної бляшки та підвищеному ризику утворення інтракоронарного тромбу у випадках ГІМ [9]. За даними літератури, вищий рівень тромбоцитів пов'язаний з більшою частотою несприятливих клінічних результатів при ГКС з елевацією сегмента ST, наприклад, серцева недостатність, аритмія, повторний інфаркт

Таблиця 3

**Клініко-анамнестична характеристика хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST**

Показник	1-ша група (n=189)	2-га група (n=646)	p
Вік, роки	37,8±6,5	59,3±8,1	<0,0001
Чоловіча стать	184 (97,4 %)	548 (84,8 %)	<0,0001
Артеріальна гіпертензія	79 (41,8 %)	388 (60,1 %)	<0,0001
Цукровий діабет	8 (4,2 %)	84 (13,0 %)	<0,0001
Куріння	120 (63,5 %)	299 (46,3 %)	<0,0001
Сімейний анамнез передчасного розвитку ІХС	56 (29,6 %)	125 (19,3 %)	0,0029
Післяінфарктний кардіосклероз	15 (7,9 %)	99 (15,3 %)	0,0092
ГПМК в анамнезі	0	27 (4,2 %)	0,0042
Хронічна серцева недостатність в анамнезі	3 (1,6 %)	40 (6,2 %)	0,0117
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,7±4,6	27,8±4,2	0,0212
Індекс маси тіла більше 30 кг/м <sup>2</sup>	63 (33,3 %)	171 (26,5 %)	0,0528
Передня локалізація ГІМ	113 (59,8 %)	335 (51,9 %)	0,045
Задня локалізація ГІМ	95 (50,3 %)	345 (53,4 %)	0,447
Поширення ГІМ на бічну стінку	109 (57,7 %)	338 (52,3 %)	0,195
Час від розвитку симптомів до госпіталізації, год	9,7±7,6	4,5±5,3	<0,0001
Первинна ПТКА	54 (28,6 %)	188 (29,1 %)	0,888
Тромболітична терапія	63 (33,3 %)	253 (39,2 %)	0,146
Фармакоінвазивна стратегія	4 (2,1 %)	11 (1,7 %)	0,685
Без реваскуляризації протягом 1-ї доби	68 (36,0 %)	194 (30,0 %)	0,218
ГІМ без зубця Q	24 (12,7 %)	25 (3,9 %)	<0,001
ГІМ із зубцем Q	165 (87,3 %)	621 (96,1 %)	<0,001

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ . ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

міокарда і смерть [15]. Існує негативна кореляція між кількістю тромбоцитів та віком пацієнтів з ІХС [21], але дані для пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST залежно від віку обмежені.

При порівнянні даних біохімічних аналізів крові не було статистично значущої різниці показників електролітів крові (калію, натрію), показника пуринового обміну (сечової кислоти), загальноного білірубину.

Відзначено статистично значущу різницю між групами за рівнем креатиніну в 1-шу добу ( $p < 0,01$ ) та на 7-му добу ( $p < 0,05$ ). Враховуючи, що з метою оцінки функції нирок креатинін крові та вік хворого інтегруються у формули для розрахунку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та кліренсу креатиніну (КК), різниця між хворими молодого

віку та старшої вікової групи стає ще більш значущою. Так, КК (за формулою Кокрофта – Голта) у 1-шу добу у хворих 1-ї групи становив ( $92,69 \pm 1,21$ ) проти ( $78,3 \pm 0,87$ ) мл/хв у хворих 2-ї групи ( $p < 0,001$ ). ШКФ (за формулою СКД-ЕРІ) у молодих хворих становила ( $93,36 \pm 1,25$ ) проти ( $77,53 \pm 0,88$ ) мл/(хв · 1,73 м<sup>2</sup>) у хворих старшого віку ( $p < 0,001$ ).

Виявлені розбіжності можуть бути обумовлені меншою частотою супутньої патології, яка впливає на розвиток нефропатії (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, серцева недостатність тощо), у хворих молодого віку. Краща функція нирок у пацієнтів віком менше 45 років може бути пов'язана зі сприятливішим госпітальним перебігом хвороби, а також кращим прогнозом ГІМ.

Таблиця 4

**Показники загального аналізу крові у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (M±m)**

Показник	1-ша група (n=189)	2-га група (n=646)	P
Гемоглобін, г/л			
1-ша доба	145,60±0,93	138,90±0,52	<0,001
7-ма доба	141,05±1,09	133,40±0,73	<0,001
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л			
1-ша доба	10,58±0,24	10,08±0,13	0,09
7-ма доба	8,18±0,19	7,82±0,10	0,10
ШОЕ, мм/год			
1-ша доба	7,48±0,33	9,17±0,27	<0,01
7-ма доба	12,63±0,61	17,01±0,50	<0,01
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л			
1-ша доба	249,5±6,2	232,0±4,0	<0,05
7-ма доба	272,20±6,61	246,80±4,07	<0,001

Таблиця 5

**Показники біохімічного аналізу крові у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST (M±m)**

Показник	1-ша група (n=189)	2-га група (n=646)	P
K <sup>+</sup> , ммоль/л			
1-ша доба	4,47±0,03	4,44±0,02	0,21
7-ма доба	4,45±0,02	4,45±0,02	0,83
Na <sup>+</sup> , ммоль/л			
1-ша доба	143,10±0,25	143,05±0,14	0,84
7-ма доба	142,95±0,24	142,54±0,15	0,14
Креатинін, ммоль/л			
1-ша доба	90,07±1,40	95,59±1,06	<0,01
7-ма доба	89,58±1,24	95,51±1,14	<0,05
Сечова кислота, ммоль/л			
1-ша доба	332,92±14,14	303,46±9,76	0,09
7-ма доба	349,06±20,38	336,39±13,70	0,61
Загальний білірубін, ммоль/л			
1-ша доба	14,08±0,39	14,30±0,33	0,72
7-ма доба	11,80±0,30	12,65±0,32	0,15
АЛТ, Од/л			
1-ша доба	71,48±7,89	47,34±2,56	<0,001
7-ма доба	67,72±5,33	59,53±2,85	0,51
АСТ, Од/л			
1-ша доба	79,17±8,45	60,19±3,26	<0,01
7-ма доба	48,79±3,61	43,13±1,48	0,22
Глюкоза, ммоль/л			
1-ша доба	7,33±0,19	7,81±0,11	<0,05
7-ма доба	5,74±0,10	5,93±0,08	0,67

Таблиця 6

**Маркери запалення у 1-шу добу гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST (M±m)**

Показник	1-ша група (n=189)	2-га група (n=646)	p
C-РБ, ммоль/л	18,48±2,07	22,33±1,15	0,12
Фібриноген, г/л	3,16±0,77	2,93±0,85	0,048
Лейкоцити, ·10 <sup>9</sup> /л	10,58±0,24	10,08±0,13	0,09

Рівні аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспаратанамінотрансферази (АСТ) у хворих молодого віку були статистично значуще вищими в 1-шу добу ( $p < 0,001$  та  $p < 0,01$  відповідно). При подальшому дослідженні рівні АЛТ та АСТ у динаміці між групами статистично значуще не відрізнялися (табл. 5).

Рівні глюкози у хворих 1-ї групи були статистично значуще нижчими, ніж у пацієнтів 2-ї групи, в 1-шу добу ( $p < 0,05$ ) та не відрізнялися на 7-му добу ( $p > 0,67$ ).

Відомо, що цукровий діабет – це важливий чинник ризику коронарних захворювань. Проте пацієнти з ГІМ часто мають підвищений вміст цукру крові, схильні до порушення толерантності до глюкози та резистентності до інсуліну [19].

У роботі E. Corrada та співавторів доведено, що наявність стресової гіперглікемії у пацієнтів із ГІМ без цукрового діабету, є незалежним маркером розвитку небажаних наслідків ГІМ протягом 6 міс, таких як смерть від серцево-судинних причин, рецидив або повторний інфаркт міокарда, післяінфарктна стенокардія, серцева недостатність, особливо в поєднанні з активацією системного запалення та підвищеним рівнем креатиніну [8]. Інші дослідження показали, що в пацієнтів «молодого» віку з ГКС з елевацією сегмента ST спостерігали значно вищий рівень цукру в крові натще (6,39 проти 5,25 ммоль/л;  $p < 0,001$ ) [23], на відміну від отриманих нами даних.

Рівні таких маркерів запалення, як C-РБ та лейкоцити, статистично значуще між групами не відрізнялися, рівень фібриногену у хворих 1-ї групи був статистично вищий, ніж у хворих 2-ї групи ( $p < 0,05$ ; табл. 6).

Фібриноген є важливим фактором гемокоагуляції, який, з одного боку, підвищує в'язкість крові та є безпосереднім учасником каскаду зсідання, з другого – бере активну участь в активації тромбоцитів та утворенні білого тромбу на ініціальних етапах атеротромбозу. Його підвищення також пов'язують з пошкодженням ендотелію судинної стінки, склерозуванням та кальцифікацією коронарних артерій [5]. У низці досліджень рівень фібриногену асоціювався з прогнозом захворювання та частотою серцево-судинних ускладнень,

зокрема серцево-судинної смерті [23]. У дослідженні E. Tatli та співавторів у молодих пацієнтів з ГІМ рівень фібриногену корелював зі ступенем ураження коронарних артерій [20]. У дослідженні W. Yunyun рівень фібриногену в пацієнтів з ГІМ молодого віку був значно вищий, ніж у групі контролю (без серцево-судинної патології), але значно нижчий, ніж у пацієнтів з ГІМ віком понад 45 років [23].

У хворих молодого віку рівень ЗХС був статистично значуще нижчий, ніж у хворих старшого віку, як у 1-шу добу ( $p < 0,05$ ), так і на 7-му добу ( $p < 0,001$ ). Також зареєстровано статистично значущі відмінності за рівнем ХС ЛПНЩ – значно нижчі рівні в пацієнтів 1-ї групи протягом усього часу перебування в стаціонарі.

Вміст ХС ЛПВЩ у 1-шу добу статистично значуще не відрізнявся, але був значно вищим у пацієнтів старшого віку, ніж у молодих хворих.

Гіпертригліцеридемія, згідно з дослідженням, проведеним раніше, була поширенішою у пацієнтів із ГКС з елевацією сегмента ST віком менше 35 років [14]. Ми отримали подібні результати: рівні ТГ на початку лікування були вищими у хворих 1-ї групи, ніж 2-ї групи, але статистично значуще не відрізнялися на 7-му добу лікування (табл. 7).

За даними літератури, гіперліпідемія, що є традиційним чинником ризику ІХС у всіх вікових групах, має суттєве значення також для розвитку ГІМ у молодому віці [42]. Утім цей зв'язок не є таким очевидним. Присутність гіперліпідемії виявляється в більш ніж половини «молодих» пацієнтів з ГІМ [11], але існує певна розбіжність щодо даних різних авторів. Деякі дослідження показують аналогічну або нижчу поширеність гіперліпідемії в молодих хворих порівняно з пацієнтами похилого віку [12], в той час як інші повідомляють про більшу поширеність [6]. Молоді хворі з ГІМ також мають вищий ендогенний синтез ХС і мають вищі рівні ХС не-ЛПВЩ [11]. У недавньому дослідженні виявлено, що з ліпідних чинників ризику з передчасним розвитком інфаркту міокарда найбільш значуще асоціюється рівень ХС не-ЛПВЩ (відношення шансів 5,02 (95 % довірчий інтервал 2,75–9,15)) порівняно з контрольною групою з урахуванням віку, статі та інших традиційних серцево-судинних чинників ризику

Таблиця 7

Показники ліпідного спектра у хворих із ГКС з елевацією сегмента ST у динаміці перших 7 діб спостереження (M±m)

Показник	1-ша група (n=189)	2-га група (n=646)	p
ЗХС, ммоль/л			
1-ша доба	5,56±0,11	5,83±0,06	<0,05
7-ма доба	4,39±0,09	4,87±0,06	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л			
1-ша доба	1,20±0,02	1,22±0,02	0,44
7-ма доба	1,11±0,02	1,21±0,02	<0,01
ХС ЛПНЩ, ммоль/л			
1-ша доба	3,47±0,12	3,80±0,08	<0,05
7-ма доба	2,37±0,10	2,75±0,08	<0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л			
1-ша доба	0,91±0,07	0,73±0,03	<0,05
7-ма доба	0,84±0,06	0,74±0,03	0,11
ТГ, ммоль/л			
1-ша доба	1,93±0,11	1,69±0,06	<0,05
7-ма доба	1,83±0,10	1,78±0,06	0,67

Таблиця 8

Характеристика хворих у підгрупах, виділених залежно від голландських діагностичних критеріїв сімейної гіперхолестеринемії (DLCNS)

Показник	Підгрупа 1А (n=109)	Підгрупа 2А (n=226)
Вік, роки	39,0±0,51	59,9±0,53***
ЗХС, ммоль/л	5,55±0,13	5,79±0,09
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,47±0,12	3,83±0,08**
Підозра на СГХС	34 (31,2 %)	62 (27,42 %)
Вірогідна СГХС	8 (7,34 %)	3 (1,32 %)*
Можлива СГХС	26 (23,8 %)	59 (26,1 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді M±m. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у пацієнтів підгрупи 1А: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

[11]. Наші дані у хворих молодого віку свідчать про збільшення, порівняно з хворими старшої групи, у 1-шу добу захворювання вмісту ХС ЛПДНЩ та ТГ. Це може відображати наявність у цих хворих гіперліпідемії та дисліпідемії.

Для виявлення хворих із СГХС відібрано пацієнтів, які мали підвищені вихідні значення ліпідограми: 109 хворих з 1-ї групи (1А) та 226 хворих з 2-ї групи (2А). Хворі підгрупи 1А мали нижчі показники ХС ЛПНЩ, ніж пацієнти підгрупи 2А (p<0,01), хоча й не відрізнялися за рівнем ЗХС (табл. 8).

При застосуванні голландських діагностичних критеріїв (DLCNS) у підгрупі 1А виявлено 23,8 % хворих з діагнозом можлива СГХС, у підгрупі 2А – 26,1 %. Діагноз вірогідна СГХС статистично значуще частіше реєстрували в молодих хворих (7,34 проти 1,32 %; p<0,05).

У дослідженні F. Wiesbauer та співавторів серед хворих з ГІМ молодого віку сімейну комбіновану гіперліпідемію відзначено у 38 % хворих [22]. У дослідженні EUROASPIRE IV можливу СГХС реєстрували у 8,3 %, вірогідну СГХС – у 1,1 % пацієнтів з ІХС, які в більшості перенесли ГІМ [3]. D. Nanchen та співавтори повідомили про виявлення можливої СГХС у 1,6 % пацієнтів з ГКС [14]. Ймовірно, такі хворі потребують активнішої ліпідознижувальної терапії та чіткого контролю за її проведенням.

## ВИСНОВКИ

1. Найбільш значущими чинниками ризику розвитку інфаркту в молодому віці є дисліпідемія і підвищення рівня тригліцеридів навіть за відсутності гіперхолестеринемії.

2. У пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда в молодому віці, статистично значуще частіше відзначали вірогідну сімейну гіперхолестеринемію.

3. Розвиток інфаркту міокарда в молодому віці частіше супроводжується підвищенням рівнів фібриногену, гемоглобіну та тромбоцитів, що може мати протромбогенний ефект.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
2. Awad-Elkarim A.A., Bagger J.P., Albers C.J. et al. A prospective study of long term prognosis in young myocardial infarction survivors: the prognostic value of angiography and exercise testing // Heart.– 2003.– Vol. 89.– P. 843–847.
3. Backer G.D., Besseling J., Chapman J. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in coronary patients: An analysis of EUROASPIRE IV, a study of the European Society of Cardiology // Atherosclerosis.– 2015.– Vol. 241 (1).– P. 169–175.
4. Bajaj S., Shamoon F., Gupta N. et al. Acute ST-segment elevation myocardial infarction in young adults: who is at risk? // Coron. Artery Dis.– 2011.– Vol. 22 (4).– P. 238–244.
5. Bielak L.F., Klee G.G., Sheedy P.F. et al. Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.– 2000.– Vol. 20 (9).– P. 2167–2171.
6. Chan M.Y., Woo K.S., Wong H.B. et al. Antecedent risk factors and their control in young patients with a first myocardial infarction // Singapore Med. J.– 2006.– Vol. 47.– P. 27–30.
7. Civeira F., Pocovi M., Alegria E. et al. Guidelines for the diagnosis and management of heterozygous familial hypercholesterolemia // Atherosclerosis.– 2004.– Vol. 173 (1).– P. 55–68.
8. Corrada E., Cappelleri A., Belli G. et al. Admission glycemia and markers of inflammation are independent outcome predictors in primary PCI in non-diabetic patients // Minerva Cardioangiol.– 2008.– Vol. 56 (5).– P. 445–452.
9. Davies M.J., Thomas A.C. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death // N. Engl. J. Med.– 1984.– Vol. 310.– P. 1137–1140.
10. Feng Q.Z., Zhao Y.S., Li Y.F. Effect of haemoglobin concentration on the clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction and the factors related to haemoglobin // BMC Res. Notes.– 2011.– Vol. 4 (142).– P. 1.
11. Goliash G., Oravec S., Blessberger H. et al. Relative importance of different lipid risk factors for the development of myocardial infarction at a very young age ( $\leq 40$  years of age) // Eur. J. Clin. Invest.– 2012.– Vol. 42.– P. 631–636.
12. Hosseini SK., Soleimani A., Karimi AA. et al. Clinical features, management and in-hospital outcome of ST elevation myocardial infarction (STEMI) in young adults under 40 years of age // Monaldi Arch. Chest. Dis.– 2009.– Vol. 72.– P. 71–76.
13. Kristensen S.D., Laut K.G., Fajadet J., European Association for Percutaneous Cardiovascular Interventions. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction 2010/2011: current status in 37 ESC countries // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35 (29).– P. 1957–1970.
14. Nanchen D., Gencer B., Auer R. et al. Prevalence and management of familial hypercholesterolaemia in patients with acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (36).– P. 2438–2445.
15. Paul G.K., Sen B., Bari M.A. et al. Correlation of platelet count and acute ST-elevation in myocardial infarction // Mymensingh Med. J.– 2010.– Vol. 19 (3).– P. 469–473.
16. Puricel S., Lehner C., Oberhansli M. et al. Acute coronary syndrome in patients younger than 30 years – aetiologies, baseline characteristics and long-term clinical outcome // Swiss Med. Wkly.– 2013.– Vol. 143.– P. 13816.
17. Schoenenberger A.W., Radovanovic D., Stauffer J.C. et al. Acute coronary syndromes in young patients: presentation, treatment and outcome // Int. J. Cardiol.– 2011.– Vol. 148 (3).– P. 300–304.
18. Steg P.G., James S.K., Atar D. et al. Task Force on the management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2569–2619.
19. Tandjung K., van Houwelingen K.G., Jansen H. et al. Comparison of frequency of periprocedural myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus to those with previously unknown but elevated glycated hemoglobin levels (from the TWENTE trial) // Am. J. Cardiol.– 2012.– Vol. 110 (11).– P. 1561–1567.
20. Tatli E., Ozcelik F., Aktöz M. Plasma fibrinogen level may predict critical coronary artery stenosis in young adults with myocardial infarction // Cardiol. J.– 2009.– Vol. 16 (4).– P. 317–320.
21. Turk U., Tengiz I., Ozpelit E. et al. The relationship between platelet indices and clinical features of coronary artery disease // Kardiol. Pol.– 2013.– Vol. 71 (11).– P. 1129–1134.
22. Wiesbauer F., Blessberger H., Azar D. et al. Familial-combined hyperlipidaemia in very young myocardial infarction survivors ( $<$  or  $= 40$  years of age) // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 30.– P. 1073–1079.
23. Yunyun W., Yingwu L.T.L., Bojiang L. et al. Analysis of risk factors of ST-segment elevation myocardial infarction in young patients // BMC Cardiovascular Disorders.– 2014.– Vol. 14.– P. 179.



### **Особенности лабораторно-диагностических показателей у больных разных возрастных групп с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST**

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

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

**Цель работы** – выявить особенности лабораторно-диагностических показателей у больных разных возрастных групп с острым коронарным синдромом с элевацией сегмента ST.

**Материалы и методы.** Проанализированы данные 835 больных, госпитализированных в отделение в период с января 2000 по декабрь 2015 года, с диагнозом острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST. В зависимости от возраста больные были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты в возрасте меньше 45 лет (n=189), 2-я группа – 45 лет и старше (n=646).

**Результаты и обсуждение.** У больных молодого возраста уровни гемоглобина и тромбоцитов были значительно выше на протяжении всего периода наблюдения. Исходные показатели АЛС и АСТ у больных молодого возраста были статистически значимо выше в 1-е сутки ( $p<0,001$  и  $p<0,01$  соответственно) и не отличались в дальнейшем. Уровень глюкозы у больных в возрасте меньше 45 лет в 1-е сутки был статистически значимо ниже, чем в у пациентов старшей группы ( $p<0,05$ ). Уровень фибриногена у больных в возрасте меньше 45 лет был выше ( $p=0,048$ ). Уровни общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) у больных 1-й группы были статистически значимо ниже как в 1-е сутки ( $p<0,05$ ), так и на 7-е сутки ( $p<0,001$ ). Исходные уровни холестерина липопротеинов очень низкой плотности и триглицеридов были выше у лиц молодого возраста ( $p<0,05$ ). Несмотря на более низкие значения ХС ЛПНП ( $(3,47\pm 0,12)$  и  $(3,83\pm 0,08)$  ммоль/л;  $p<0,05$ ), вероятную семейную гиперхолестеринемию статистически значимо чаще регистрировали в группе больных в возрасте меньше 45 лет (соответственно у 7,34 и 1,32 %;  $p<0,05$ ).

**Выводы.** Наиболее значимыми факторами риска развития инфаркта миокарда в молодом возрасте являются дислипидемия и повышение уровня триглицеридов даже при отсутствии гиперхолестеринемии. У пациентов, перенесших инфаркт миокарда в молодом возрасте, статистически значимо чаще отмечали вероятную семейную гиперхолестеринемию. Развитие инфаркта миокарда в молодом возрасте чаще сопровождается повышением уровней фибриногена, гемоглобина и тромбоцитов, что может иметь протромбогенный эффект.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, семейная гиперхолестеринемия, дислипидемия, молодой возраст, факторы риска, маркеры воспаления.

### **Features of laboratory-diagnostic indicators in patients of different age groups with ST-elevation acute coronary syndrome**

О.М. Parkhomenko, Ya.M. Lutay, D.O. Bilyi, O.I. Irkin, A.O. Stepura, S.P. Kushnir, O.A. Skarzhevskiy

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

**The aim** – to find out the features of laboratory diagnostic indicators in patients of different age groups with ST-elevation acute coronary syndrome.

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

**Results and discussion.** In young patients, hemoglobin and platelet levels were significantly higher throughout the observation period. Initial ALT and AST were significantly higher in young patients on day 1 ( $p<0.001$  and  $p<0.01$ , respectively), but didn't differ further. Baseline glucose level in patients < 45 years of age was significantly lower than in the older group ( $p<0.05$ ). Patients < 45 years had higher values of fibrinogen ( $p=0.048$ ). Young adults had lower total cholesterol, LDL at baseline ( $p<0.05$ ) and the day 7 ( $p<0.001$ ). Patients of I group showed higher HDL-C and TG ( $p<0.05$ ). Probable FH was more common in the patients <45 years (7.34 and 1.32 %,  $p<0.05$ ), in spite of lower HDL ( $3.47\pm 0.12$  and  $3.83\pm 0.08$  mmol/l,  $p<0.05$ ).

**Conclusions.** The most significant risk factors for a MI at a young age are dyslipidemia and increased TG even in the absence of hypercholesterolemia. When allocating the group of familial hypercholesterolemia in patients with myocardial infarction at a young age, familial hypercholesterolemia is observed significantly more often. The development of MI at a young age is often accompanied by an increase in the level of fibrinogen, hemoglobin and platelets, which may have a prothrombotic effect.

**Key words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, familial hypercholesterolemia, dyslipidemia, young age, risk factors, inflammatory markers.

# Метаболічна підтримка хворих з інфарктом міокарда з порушеннями функціонального стану печінки

М.І. Швед, О.А. Прокопович

ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»

**Мета роботи** – вдосконалити чинні лікувальні програми для хворих з інфарктом міокарда (ІМ) шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності порушень функціонального стану печінки.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 149 хворих з гострим ІМ: 114 (76,5 %) чоловіків та 35 (23,5 %) жінок віком у середньому ( $59,9 \pm 1,0$ ) року. Порівняльне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження проводили у групах: 107 хворих з ІМ із функціональними порушеннями печінки (основна група) і 42 хворих з ІМ без функціональних порушень печінки (група порівняння). Для вивчення інтракардіальної гемодинаміки проводили ехокардіографію в В-режимі. 52 хворих основної та 22 групи порівняння отримували стандартне лікування ІМ (інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta_2$ -адреноблокатори, клопідогрель і ацетилсалцилова кислота, антикоагулянтна терапія, статини). Ще 55 пацієнтів основної групи та 20 – групи порівняння отримували модифіковане лікування з додаванням до стандартної схеми антиоксиданта біофлавоноїда кверцетину.

**Результати та обговорення.** У початковому стані у хворих основної групи виникають вираженіші порушення центральної та периферичної гемодинаміки, які призводять до порушень білковосинтезувальної, дезінтоксикаційної, енергетичної функції печінки, обміну ліпідів. Одночасно надмірно активуються перекисні процеси ліпідів, пригнічується активність ферментів системи антиоксидантного захисту, поглиблюються патологічні процеси як у серці, так і в печінці. Введення в комплексну терапію хворих з інфарктом міокарда біофлавоноїда кверцетину забезпечувало поліпшення гемодинамічних показників, зростання фракції викиду на 22,89 %, зникнення діастолічної дисфункції міокарда, що супроводжувалося нормалізацією клініко-лабораторних показників порушень функції печінки, на 14-ту добу нормалізувалися рівні білірубину й аланінамінотрансферази, гамма-глутамілтрансферази і лужної фосфатази, а через 3 тижні відзначено зниження рівня ліпопротеїнів низької щільності на 25,61 %.

**Висновки.** Введення в комплексну терапію хворих з ІМ біофлавоноїда кверцетину забезпечувало поліпшення гемодинамічних показників і відновлення окиснювально-відновної рівноваги, зменшення клініко-лабораторних виявів порушення функції печінки і сприяло суттєвому зниженню частоти розвитку ускладнень ІМ. Відновлення параметрів серцевої гемодинаміки і метаболічних процесів та функціонального стану печінки забезпечує істотне зниження частоти розвитку гострої серцевої недостатності на 63,9 %, ранньої післяінфарктної стенокардії – на 22,2 %, порушень ритму і провідності – на 43,6 %.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, систолічна функція, діастолічна функція, функціональний стан печінки, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, кверцетин.

Згідно з нашими попередніми дослідженнями [8], які зіставні з результатами міжнародних мультицентрових досліджень Pre-RELAX-ANF та ESCAPE (2014), порушення функціонального стану печінки (функціональні печінкові порушення, ФПП) при інфаркті міокарда (ІМ) асоціюються з ускладненим його перебігом та виявляються розвитком цитолітичного, холестаичного синдромів і зниженням синтетичної функції печінки [6]. У групі ризику перебувають особи, які звернулися по допомогу пізніше ніж через 6 год від початку розвитку ангінозного нападу або з інших причин, зокрема, коморбідності, мають протипоказання до проведення фібринолітичної терапії чи черезшкірного коронарного втручання і в подальшому їм проводиться стандартна фармако-терапія ІМ [15, 16]. Разом з тим ця протокольна терапія не враховує функціонального стану печінки в таких пацієнтів, що може суттєво погіршувати в них безпосередній і віддалений прогноз [8, 17]. Крім того, особливістю лікування пацієнтів з ІМ та ФПП є обмежене використання статинів, які можуть посилювати печінкову дисфункцію [14]. Тому на сучасному етапі пріоритетним є диференційований підхід до лікування хворих з ІМ з урахуванням коморбідної патології [9, 12, 13].

**Мета роботи** – вдосконалити чинні лікувальні програми для хворих з інфарктом міокарда шляхом диференційованого підходу до терапії залежно від наявності порушень функціонального стану печінки.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі кардіологічного відділення Тернопільської університетської лікарні. Протягом 2012–2016 рр. відібрано 149 хворих з гострим ІМ, середній вік яких становив  $(59,9 \pm 1,0)$  року. У дослідження увійшло 114 (76,5 %) чоловіків та 35 (23,5 %) жінок.

Критеріями залучення в дослідження були верифікований діагноз гострого ІМ згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (2016) з першого дня госпіталізації за наявності або відсутності лабораторних змін показників функції печінки.

Критеріями виключення з дослідження були наявність хронічних захворювань печінки, перенесені вірусні гепатити, зловживання алкоголем в анамнезі, тривале вживання гепатотоксичних препаратів, онкологічні захворювання, тяжкий ступінь гострої лівошлуночкової недостатності (IV класу за Т. Killip), серцева декомпенсація (серцева недостатність (СН) ІІБ–ІІІ стадії за М.Д. Стражеском – В.Х. Василенком).

У хворих обох груп спостерігали такі супутні захворювання: бронхіальна астма, цукровий діабет, виразкова хвороба, варикозна хвороба ніг. Значна частка (52,3 %) пацієнтів обох груп були курцями, 31,5 % мали ожиріння I–II ступеня.

Усім досліджуваним у першу добу госпіталізації проведено загальноклінічне обстеження, визначення біомаркерів некрозу міокарда (тропоніну I та МВ-фракції креатинфосфокінази), визначення показників функціонального стану печінки (аланінамінотрансферази (АЛТ), білірубину, гамма-глутамілтрансферази (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ)), ліпідограми, коагулограми, електрокардіографію у 12 загальноприйнятих відведеннях, ультразвукове дослідження печінки. Зазначені обстеження повторювалися в динаміці на 14-ту і 28-му добу. Для вивчення інтракардіальної гемодинаміки проводили ехокардіографію у В-режимі з використанням апарата Aloka SSD-2000 (США) у спокої на 3, 5, 10, 15-ту і 21-шу добу дослідження. Визначали кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), кінцеводіастолічний розмір (КДР) ЛШ показник скоротливості міокарда – фракцію викиду (ФВ) ЛШ. Глобальну скоротливу активність міокарда оцінювали за зміною ФВ ЛШ за методикою Simpson (1989). Функціональний стан печінки оцінювали за результатами клінічного та біохімічного обстеження (рівнями білірубину, загального білка, холестерину, ліпідних фракцій, протромбіну, активності АЛТ, ГГТ, ЛФ, а також за даними ультразвукового дослідження печінки.

Серед відібраних згідно з критеріями залучення в дослідження хворих з ІМ у 107 за клініко-лабораторними та інструментальними даними були діагностовані ФПП (основна досліджувана група). Групу порівняння становили 42 пацієнти, в яких функція печінки не була порушена.

Серед суб'єктивних виявів ФПП у хворих основної групи на початку лікування найбільш вагомими були астеновегетативний та синдром гепатомегалії, які діагностували у 98,1 % обстежуваних, диспепсичний синдром (у 68,2 %), синдром малих печінкових ознак (у 68,2 %), збільшення печінки, болочість та ущільнення її при пальпації (у 88,8 %). При порівнянні груп згідно з Т-критерієм визначили, що досліджувані хворі не мали суттєвих відмінностей за віком, співвідношенням статей, рівнем холестерину та локалізацією ІМ. Наявні в них чинники ризику, такі як артеріальна гіпертензія, куріння, менопауза в жінок, ожиріння, дозволяли порівняти отримані результати.

Зміни функціонального стану печінки оцінювали також на підставі аналізу параметрів біохімічного аналізу крові (табл. 1). Згідно з представленими даними, у хворих з ІМ із ФПП при госпіталі-

Таблиця 1

**Вихідні рівні біохімічних показників крові у хворих з інфарктом міокарда залежно від наявності порушень функціонального стану печінки ( $M \pm m$ )**

Показник	Основна група (n=107)	Група порівняння (n=42)
Загальний білірубін, мкмоль/л	21,26±1,78	15,82±1,88*
Прямий білірубін, мкмоль/л	7,92±0,16	4,30±0,47*
Непрямий білірубін, мкмоль/л	13,67±0,97	10,84±0,34*
АЛТ, ммоль/(л·год)	0,81±0,01	0,41±0,03*
Альбумін, г/л	32,02±1,21	39,43±1,11*
Загальний білок, г/л	60,29±2,97	66,26±2,12*
ГГТ, ум. од./л	52,94±3,57	37,78±1,35*
ЛФ, мкмоль/л	1,21±0,06	0,73±0,08*
Протромбіновий індекс, %	80,59±1,17	87,27±1,90*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи порівняння ( $p < 0,05$ ).

зації відзначено підвищення рівня загального білірубину до (21,26±1,78) мкмоль/л, переважно за рахунок прямого білірубину ((7,92±0,16) мкмоль/л), активності АЛТ ((0,81±0,01) ммоль/л), що свідчить про наявність цитолітичного синдрому і пошкодження гепатоцитів. Збільшення активності ГГТ ((52,94±3,57) ум. од./л) та ЛФ ((1,21±0,06) мкмоль/л) до початку лікування свідчить про наявність синдрому холестази в обстежуваних цієї групи. Ці показники статистично значуще відрізнялися від аналогічних у групі хворих з ІМ без ФПП. Різниця між показниками загального білка, альбуміну та протромбінового індексу у хворих з ІМ та ФПП також була суттєвою, порівняно з хворими з ІМ без ФПП, проте відзначено тенденцію до їх зменшення, що пояснюється порушенням синтетичної функції печінки, зокрема білковоутворювальної.

ІМ передньої локалізації діагностовано у 68 (63,6 %) обстежуваних основної групи, нижньої локалізації – у 39 (36,4 %). Ще у 79 (73,8 %) хворих основної групи відзначено гостру СН II класу за Т. Killip. У групі порівняння ІМ передньої локалізації відзначено у 26 (61,9 %) хворих, нижньої – у 16 (38,1 %).

ІМ із зубцем Q статистично значуще частіше діагностували у хворих з ФПП – у 57 (53,3 %) осіб, тоді як у групі порівняння – в 11 (26,2 %). Зауважимо, що строки госпіталізації в кардіологічний стаціонар у середньому становили (36,3±3,2) год. Це здебільшого було пов'язано з пізнім зверненням пацієнтів по допомогу, у зв'язку з чим або через письмову відмову інвазивні коронарні втру-

чання та/або тромболітичну терапію хворим основної та групи порівняння не проводили.

У 52 хворих основної групи та 22 – групи порівняння застосовували стандартне лікування ІМ, згідно з Уніфікованими протоколами МОЗ України, що передбачало призначення інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту,  $\beta_2$ -адреноблокаторів, антитромботичної терапії клопидогрелем і ацетилсаліциловою кислотою, антикоагулянтної терапії, статинів. Ще 55 пацієнтів основної групи та 20 – групи порівняння отримували модифіковане лікування з додаванням до стандартної схеми антиоксиданта біофлавоноїда кверцетину («Корвітину», ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», Україна): в перші 3 доби госпітального періоду по 500 мг двічі на добу внутрішньовенно крапельно, далі 7 днів по 500 мг 1 раз на добу внутрішньовенно крапельно з подальшим переходом на пероральний прийом кверцетину до 28 днів.

Дослідження виконані з дотриманням положень конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації останнього перегляду, а також рекомендацій Комітету з біоетики при Президії НАМН України.

Для статистичного аналізу даних використовували пакет прикладних програм Statistica (StatSoft 6.0, США). Застосовували метод непараметричної статистики – Т-критерій Вілкоксона для порівняння залежних показників у двох групах. При описуванні кількісних ознак були представлені середні значення та їх стандартні похибки ( $M \pm m$ ). Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

Таблиця 2

Динаміка показників систолічної та діастолічної функцій серця у хворих з інфарктом міокарда під впливом запропонованих програм лікування в динаміці на 5-ту та 28-му добу лікування (M±m)

Показник	Група	Стандартне лікування			Кверцетин		
		1-ша доба	5-та доба	28-ма доба	1-ша доба	5-та доба	28-ма доба
КДР ЛШ, см	1	5,64±0,12	5,83±0,12	5,84±0,07**	5,61±0,07°	5,39±0,04**	5,33±0,08**
	2	4,79±0,11	5,62±0,21	5,58±0,14	4,68±0,13	4,76±0,22	4,23±0,12
КСО ЛШ, см <sup>3</sup>	1	88,63±2,85°	86,39±3,00°	91,73±3,67°	89,58±2,21°	75,20±2,31	73,85±2,57
	2	79,73±2,15	82,34±2,67	83,95±2,33	78,63±2,85	76,38±3,14	75,57±3,31
КДО ЛШ, см <sup>3</sup>	1	151,54±1,23°	156,34±1,41°*	154,26±1,34°	148,27±2,32°	129,37±2,64°	126,88±3,11°
	2	132,05±1,24	138,81±1,61*	139,08±1,48*	131,65±3,75	120,52±3,43	117,26±3,45
Е/А	1	1,12±0,06°	1,04±0,05*	0,80±0,03°*	1,14±0,04°	1,21±0,05°	1,31±0,03
	2	1,15±0,02	1,19±0,03	1,08±0,05	1,35±0,02	1,39±0,03	1,38±0,07
IVRT, мс	1	81,65±1,32°	86,16±1,37°*	98,13±2,10°*	82,11±1,23°	78,14±1,12*	76,15±1,11°*
	2	74,86±2,13	83,41±1,53	88,17±2,13*	75,12±1,02	76,43±1,12	69,27±1,33*
DT, мс	1	167,45±0,29°	171,59±0,27°	181,43±1,20°*	164,43±0,21°	171,59±0,27°*	151,43±1,30*
	2	155,87±1,46	158,76±1,53	159,68±1,56	157,89±1,23	162,43±0,83	156,88±1,56
ФВ ЛШ, %	1	42,66±0,23°	48,09±0,78	49,68±0,32	42,86±0,71°	49,09±0,78*	52,67±0,12*
	2	47,64±1,53	49,31±1,52	51,62±1,62	48,87±1,24	52,51±1,35*	53,62±1,65*
УО ЛШ, мл	1	47,45±0,29°	51,59±0,27°	51,43±1,20°	47,14±0,79°	49,26±2,29°*	54,13±1,15°*
	2	55,87±1,46	58,76±1,53	59,68±1,56	52,88±1,62	59,26±2,15*	59,68±1,56

1 – хворі з ІМ та ФПП; 2 – хворі з ІМ без ФПП. ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів з ІМ без ФПП (p<0,05). \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Неускладнений перебіг інфаркту міокарда відзначено у 17 (40 %) пацієнтів групи порівняння. У хворих з ІМ та ФПП основне захворювання перебігало з різними ускладненнями у 84 (78,5 %) осіб. Так, у хворих основної групи значно частіше розвивався епістенокардитичний перикардит (у 42 (39,3 %) пацієнтів), ніж у групі порівняння (у 8 (19 %) хворих). Порушення ритму або провідності, виявлялися пароксизмальними тахіаритміями, транзиторними атріовентрикулярними блокадами і блокадами ніжок пучка Гіса, екстрасистолічною аритмією. Вони також частіше траплялися в пацієнтів основної групи (35,5 %) і значно рідше у хворих з ІМ без ФПП (21,4 %). Крім того, ІМ супроводжувався розвитком аневризми ЛШ у 17 (15,9 %) хворих основної групи і лише у 4 (9,5 %) обстежуваних групи порівняння. Гостра лівошлуночкова недостатність супроводжувала

перебіг ІМ у всіх хворих обох груп, проте гостру СН II класу за Killip – Kimball (1972) спостерігали суттєво частіше в пацієнтів групи порівняння, тоді як гостру СН III класу статистично значуще частіше діагностували у хворих основної групи. При цьому встановлено, що розвиток епістенокардитичного перикардиту був більш притаманний особам віком 45–65 років (у 24 (17,8 %) хворих), тоді як аневризму ЛШ і розвиток аритмії статистично значуще частіше відзначали в осіб старшої вікової категорії (відповідно у 7 (5,3 %) і 19 (13,4 %) пацієнтів).

Одночасно в пацієнтів як основної, так і групи порівняння спостерігали порушення систолічної та діастолічної функції ЛШ (табл. 2). При цьому реєстрували статистично значуще нижчу ФВ ЛШ порівняно з групою порівняння (відповідно (42,12±1,13) та (48,23±1,16) %). Вказані зміни були тісно пов'язані з вираженішими процесами ремоделювання ЛШ у гострий період ІМ у пацієнтів осно-

Таблиця 3

**Динаміка лабораторних показників, що характеризують функціональний стан печінки, у хворих з інфарктом міокарда під впливом запропонованих програм лікування ( $M \pm m$ )**

Показник	Період	Група	Стандартне лікування	Стандартне лікування + кверцетин
Білірубін загальний, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	24,61±1,10	24,30±1,22
		Без ФПП	17,51±0,20	17,70±2,33
	14-та доба	3 ФПП	23,58±1,30	18,96±1,44
		Без ФПП	16,24±0,30	16,50±2,32
	28-ма доба	3 ФПП	20,12±0,20	17,83±1,42*
		Без ФПП	16,52±0,20	16,23±3,32
АЛТ, мкмоль/л	1-ша доба	3 ФПП	0,89±0,04	0,92±0,05
		Без ФПП	0,49±0,03	0,58±0,03*
	14-та доба	3 ФПП	0,86±0,02	0,76±0,05*
		Без ФПП	0,43±0,02	0,68±0,03*
	28-ма доба	3 ФПП	0,79±0,03	0,69±0,04*
		Без ФПП	0,42±0,04	0,68±0,05*
ГГТ, ум. од./л	1-ша доба	3 ФПП	80,45±5,34	82,65±3,59
		Без ФПП	34,12±3,23	39,17±2,12*
	14-та доба	3 ФПП	112,23±4,45	78,43±2,43*
		Без ФПП	36,12±4,23	35,52±2,15
	28-ма доба	3 ФПП	105,23±3,23	42,18±2,31*
		Без ФПП	37,32±2,34	42,42±3,14
ЛФ, мкмоль/л	1-ша доба	3 ФПП	2,16±0,12	2,51±0,08*
		Без ФПП	1,21±0,21	1,14±0,05
	14-та доба	3 ФПП	2,45±0,21	1,09±0,06*
		Без ФПП	1,31±0,33	1,07±0,06
	28-ма доба	3 ФПП	2,24±0,02	1,08±0,07*
		Без ФПП	1,12±0,03	1,04±0,08
ЗХС, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	5,64±0,76	5,76±1,01
		Без ФПП	3,45±1,21	3,65±0,65
	14-та доба	3 ФПП	4,32±0,43	4,54±0,74
		Без ФПП	3,56±0,16	3,13±0,65
	28-ма доба	3 ФПП	4,23±0,32	4,13±0,68
		Без ФПП	3,24±0,24	3,26±0,54
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	1-ша доба	3 ФПП	3,87±0,06	3,42±0,06*
		Без ФПП	2,54±0,06	2,45±0,05
	14-та доба	3 ФПП	3,67±0,07	2,73±0,06
		Без ФПП	2,12±0,05	2,32±0,04*
	28-ма доба	3 ФПП	3,45±0,06	2,37±0,04*
		Без ФПП	2,24±0,08	2,45±0,06*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів, у яких застосовували стандартне лікування ( $p < 0,05$ ). ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

вної групи. Зокрема збільшення діаметра порожнини ЛШ (КДР ЛШ) в основній групі становило ( $5,62 \pm 0,21$ ) см, у групі порівняння – ( $4,71 \pm 0,24$ ) см ( $p < 0,05$ ). Про розвиток діастолічної дисфункції свідчили зміни часу ізвольомічного розслаблення (IVRT) в основній і групі порівняння (відповідно ( $81,73 \pm 0,41$ ) та ( $74,87 \pm 0,36$ ) мс), а також часу сповільнення раннього діастолічного трансмітрального потоку (DT) у порівнюваних групах (відповідно ( $166,11 \pm 0,54$ ) і ( $156,43 \pm 0,37$ ) мс).

Після проведеного стандартного лікування ІМ у хворих групи порівняння зафіксовано статистично значуще поліпшення показників гемодинаміки, зокрема зростає ФВ ЛШ, зменшився КДР ЛШ, покращилися показники діастолічної функції ЛШ (IVRT і DT) порівняно з хворими з ІМ, у яких виявляли ФПП ( $p < 0,05$ ).

Проте у хворих з ІМ та ФПП стандартне лікування передбачає лише опосередкований вплив на поліпшення функціонування печінки шляхом покращення загальної гемодинаміки та не чинить безпосереднього гепатоцитопротекторного впливу, що супроводжується тривалішою активацією окисних процесів та пригніченням активності ферментів системи антиоксидантного захисту. В результаті цього поглиблюються патологічні процеси як у серці, так і в печінці.

Перспективними в цьому напрямку видаються біофлавоноїди, які мають виражену метаболічну активність, чинять антиоксидантний вплив та запобігають незворотним ішемічним і реперфузійним пошкодженням, обмежують зону некрозу міокарда, покращують процеси адаптації клітин до функціонування в умовах гіпоксії, зменшують процеси патологічного ремоделювання серця. Одним із механізмів такого лікувального ефекту є їх властивість пригнічувати утворення радикалів при розщепленні жирних кислот і тим самим зменшувати пошкоджувальний вплив продуктів пероксидації на функціональний стан іонних каналів клітини організму [4, 5].

Встановлено, що біофлавоноїд кверцетин має подвійний механізм дії: з одного боку, він здатний потенціювати активність ендогенних ферментів антиоксидантної системи захисту, які в умовах окисного стресу швидко виснажуються, з другого – пригнічувати утворення цитотоксичного супероксиданіону [11]. Гепатопротекторна дія кверцетину виявляється не лише за рахунок цитопротекторного впливу на мембрани гепатоцитів (нормалізація обміну фосfolіпідів, зменшення проникності судинно-клітинного бар'єра, пригнічення перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та вираження процесів системного запалення). За результатами наших досліджень доведено, що позитивний вплив кверцетину на скоротливу

функцію міокарда забезпечує покращення печінкової гемодинаміки, що, в кінцевому результаті, веде до зменшення негативного впливу гіпоксії на цілісність та функціонування гепатоцитів [1, 9, 10].

Так, встановлено, що у хворих основної групи застосування комплексної програми лікування із введенням кверцетину істотно впливало на відновлення систоло-діастолічної функції серця: нормалізація показників систолічної та діастолічної функцій серця настала вже протягом 28 днів лікування. При цьому лінійні розміри порожнини серця змінювалися несуттєво, тому можна припустити, що позитивна динаміка показників ФВ ЛШ, КДР ЛШ, IVRT і DT порівняно з показниками у вихідному стані відбувалася за рахунок відновлення функціонального стану зон ішемії та гібернації міокарда [7].

Зміни лабораторних показників у хворих з ІМ з ФПП і без ФПП залежно від методики лікування представлені в *табл. 3*. Виявлено статистично значущу різницю між усіма досліджуваними показниками у хворих основної та групи порівняння у вихідному стані.

Порушення функціонального стану печінки у хворих з ІМ на початку лікування виявлялися, в першу чергу, наявністю синдрому цитолізу, який пов'язаний з пошкодженням мембран гепатоцитів і внутрішньопечінковим холестаазом. Помірне зниження рівня загального білка за рахунок гіпоальбумінемії у хворих цієї групи свідчить про початкові порушення синтетичної функції печінки. Окрім цього, у хворих основної групи статистично значуще частіше траплялася дисліпідемія, яка виявлялася гіперхолестеринемією і зростанням кількості атерогенних фракцій ліпопротеїнів, зокрема ліпопротеїнів низької щільності.

У процесі спостереження відзначено, що на тлі застосування кверцетину протягом госпітального періоду лікування ІМ у хворих із ФПП не лише покращувалися показники функціонального стану печінки, а й відзначено розвиток суттєво меншої кількості ускладнень порівняно з групою пацієнтів, які отримували лише стандартну терапію. Так, у хворих основної групи через два тижні комплексного лікування з додаванням кверцетину частота епістенокардитичного перикардиту зменшувалася на 33,2 %, виявів СН – на 63,9 %, розвитку ранньої післяінфарктної стенокардії – на 22,2 %. Також істотно зменшувалася частота порушень ритму і провідності у хворих з ІМ та ФПП, які отримували кверцетин. Зокрема, частота синусової тахікардії на 28-му добу зменшувалася на 63,9 %, порушення провідності по ніжках пучка Гіса – на 16,7 %, шлуночкової екстрасистолії – на 41,7 % і суправентрикулярної екстрасистолії – на 52,8 % порівняно з вихідними даними.

Порівняльний аналіз ефективності стандартного лікування та запропонованого модифікованого (з використанням водорозчинної форми кверцетину – «Корвітину») у хворих основної та групи порівняння засвідчив, що в основній групі хворих уже на 14-ту добу нормалізувалися основні ознаки цитолітичного і холестатичного синдромів. Водночас у хворих, які отримували стандартне лікування, гепатопротекторного ефекту не досягнуто, у них залишалася статистично значущою різниця між показниками холестази, цитолізу і дисліпідемії до та після курсу лікування.

Отримані результати збігаються з даними досліджень Н. Jin, J. Juan [12, 13], які встановили, що печінка – це надзвичайно чутливий до гіпоксії орган, тому зрозуміло, що в результаті ГІМ та гострих гемодинамічних розладів розвивається так званий ішемічний гепатит, який у поєднанні з активацією ПОЛ є однією з причин розвитку дисліпідемії. За умов цитотоксичного впливу на гепатоцити продуктів ПОЛ порушується її ферментативна активність, відзначаються інгібіція процесів біотрансформації та порушення функцій, зокрема, синтетичної, обмінної, детоксикаційної. Ці процеси призводять до акумуляції великої кількості модифікованих ліпідів у гепатоцитах та жирового переродження печінки. В результаті процеси регенерації в організмі сповільнюються, що сприяє патологічному ремоделюванню серця. Окрім цього, прозапальні агенти безпосередньо пошкоджують мембрани гепатоцитів та поглиблюють печінкову дисфункцію, а токсичні продукти ПОЛ також ушкоджують РНК, ДНК, нуклеотидфосфати, що призводить до зниження мітозу, розвитку хромосомних аберацій та мутацій і, в кінцевому результаті, до пригнічення регенерації клітин [2–4].

Таким чином, результати дослідження дозволяють зробити висновок, що порушення функціонального стану печінки істотно впливає на перебіг гострого ІМ і супроводжується статистично значуще більшою частотою розвитку ускладнень. У таких пацієнтів відзначаються глибші порушення в системі ПОЛ та зниження активності антиоксидантного захисту. Одночасно у хворих з ІМ з ФПП спостерігається статистично значуще зниження систолічної та діастолічної функції міокарда за рахунок порушення процесів ремоделювання

камер серця та зміни їх лінійно-геометричних параметрів.

Комплексне лікування хворих з ІМ з порушеннями функціонального стану печінки із застосуванням біофлавоноїда кверцетину сприяє відновленню антиоксидантного захисту організму та зменшенню клініко-лабораторних виявів цитолітичного і холестатичного синдромів, що, в результаті, забезпечує покращення скоротливої функції міокарда.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих з інфарктом міокарда виникають порушення центральної та периферичної гемодинаміки, які призводять до порушення білковосинтезувальної, дезінтоксикаційної, енергозабезпечувальної функцій печінки, обміну ліпідів. Одночасно надмірно активуються перекисні процеси ліпідів, пригнічується активність ферментів системи антиоксидантного захисту, що поглиблює патологічні процеси як у серці, так і в печінці.

2. Порушення функціонального стану печінки у хворих з інфарктом міокарда суттєво погіршує клінічний перебіг основного патологічного процесу, додатково посилює порушення систолічної і діастолічної функції серця та сприяє частішому розвитку ускладнень інфаркту міокарда.

3. Введення в комплексну програму лікування хворих з інфарктом міокарда біофлавоноїда кверцетину сприяє відновленню антиоксидантного захисту організму, що супроводжується поліпшенням скоротливої функції міокарда і зменшенням клініко-лабораторних виявів цитолітичного і холестатичного синдромів у цих хворих за рахунок антиоксидантної та мембраностабілізуювальної властивостей препарату.

4. Наявність порушень функціонування печінки на тлі змін систолічної та діастолічної функцій серця та активації перекисного окиснення ліпідів при одночасному зниженні антиоксидантного захисту обґрунтовує необхідність доповнювати стандартну терапію метаболічно активним препаратом біофлавоноїдом кверцетином за рекомендованою методикою.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – М.Ш., О.П.; збір матеріалу, обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – О.П.; редагування тексту – М.Ш.*



## Література

1. Аляві А.Л., Кенжаєв М.Л., Аляві Б.А. Вплив корвітину на зворотну дисфункцію міокарда лівого шлуночка у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Практична ангіологія.– 2009.– № 1.– С. 55–59.
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.А., Гавриленко Т.І. Вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на функцію ендотелію, вираженість системного запалення і оксидативного стресу при гострому інфаркті міокарда з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2016.– № 1 (72).
3. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.А., Іркін О.І. та ін. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2014.– № 3 (58).
4. Мойбенко О.О., Пархоменко О.М. Ефективність водорозчинної форми кверцетину (Корвітину) при лікуванні гострого коронарного синдрому з елевацією сегмента ST // <http://health-ua.com/article/671.html>.
5. Пархоменко О.М. Метаболічна терапія, або кардіопротекція при ішемічній хворобі серця: підсумки та перспективи // Укр. мед. журн.– 2008.– № 4 (66).– С. 15–19.
6. Пархоменко О.М., Кожухов С.Н., Лутай Я.М. Обґрунтування і дизайн багатоцентрового рандомізованого дослідження ПРОТЕКТ – вивчення ефективності та безпеки застосування кверцетину у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 3.– С. 31–36.
7. Пархоменко О.М., Кожухов С.М. Результати відкритого рандомізованого дослідження з вивчення переносимості та ефективності препарату Корвітин у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Лікарю-практику.– 2014.– № 4 (102).
8. Прокопович О.А. Порушення функціонального стану печінки та його корекція у хворих на інфаркт міокарда: Автореф. дис. ... канд. мед. н.: Івано-Франківськ, 2012.– 20 с.
9. Швед М.І., Прокопович О.А. Лікування хворих на інфаркт міокарда з порушеннями функціонального стану печінки // Галицький лікарський вісник.– 2011.– № 2.– С. 130–134.
10. Bartekova M., Carnicka S.M., Ondrejčakova M. et al. Acute treatment with polyphenol quercetin improves postischemic recovery of isolated perfused rat hearts after global ischemia // Can. J. Physiol. Pharmacol.– 2010.– Vol. 88.– P. 465–471. doi: 10.1139/y10-025.
11. Gregory S., Kelly N.D. Quercetin // AMR.– 2011.– Vol. 16 (2).– P. 172–194.
12. Jin H., Song Y., Zhang Y. et al. Protective roles of quercetin in acute myocardial ischemia and reperfusion injury in rats // Mol. Biol. Rep.– 2012.– Vol. 39.– P. 11005–11009. doi: 10.1007/s11033-012-2002-4.
13. Juan J., Daniel M. et al. Antioxidants decrease reperfusion induced arrhythmias in myocardial infarction with ST-elevation // Frontiers in Bioscience.– 2007.– Vol. 12.– P. 2029–2037. doi: 10.2741/2208.
14. Kwo P.Y., Cohen S.M., Lim J.K. ACG Practice Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries // Am. J. Gastroenterol.– 2016.– Vol. 20.– P. 1–18. doi: 10.1038/aig.2016.517.
15. Silber S. Evidence-based management of ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI). Latest guidelines of the European Society of Cardiology (ESC) 2010 // Herz.– 2010.– Vol. 35, N 8.– P. 558–564. doi: 10.1093/eurheartj/ehx792.
16. Van de Werf F., Bax J., Betriu A. et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29, N 23.– P. 2909–2945. doi: 10.20996/1819-6446-2005-1-2-62-95.
17. Yellon D., Hausenloy D. Myocardial Reperfusion Injury // New Engl. J. Med.– 2007.– Vol. 357.– P. 1121–1135. doi: 10.1056/nejmra071667.

## Метаболическая поддержка больных с инфарктом миокарда с нарушениями функционального состояния печени

Н.И. Швед, Е.А. Прокопович

ГВУЗ «Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского МЗ Украины»

**Цель работы** – усовершенствовать действующие лечебные программы для больных с инфарктом миокарда (ИМ) путем дифференцированного подхода к терапии в зависимости от наличия нарушений функционального состояния печени.

**Материалы и методы.** В исследование включили 149 больных с острым ИМ: 114 (76,5 %) мужчин и 35 (23,5 %) женщин в возрасте в среднем (59,9±1,0) года. Сравнительное клинико-лабораторное и инструментальное обследование проводили в группах: 107 больных с ИМ с функциональными нарушениями печени (основная группа) и 42 больных с ИМ без функциональных нарушений печени (группа сравнения). Для изучения интракардиальной гемодинамики проводили эхокардиографию в В-режиме. 52 больных основной и 22 группы сравнения получали стандартное лечение ИМ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β<sub>2</sub>-адреноблокаторы, клопидогрель и ацетилсалициловую кислоту, антикоагулянтную терапию, статины). Еще 55 пациентов основной группы и 20 – группы сравнения получали модифицированное лечение с добавлением к стандартной схеме антиоксиданта биофлавоноида кверцетина.

**Результаты и обсуждение.** В исходном состоянии у больных основной группы возникают более выраженные нарушения систолической и диастолической функции сердца, статистически значимо уменьшаются фракция

выброса и время изоволюмического расслабления левого желудочка и увеличивается DT, которые приводят к нарушению белковосинтезирующей, дезинтоксикационной, энергетической функции печени, обмена липидов. Одновременно чрезмерно активируются перекисные процессы липидов, подавляется активность ферментов системы антиоксидантной защиты, углубляются патологические процессы как в сердце, так и в печени. Включение в комплексную терапию больных с ИМ биофлавоноида кверцетина обеспечивало улучшение гемодинамических показателей, возрастала фракция выброса левого желудочка на 22,89 %, исчезала диастолическая дисфункция миокарда, что сопровождалось нормализацией клинико-лабораторных показателей нарушений функции печени, на 14-е сутки нормализовались уровни билирубина, аланинаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы и лужной фосфатазы, а через 3 недели отмечено снижение уровня холестерина липопротеинов низкой плотности на 25,61 %.

**Выводы.** Введение в комплексную терапию больных с ИМ биофлавоноида кверцетина обеспечивало улучшение гемодинамических показателей и восстановление окислительно-восстановительного баланса, уменьшение клинико-лабораторных проявлений нарушений функции печени и способствовало значительному снижению частоты развития осложнений ИМ. Восстановление параметров сердечной гемодинамики, метаболических процессов и функционального состояния печени обеспечивает существенное снижение частоты развития острой сердечной недостаточности на 63,9 %, ранней постинфарктной стенокардии – на 22,2 %, нарушений ритма и проводимости – на 43,6 %.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, систолическая функция, диастолическая функция, функциональное состояние печени, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, кверцетин.

## Metabolic support of patients with myocardial infarction and liver dysfunction

M.I. Shved, O.A. Prokopovych

I. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, Ukraine

**The aim** – to improve the existing therapeutic programs for patients with myocardial infarction (MI) by differentiated approach to therapy depending on the presence or absence of liver dysfunction.

**Materials and methods.** 149 patients with acute MI were included to the study – 114 (76.5 %) men and 35 (23.5 %) women of average age  $59.9 \pm 1.0$  years. A comparative clinical-laboratory and instrumental examination was performed in these groups: 107 patients with MI with functional liver disorders (main group) and 42 patients with MI without functional liver disorders (comparison group). For the study of intracardiac hemodynamics, echocardiography was performed in B-mode. 52 patients of main group and 22 patients of comparison group received standard treatment for MI (ACE-inhibitors,  $\beta$ -blockers, clopidogrel and acetylsalicylic acid, anticoagulant therapy, statins). The other 55 patients of main group and 20 patients of comparison group received modified treatment with the addition of the antioxidant bioflavonoid – quercetin to the standard scheme.

**Results and discussion.** In the initial condition of patients of main group there are more pronounced violations of central and peripheral hemodynamics which cause the disorders of protein synthesis, detoxification, energetic dysfunction of liver and lipid metabolism. At the same time there is an excessive activation of lipid peroxidation, suppressed activity of enzymes of the antioxidant protection system, deepening of pathological processes in the heart and in the liver. Inclusion of bioflavonoid quercetin to the complex therapy of patients with myocardial infarction provided the improvement of hemodynamic parameters – increased EF by 22.89 % and elimination of diastolic dysfunction, which were accompanied by normalization of clinical and laboratory parameters of liver function disorders – normalization of levels of bilirubin and ALT, GGT, ALP on 14-th day and reduction of LDL-level by 25.61 % after 3 weeks was marked.

**Conclusions.** Introduction of bioflavonoid quercetin to the complex therapy of patients with MI provided improvement of hemodynamic parameters and restoration of oxidation-reduction equilibrium, reduction of clinical and laboratory manifestations of liver dysfunction and contributed to a significant decrease in the frequency of MI complications development. Restoration of parameters of cardiac hemodynamics, metabolic processes and liver functions provides a significant reduction in the rate of development of acute heart failure by 63.9 %, early post-infarction angina by 22.2 %, rhythm and conduction disorders by 43.6 %.

**Key words:** myocardial infarction, systolic function, diastolic function, functional condition of the liver, lipid peroxidation, antioxidant protection, quercetin.

УДК 616.12-008.46+616.131-008.331.1+616.124.2  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.5160>

## Асоціація поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази (NOS3–786T>C) з тяжкістю діастолічної дисфункції лівого шлуночка і легеневої гіпертензії в пацієнтів із серцевою недостатністю та збереженою фракцією викиду лівого шлуночка

К.М. Амосова<sup>1</sup>, К.І. Черняєва<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, Л.В. Натрус<sup>1</sup>,  
А.Б. Безродний<sup>1</sup>, А.А. Коваленко<sup>2</sup>, З.В. Лисак<sup>2</sup>

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

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

**Мета роботи** – визначити поліморфізми гена синтази оксиду азоту (eNOS) –786 TC rs 2070744 і асоціацію відповідних генотипів зі ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), легеневої гіпертензії та станом пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і серцевою недостатністю (СН) зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ.

**Матеріали і методи.** У відкрите обсерваційне дослідження залучили 69 пацієнтів віком (67,4±10,2) року з АГ та СН зі збереженою ФВ ЛШ: 29 (42 %) жінок і 40 (58 %) чоловіків, із СН II–III функціонального класу за NYHA, гемодинамічно стабільних. За критеріями Shah виділено: фенотип «старіння» – 11 (15,9 %) осіб, «ожиріння» – 14 (20,3 %) пацієнтів, «захворювання коронарних артерій» – 16 (23,2 %) хворих, «легенева гіпертензія» – 17 (24,6 %) пацієнтів (з достовірним переважанням хворих генотипу СС), «артеріальна гіпертензія» – 17 (24,6 %) хворих.

**Результати та обговорення.** «Дикий» гомозиготний генотип ТТ виявлено у 34 хворих (49,3 %, група ТТ), гетерозиготний генотип ТС – у 21 (30,4 %, група ТС) і «мутантний» гомозиготний генотип СС – у 14 хворих (20,3 %, група СС). Групи не відрізнялися за співвідношенням статей (чоловіків 19 (55,9 %), 12 (60 %) і 11 (61,1 %),  $p>0,05$ ), за середнім віком (67,1±8,9), (65,4±10,6) і (64,9±10,3) року;  $p>0,05$ ) та за частотою коморбідних станів. Найгіршу дистанцію шестихвилинної ходьби відзначено в групі СС, порівняно з ТТ і ТС ((371,8±77,7), (385,7±85,4) і (314,3±69,1) м;  $p<0,05$ ); так само як і вищий рівень NT-proBNP ((668,1±317,8), (636,9±433,2) і (806,9±369,7) пг/мл;  $p<0,05$ ); більший індекс маси міокарда ЛШ ((187,4±37,1), (182,2±25,7) і (195,2±28,5) г/м<sup>2</sup>;  $p<0,05$ ). Відзначено більший ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ у групі СС, порівняно з ТТ і ТС згідно з  $e'_{\text{серед}}$  ((5,0±1,7), (5,3±0,8) і (4,7±0,6) см/с;  $p<0,05$ ) і  $E/e'$  (14,5±1,3; 15,1±1,5 і 15,9±2,1;  $p<0,05$ ). Систолічний тиск у легеневій артерії був найвищим у групі СС ((50,0±19,9) мм рт. ст. порівняно з (39,6±10,3) у групі ТТ і (40,0±19,2) мм рт. ст. у групі ТС;  $p<0,05$ ), як і тиск заклинювання легеневих капілярів, і транспульмональний градієнт ( $p<0,05$ ). У пацієнтів групи СС значніше порушені пружно-еластичні властивості артерій за показниками індексу аугментації ( $p<0,001$ ) і швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно-феморальному сегменті ( $p<0,05$ ), зі зниженням системного артеріального комплаєнсу (на 38,2 і 29 %, порівняно з ТТ і ТС ( $p<0,05$ ) і збільшенням артеріального еластансу відповідно на 21 і 9 % ( $p<0,05$ ). За даними манжеткової проби, у пацієнтів групи СС, порівняно з такими в групах ТТ і ТС, спостерігалось погіршення ЕЗВД, відповідно на 19,8 і 17,3 % ( $p<0,05$ ).

**Висновки.** У пацієнтів з АГ і СН зі збереженою ФВ ЛШ наявність генотипу СС гена NOS3 rs 2070744, порівняно з іншими поліморфізмами, асоціюється з більшим ступенем вираження діастолічної дисфункції ЛШ, легеневої гіпертензії і порушенням ендотеліозалежної вазодилатації та пружно-еластичних властивостей системних артерій за даними аналізу пульсової хвилі.

**Ключові слова:** ендотеліальна NO-синтаза, діастолічна дисфункція, поліморфізми, легенева гіпертензія.

**Л**егенева гіпертензія (ЛГ) виникає у 50–80 % пацієнтів з лівобічною серцевою недостатністю (СН), незалежно від фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), та призводить до недостатності правого шлуночка (ПШ), що суттєво погіршує прогноз при СН [10]. Основними детермінантами ЛГ у хворих із лівобічною СН є підвищений тиск наповнення ЛШ та функціональна мітральна регургітація, яка пов'язана з дилатацією ЛШ [33]. У пацієнтів із СН зі збереженою ФВ ЛШ (СНзбФВ) нещодавно оновлені рекомендації Dana Point розглядають діастолічну дисфункцію ЛШ як основну причину розвитку посткапілярної ЛГ [30]. Однак значна кількість хворих має середній тиск у легеневій артерії (СТЛА), який не відповідає тяжкості їх лівобічної СН, що зумовлено приєднанням реактивної прекапілярної ЛГ [9, 13]. Розвиток останньої пов'язаний з ремоделюванням гілок легеневих артерій (ЛА), імовірно, внаслідок хронічного пошкодження, індукованого підвищеним тиском. Біологічні механізми цього ремоделювання чітко незрозумілі, але припускають легеневу вазоконстрикцію, фіброз, проліферацію клітин гладкої мускулатури, які пов'язані з ендотеліальною дисфункцією [11]. Ендотеліальна дисфункція є результатом дисбалансу вазодилатаційного ефекту оксиду азоту (NO) та вазоконстрикторного впливу ендотеліну-1. Також NO має антипроліферативні та антиоксидантні ефекти, знижує агрегацію тромбоцитів [22].

Гіпотеза полягає в тому, що генетичні поліморфізми ендотеліальної NO-синтази (eNOS), які дотичні до її базової ферментативної функції і продукції оксиду азоту (NO), можуть впливати на ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ і пружно-еластичні властивості системних артерій у пацієнтів з лівобічною СНзбФВ.

**Мета роботи** – визначити поліморфізми гена синтази оксиду азоту –786 TC rs 2070744 і асоціацію відповідних генотипів зі ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка, легеневої гіпертензії та станом пружно-еластичних властивостей артерій у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У відкрите обсерваційне дослідження залучили 69 пацієнтів віком ( $67,4 \pm 10,2$ ) року з АГ та СНзбФВ: 29 (42 %) жінок і 40 (58 %) чоловіків.

АГ діагностували на підставі систолічного артеріального тиску (САТ)  $\geq 140$  мм рт. ст. або діастолічного артеріального тиску (ДАТ)  $\geq 90$  мм рт. ст., які

підтверджувалися результатами повторних вимірювань або прийомом регулярної антигіпертензивної терапії. СН діагностували відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2016 р. на підставі наявності симптомів СН, ФВ ЛШ  $> 50$  % за відсутності дилатації ЛШ, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP)  $> 125$  пг/мл та наявності не менше одного з трьох структурних та/або функціональних критеріїв – збільшення індексу маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) з урахуванням статі, індексу об'єму лівого передсердя (ІОЛП)  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>,  $e'_{\text{серед}} < 9$  і  $E/e' > 13$ .

Критерії залучення: СН II–III функціонального класу (ФК) згідно з класифікацією Нью-Йоркської асоціації кардіологів, гемодинамічна стабільність, еуволемія, підписана інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії вилучення:  $e'_{\text{серед}} < 9$  см/с, декомпенсовані супутні захворювання, клапанні вади тяжкого ступеня, легеневий тромбоемболізм, міокардит, перикардит, тахісistolічний варіант фібриляції передсердь (ФП), хронічне захворювання нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/(хв  $\cdot$  1,73 м<sup>2</sup>) тощо. ФП була у 21 (28,4 %) пацієнта, цукровий діабет 2-го типу – у 28 (40,6 %), інфаркт міокарда (ІМ) в анамнезі – у 33 (47,8 %), ожиріння (індекс маси тіла  $> 30$  кг/м<sup>2</sup>) – у 46 (66,7 %).

За описаними нами раніше клінічними фенотипами на основі критеріїв Shah [3] пацієнти були розділені на клінічні фенотипи. До групи хворих з фенотипом «старіння» залучили 11 (15,9 %) осіб похилого та старечого віку, тобто віком понад 65 років, з фенотипом «ожиріння» (з індексом маси тіла  $> 35$  кг/м<sup>2</sup>) було 14 (20,3 %) пацієнтів, фенотип «захворювання коронарних артерій» (з ІМ в анамнезі не раніше як 6 місяців тому, наявністю атеросклеротичного ураження судин за результатами коронарографії, стенокардією напруження I–III ФК, підтвердженою пробою з дозованим фізичним навантаженням), становили 16 (23,2 %) хворих. До групи з фенотипом «легенева гіпертензія» увійшло 17 (24,6 %) пацієнтів із СТЛА  $> 45$  мм рт. ст. у спокої, за даними ехокардіографії (ЕхоКГ). Фенотип «артеріальна гіпертензія» становили 17 (24,6 %) хворих з АГ без критеріїв, специфічних для інших фенотипів СН зі збереженою ФВ, порівнянних за віком і рівнем артеріального тиску. Пацієнти отримували лікування, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування АГ 2018 [37] та СНзбФВ 2016 [26], зокрема, петльові діуретики (приймали 30 (43,5 %) хворих), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА) (65 (94,2 %)),

тіазидні та тіазидоподібні діуретики (57 (82,6 %)), β-адреноблокатори (61 (88,4 %)), а також статини (69 (100 %)), антитромбоцитарні препарати (67 (97,3 %)) та антикоагулянти (19 (27,5 %)).

Усім пацієнтам проведено загальноклінічне і рутинне інструментальне та лабораторне обстеження, з розрахунком ШКФ за формулою СКД-ЕРІ. Визначено рівень NT-proBNP за допомогою імуноферментного методу (ELISA). Усім хворим у перші дві доби проведено трансторакальну ЕхоКГ з доплерографією (визначали кінцевосистолічний та кінцеводіастолічний об'єми (КСО і КДО) та індекси (КДІ та КСІ), ФВ ЛШ за Simpson, ударний об'єм (УО) та ударний індекс (УІ), ІОЛП, товщину задньої стінки ЛШ (ТЗСЛШ), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), кінцеводіастолічний розмір (КДР), діаметр ПШ, швидкість трикуспідальної регургітації (ШТР), СТЛА, розраховано індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ) за формулою  $ІММЛШ = 1,04 \cdot [(КДР + ТЗСЛШ + ТМШП)^3 - КДР^3] - 13,6$ , швидкість піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А, час сповільнення раннього діастолічного наповнення та час ізвольомічної релаксації, швидкість руху септального та латерального сегментів мітрального кільця ( $e'_{септ}$  та  $e'_{лат}$ ) з розрахунком  $e'_{серед}$  відношення Е/е'. Розраховано тиск заклинювання легеневих капілярів (ТЗЛК) за формулою:  $ТЗЛК = (1,24 \cdot E/e') + 1,9$  та транспульмональний градієнт (ТПГ) за формулою:  $ТПГ = середній тиск у ЛА - ТЗЛК$  [20].

Проведена апланаційна тонометрія з визначенням показників центральної гемодинаміки та артеріальної жорсткості: центрального систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску, тиску аугментації (АР), індексу аугментації, стандартизованого до частоти серцевих скорочень 75 за 1 хв ( $AIx_{75}$ ), швидкості поширення пульсової хвилі на каротидно-феморальному сегменті (ШППХ<sub>кф</sub>). Розраховано показники артеріального еластансу (Еа), шлуночкового еластансу (Еs) та їх відношення (Еа/Еs) за формулою:  $Ea = (0,9 \cdot САТ) / УО$  та  $Es = (0,9 \cdot САТ) / КСО$ . Пацієнтам проведено тест з визначенням дистанції 6-хвилинної ходьби [5]. Функціональний стан ендотелію визначали за допомогою ендотеліязалежної вазодилатації (ЕЗВД) методом манжеткової проби. Дослідження починали після перебування пацієнта в горизонтальному положенні протягом 10 хв. У режимі двомірного ультразвукового сканування фіксували зміни діаметра плечової артерії у відповідь на збільшення потоку крові при проведенні проби (ендотеліязалежна реакція). У ході дослідження діаметр плечової артерії вимірювали у стані спокою, потім навколо плеча наклада-

ли манжету сфігмоманометра і накачували її до 200 мм рт. ст., з утриманням у фазі оклюзії протягом 5 хв. Через 90 с після зняття манжети знов вимірювали діаметр плечової артерії. Вимірювання здійснювали лінійним методом, який полягає у визначенні діаметра артерії з використанням двох точок, установлюваних ультразвуковим курсором: однієї – на межі адвентиція-медія передньої стінки артерії, другої – на межі медія-адвентиція задньої стінки [2, 34]. Розраховували ЕЗВД як характеристику ендотеліязалежної відповіді, що дорівнює відношенню зміни діаметра плечової артерії після декомпресії до діаметра артерії у стані спокою, вираженому в процентах до вихідного діаметра. Нормальною реакцією плечової артерії вважали її дилатацію більше ніж на 10 % від вихідного діаметра [34].

Генотипування для NOS3 (шляхом SNP rs2070744, що відповідає амінокислотному заміщенню T786C у трансльованому білку) виконували за допомогою TaqMan assay (Thermo Fisher Scientific, США) методом ПЛР у режимі реального часу (Applied Biosystems, США) з використанням для детекції продуктів ампліфікації TaqMan зондів. Зразки геномної ДНК було виділено зі стабілізованої крові реагентом Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, США). Ці дослідження були виконані в лабораторії науково-дослідницького інституту експериментальної та клінічної медицини НМУ ім. О.О. Богомольця.

Пацієнти були розділені за генотипами на три групи. 1-шу групу становили хворі з «диким» гомозиготним генотипом ТТ гена NOS3; 2-гу – хворі з гетерозиготним генотипом ТС; 3-тю – з «мутантним» гомозиготним генотипом СС.

Статистичний аналіз результатів дослідження виконано з використанням Microsoft Excel, пакета для статистичного аналізу MedStat. Статистичну значущість різниці показників середніх величин у групах порівняння оцінювали за допомогою непараметричних критеріїв для незалежних вибірок. Для порівняння категорійних змінних застосовували  $\chi^2$ -тест. При використанні будь-яких статистичних методів статистично значущими вважали відмінності при значеннях ризику помилки  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

«Дикий» гомозиготний генотип ТТ гена NOS3 визначено у 34 хворих (49,3 %; група ТТ), гетерозиготний генотип ТС – у 21 хворого (30,4 %; група ТС) і «мутантний» гомозиготний генотип СС – у 14 хворих (20,3 %; група СС).

Групи не відрізнялися за співвідношенням статей (чоловіків, відповідно, 19 (55,9 %), 12 (60 %)

Таблиця 1

Клінічна характеристика і рівень NT-proBNP у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3

Показник	ТТ (n=34)	СТ (n=21)	СС (n=14)
Жінки	15 (44,1 %)	7 (33,3 %)	7 (50 %)
Чоловіки	19 (55,9 %)	14 (66,7 %)	7 (50 %)
Середній вік, роки	67,3±8,5	63,8±13,1	65,3±10,7
ІМ в анамнезі, %	16 (47 %)	9 (42,8 %)	8 (53,3 %)
Ожиріння, %	18 (52,9 %)	9 (42,8 %)	10 (71,4 %)
Фібриляція передсердь, %	9 (26,5 %)	5 (23,8 %)	7 (50 %)
Цукровий діабет, %	12 (35,3 %)	9 (42,8 %)	7 (50 %)
ХОЗЛ, %	6 (17,6 %)	4 (19 %)	3 (21,4 %)
Хронічна хвороба нирок, %	10 (29,4 %)	6 (28,6 %)	5 (35,7 %)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	71,2±16,3	75,9±17,4	69,7±13,2
II ФК за NYHA	18 (52,9 %)	12 (57,1 %)	5 (35,7 %)
III ФК за NYHA	16 (47,1 %)	9 (42,9 %)	9 (64,3 %)*
Середній ФК	2,47±0,50	2,42±0,50	2,60±0,50
Клінічні фенотипи			
Старіння	4 (11,7 %)	5 (23,8 %)	2 (11,1 %)
Ожиріння	10 (29,4 %)	4 (19 %)	0*°
Захворювання коронарних артерій	10 (29,4 %)	2 (9,6 %)	4 (22,2 %)
Легенева гіпертензія	5 (14,7 %)	5 (23,8 %)	7 (38,9 %)*
Артеріальна гіпертензія	5 (14,7 %)	5 (23,8 %)	1 (16,7 %)
Дистанція шестихвилинної ходьби, м	371,8±77,7	385,7±85,4	314,3±69,1*°
NT-proBNP, пг/мл	668,1±317,8	636,9±433,2	806,9±369,7*°
Петльові діуретики	12 (35,3 %)	10 (47,6 %)	8 (57,1 %)
ІАПФ/БРА	32 (94,1 %)	19 (90,5 %)	14 (100 %)
Тіазиди	28 (82,3 %)	16 (76,2 %)	13 (92,8 %)
Бета-адреноблокатори	29 (85,3 %)	19 (90,5 %)	13 (92,8 %)
Бета-адреноблокатори в цільовій дозі	14 (41,2 %)	10 (47,6 %)	6 (42,8 %)
Статини	34 (100 %)	21 (100 %)	14 (100 %)
Ацетилсаліцилова кислота	33 (97 %)	21 (100 %)	13 (92,8 %)
Варфарин/НОАК	8 (23,6)	5 (23,8)	6 (42,8 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи СТ: °  $p < 0,05$ ; °°  $p < 0,01$ . НОАК – новітні антикоагулянти.

і 11 (61,1 %);  $p > 0,05$ ) та за середнім віком ((67,1±8,9), (65,4±10,6) і (64,9±10,3) року;  $p > 0,05$ ).

Пацієнти трьох груп з різними генотипами не відрізнялися за частотою ІМ в анамнезі, ФП, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), цукрового діабету 2-го типу і середнім рівнем ШКФ (усі  $p > 0,05$ ; табл. 1).

При аналізі частоти різних фенотипів, виділених нами з використанням критеріїв Shah [3], при-

вертало увагу переважання серед пацієнтів з генотипом СС фенотипу «легенева гіпертензія», який визначався у 38,9 %, що було статистично значуще частіше, ніж у пацієнтів з генотипом ТТ (14,7 %;  $p < 0,01$ ). Статистично значущих міжгрупових відмінностей щодо частоти інших клінічних фенотипів не зафіксовано (всі  $p > 0,05$ ; див. табл. 1).

За даними проби з шестихвилинною ходьбою, толерантність до фізичного навантаження вияви-

Таблиця 2

Показники структурно-функціонального стану серця і тиску в легеневій артерії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3 (M±SD)

Показник	ТТ (n=34)	ТС (n=21)	СС(n=14)
КДІ, мл/м <sup>2</sup>	74,3±10,9	71,6±12	72,1±12,8
КСІ, мл/м <sup>2</sup>	32,1±6,9	33,7±5,6	34,6±9,9
УІ, мл/м <sup>2</sup>	41,1±6	39,6±6,9	38,1±8,9
ФВ ЛШ, %	54,4±4,1	54±4	52,4±4,3
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	187,4±37,1	182,2±25,7	195,2±28,5 <sup>°°</sup>
ІОЛП, мл/м <sup>2</sup>	40,50±7,04	42,4±7	47,5±12,8*
ШТР, м/с	3,01±0,40	3,1±0,7	3,4±0,7*
ТЗЛК, мм рт. ст.	19,1±9,3	19,6±2,5	21,3±3,2 <sup>°°</sup>
ТПГ, мм рт. ст.	17,2±10,1	20,7±17,6	28,9±17,2 <sup>°°</sup>
e' <sub>серед'</sub> , см/с	5,0±1,7	5,3±0,8	4,7±0,6 <sup>°°</sup>
E/e'	14,5±1,3	15,1±1,5	15,9±2,1 <sup>°°</sup>
СТЛА, мм рт. ст.	39,6±10,3	40,0±19,2	50,0±19,9 <sup>°°</sup>
Середній градієнт тиску на клапані ЛА, мм рт. ст.	33,9±10,3	35,1±19,2	45,3±19,8 <sup>°°</sup>
Брахіальний САТ, мм рт. ст.	145,1±11,1	148,9±7,8	148,6±11,2
Центральний САТ, мм рт. ст.	132,6±12,7	133,2±12,4	133,7±7,3

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: \* p<0,05; \*\* p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи СТ: ° p<0,05; °° p<0,01.

лася найгіршою в пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом СС, порівняно з пацієнтами двох інших груп (p<0,05; див. табл. 1), що відповідало збільшенню рівня NT-proBNP у групі СС на 17,2 і 21,1 %, порівняно з групами ТТ і ТС (p<0,01).

Середні величини показників структурно-функціонального стану серця і тиску в ЛА у пацієнтів трьох груп наведені в табл. 2. За відсутності суттєвих відмінностей щодо КДІ, КСІ, УІ і ФВ (всі p>0,05), пацієнти з генотипом СС мали більший ІММЛШ, ніж пацієнти з генотипами ТТ і ТС (на 4 і 8,7 %; p<0,05), що асоціювалося зі збільшенням ІОЛП на 14,7 % порівняно з генотипом ТТ (p=0,027).

Про більший ступінь вираження діастолічної дисфункції ЛШ у пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом, порівняно з гомозиготним «диким» (ТТ) і гетерозиготним (ТС) демонструє зниження e'<sub>серед'</sub> на 6,4 і 12,7 % відповідно (p<0,05) і збільшення E/e' на 8,8 та 5 % (p<0,05; див. табл. 2).

При оцінці СТЛА він був найвищим у групі з двома мутантними алелями С ((50,0±19,9) порів-

няно з (39,6±10,3) мм рт. ст. у групі ТТ і (40,0±19,2) у групі ТС; p<0,05). При цьому в групі СС були найбільшими розрахункові показники – як ТЗЛК (порівняно з групою ТТ на 10,3 % і групою ТС – на 8 %), так і ТПГ (відповідно на 38,6 і 26 %, p<0,05; див. табл. 2).

За відсутності відмінностей величин середнього брахіального артеріального тиску (АТ) і системного судинного опору (ССО) в трьох групах, у пацієнтів з гомозиготним мутантним генотипом СС спостерігали більший ступінь вираження порушення пружно-еластичних властивостей артерій за показниками пульсової хвилі – AIx<sub>75</sub> (p<0,001) і ШППХкф (p<0,05) (табл. 3). Цьому відповідало і зниження системного артеріального комплаєнсу (САК) у групі СС на 38,2 %, порівняно з його середньою величиною в групі ТТ, і на 29 %, порівняно з ТС (p<0,05) і збільшення показника артеріального еластансу E<sub>a</sub>, відповідно на 21 і 9 % (p<0,05; див. табл. 3). Унаслідок відсутності відмінностей величин E<sub>s</sub> у трьох групах, підвищення E<sub>a</sub> у пацієнтів з гомозиготним мутантним фенотипом СС асоціювалося з порушенням шлуночково-

Таблиця 3

**Показники пульсової хвилі, артеріального і кінцевосистолічного еластансу і ЕЗВД у пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від генотипу NOS3 (M±SD)**

Показник	ТТ (n=34)	ТС (n=21)	СС (n=14)
АТ середній, мм рт. ст.	106,6±9,6	109,5±10,2	110,2±9,5
ССО, мм рт. ст./мл	1,65±0,40	1,85±0,30	1,90±0,80
САК, мл/мм рт. ст.	1,6±0,2	1,6±0,3	1,1±0,2*°
АІх <sub>75</sub> , %	26,5±4,6	27,3±5,6	33,8±4,9***
ШППХ <sub>кф</sub> , м/с	12,2±0,8	12,4±1,1	13,1±0,7*°
Еа, мм рт. ст./мл	1,9±0,3	2,1±0,3	2,3±0,2*°
Еs, мм рт. ст./мл	2,6±0,6	2,6±0,9	2,6±1,1
Еа/Еs	0,8±0,2	0,8±0,2	0,96±0,20*°
ЕЗВД, %	10,1±4,5	9,8±2,2	8,1±2,5*°

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи ТТ: \* p<0,05; \*\* p<0,01. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів групи СС: ° p<0,05; °° p<0,01.

артеріального сполучення за показником Еа/Еs (p=0,01).

За даними манжеткової проби, у пацієнтів групи СС, порівняно з такими в групах ТТ і ТС, спостерігалось погіршення ЕЗВД, відповідно на 19,8 і 17,3 % (p<0,05; див. табл. 3).

Дефіциту NO, який утворюється із L-аргініну за посередництвом конституційної, або ендотеліальної NOS, так званої NOS3, надається важливе значення в патогенезі артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця [26] і хронічної СН зі зниженою ФВ ЛШ [15, 18].

NOS3 експресується в ендотеліоцитах, кардіоміоцитах, тромбоцитах і клітинах ендокарда [29]. За умови достатнього запасу L-аргініну та кофакторів, рівень експресії та/або стабільність NOS3 є визначальним для регуляції утворення NO у відповідних клітинах, головним чином, ендотеліоцитах.

Унаслідок активації оксидом азоту пропріційної до його кількості розчиненої гуанілатциклази утворюється циклічний гуанозинмонофосфат, який, своєю чергою, активує протеїнкіназу G, що викликає фосфорилування низки внутрішньоклітинних білків, зокрема тих, які беруть участь у регуляції Ca<sup>2+</sup>-каналів. Унаслідок зменшення рівня Ca<sup>2+</sup> в цитоплазмі гладеньком'язових клітин, вони розслаблюються зі зменшенням тону судин [28, 32, 35]. Рівень утворення NO в ендотелії коронарних артерій регулює також розслаблення кардіоміоцитів і діастолічну функцію ЛШ та його жорсткість [12, 32]. Через розчинену гуанілатциклазу реалізується й антипроліфера-

тивний ефект NO щодо міоцитів судин і міокарда [32]. Саме з урахуванням цих механізмів сучасна гіпотеза патогенезу СНзбФВ передбачає ключову роль у ньому дефіциту NO і зменшення розчиненої гуанілатциклази і визначає збільшення продукції оксиду азоту за участю NOS3 потенційною терапевтичною метою [1].

Є підстави вважати, що на активність і стабільність NOS3, які визначають синтез NO, впливають два генетичні поліморфізми NOS3 [29, 31, 36]. Поліморфізм промотора T786C гена NOS3 впливає на активність транскрипції гена NOS3 [22], активність NOS3 у тромбоцитах [7], і зниження продукції NO ендотеліоцитами [23].

Поліморфізм у кодоні 298 екзону 7 G894T гена NOS3 призводить до заміни глутамату на аспартат у кодоні 298 білка NOS3, що асоціюється зі зниженням синтезу NO внаслідок зменшення зв'язування NOS3 з кавеоліном-1.

Обидва генетичні поліморфізми здебільшого вивчали в аспекті визначення їхнього зв'язку з частотою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця і СН зі зниженою ФВ з отриманням неоднозначних результатів [23, 38, 39]. Суперечливі дані отримані і при поодиноких дослідженнях зв'язку поліморфізмів із виживанням пацієнтів із СН із ФВ < 40 % [15, 16, 17], а також зі ступенем вираження симптомів і зниження ФВ, що певною мірою пояснюють значущістю етнічних розбіжностей пацієнтів [15, 26].

Досліджень зв'язку певних поліморфізмів NOS3 з розвитком та перебігом СНзбФВ практично немає, а два наявні [6, 8] мають суттєві обме-



ження. Водночас теоретично зменшенню продукції NO, зокрема внаслідок генетично зумовленого зменшення експресії та/або активації NOS3, може належати суттєва роль у формуванні не одного, а кількох патофізіологічних механізмів, які лежать в основі саме цього виду СН. Це і діастолічна дисфункція ЛШ, і ендотеліальна дисфункція дрібних коронарних артерій [22], і жорсткість системних і легеневих артерій, яка зумовлює збільшення пульсуючого навантаження на ЛШ [8].

Результати нашого дослідження вперше встановили зв'язок між наявністю двох мутантних алелів С NOS3, що, за даними літератури, пов'язано зі зменшенням синтезу NO [14] з гіршою діастолічною функцією ЛШ, за даними трьох її показників –  $e'_{\text{серед.}}$  E/e', який корелює із тиском наповнення ЛШ ( $p < 0,05$ ), і ІОЛП ( $p < 0,05$ ), порівняно з пацієнтами з генотипами ТТ і ТС (див. табл. 2).

Вищий СТЛА у пацієнтів з генотипом СС, імовірно, був зумовлений, головним чином, більшим ступенем вираження посткапілярної ЛГ, відповідно до вищого, ніж у двох інших групах, рівня E/e' і розрахункового ТЗЛК (див. табл. 2). Водночас збільшення ТПГ у цій групі могло вказувати на приєднання і реактивної прекапілярної ЛГ в умовах більшого дефіциту NO [9, 20]. Уточнення внеску реактивної ЛГ потребує безпосереднього вимірювання тиску в ЛА і «легеневих капілярах». У своїй роботі Duarte (2018) не знайшли зв'язку ступеня вираження ЛГ і величини ТПГ з поліморфізмом ТС гена NOS3 768, за наявності такого з поліморфізмом Glu298Asp. Суттєвим недоліком цього дослідження є залучення пацієнтів із хронічною СН, незалежно від ФВ.

Виявлене нами вперше зменшення ЕЗВД у манжетковій пробі в пацієнтів з двома «мутантними» алелями СС, порівняно з двома іншими групами, відповідає даним літератури про зв'язок такого генотипу з продукцією NO ендотеліоцитами [31]. Слід підкреслити, що інструментальні й генетичні дослідження проводилися різними дослідниками, незалежно один від одного, тобто результати були «засліплені».

Більший ступінь вираження дисфункції ендотелію і, ймовірно, менший антипроліферативний ефект генотипу СС могли сприяти ущільненню

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – К.А.; збір матеріалу – К.Ч., Л.Н., А.Б., А.К., З.Л.; обробка матеріалу, написання тексту, статистичне опрацювання даних – К.Ч.; редагування тексту – К.А., Ю.Р.*

## Література

1. Амосова К.М., Сидорчук Л.П., Кушнір О.В. Зміни функції ендотелію під впливом комбінованого лікування у хворих на артеріальну гіпертензію // Буков. мед. вісн.– 2010.– № 14.– С. 3–6.
2. Воронков Л.Г., Шкурят І.А., Бесага Є.М. Ендотеліальна вазодилатація та її прогностичне значення у хворих з хронічною серцевою недостатністю і систолічною дисфункцією лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2005.– № 6.– С. 86–90.
3. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О. та ін.

великих і середніх системних артерій, зі збільшенням  $AIx_{75}$  і зменшенням  $ШППХ_{\text{кф}}$ .

Варто відзначити, що зіставність трьох груп пацієнтів з різними генотипами за статтю, віком, частотою цукрового діабету і середнім брахіальним АТ дозволяє виключити значущість цих факторів у порушенні пружно-еластичних властивостей у пацієнтів з двома «мутантними» алелями. Водночас у дослідженні А. Bielecka-Dobrowa (2017) наявність у пацієнтів СН зі збереженою (> 50 %) і помірно зниженою (40–50 %) ФВ одного алеля С асоціювалася лише зі зниженням брахіального АТ і гіршим ФК за NYHA. Суттєвим обмеженням цієї роботи є практично відсутність пацієнтів із генотипом СС (1 % серед 110 обстежених), а також відсутність досліджень пульсової хвилі й діастолічної функції ЛШ.

Підвищення пульсового навантаження на ЛШ у пацієнтів, гомозиготних за мутантним алелем, у нашому дослідженні, ймовірно, сприяло збільшенню гіпертрофії ЛШ за показником ІММЛШ, а також поглибленню діастолічної дисфункції.

Клінічна значущість отриманих нами результатів полягає у визначенні певної генотип-фенотипічної асоціації і доцільності апробації ефективності методів терапії СНзбФВ із потенційною дією на підвищення рівня NO – неорганічного нітриту, перш за все в пацієнтів з генотипом СС.

Обмеженням нашого дослідження є відсутність даних інвазивної оцінки ступеня вираження й характеру ЛГ і незалучення до аналізу поліморфізму NOS3 894 G/T.

## ВИСНОВКИ

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією і серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду лівого шлуночка наявність двох мутантних алелів СС гена NOS3 rs 2070744, порівняно з іншими поліморфізмами, асоціюється з більшим ступенем вираження діастолічної дисфункції лівого шлуночка, легеневої гіпертензії і порушенням ендотеліальної вазодилатації та пружно-еластичних властивостей системних артерій за даними аналізу пульсової хвилі.

- Ендотелійзалежна вазодилатація у хворих з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST та відновленим коронарним кровотоком: механізми розвитку та значення для клінічного перебігу захворювання // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 2.– С. 14–23.
4. Амосова Е.Н., Черняева Е.И., Руденко Ю.В. и др. Фенотип-ориентированный подход к клинической оценке пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса левого желудочка // Серце і судини.– 2018.– № 3.– С. 76–83.
  5. ATS Statement. Guidelines for the Six-Minute Walk Test // Amer. J. Respiratory and Critical Care Medicine.– 2002.– Vol. 166 (1).– P. 111–117. doi: 10.1164/ajrccm.166.1.at1102.
  6. Bielecka-Dabrowa A., Sakowicz A., Pietrucha T. et al. The profile of selected single nucleotide polymorphisms in patients with hypertension and heart failure with preserved and mid-range ejection fraction // Scientific Reports.– 2017.– Vol. 7.– doi: 10.1038/s41598-017-09564-9.
  7. Dosenko V.E., Zagorij V.Y., Haytovich N.V. et al. Allelic polymorphism of endothelial NO-synthase gene and its functional manifestations // Acta Biochim. Pol.– 2006.– Vol. 53.– P. 299–302.
  8. Duarte J.D., Kansal M., Desai A.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase genotype is associated with pulmonary hypertension severity in left heart failure patients // Pulm. Circ.– 2018.– Vol. 8 (2).– P. 1–8. doi: 10.1177/2045894018773049.
  9. Gerges C., Gerges M., Lang M.B. et al. Diastolic pulmonary vascular pressure gradient: a predictor of prognosis in out-of-proportion pulmonary hypertension // Chest.– 2013.– Vol. 143.– P. 758–766. doi: 10.1378/chest.12-1653.
  10. Guazzi M., Arena R. Pulmonary hypertension with left-sided heart disease // Nat. Rev. Cardiol.– 2010.– Vol. 7.– P. 648–659. doi: 10.1038/nrcardio.2010.144. Epub 2010 Oct 5.
  11. Guazzi M., Naeije R. Pulmonary hypertension in heart failure: pathophysiology, pathobiology, and emerging clinical perspectives // J. Am. Coll. Cardiol.– 2017.– Vol. 69.– P. 1718–1734. doi: 10.1016/j.jacc.2017.01.051.
  12. Heymes C., Vanderheyden M., Bronzwaer J. et al. Endomyocardial nitric oxide synthase and left ventricular preload reserve in dilated cardiomyopathy // Circulation.– 1999.– Vol. 99.– P. 3009–3016.
  13. Kjaergaard J., Akkan D., Iversen K.K. et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure // Am. J. Cardiol.– 2007.– Vol. 99.– P. 1146–1150. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.052.
  14. Lam C.S., Roger V.L., Rodeheffer R.J. et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2009.– Vol. 53.– P. 1119–1126. doi: 10.1016/j.jacc.2008.11.051.
  15. Martinelli N.C., Santos K.G., Biolo A. et al. Polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene in systolic heart failure: an haplotype analysis // Nitric Oxide: Biology and Chemistry.– 2012.– Vol. 26 (3).– P. 141–147. doi: 10.1016/j.niox.2012.01.003.
  16. Matsa L.S., Rangaraju A., Vengaldas V. et al. Haplotypes of NOS3 gene polymorphisms in dilated cardiomyopathy // PLoS One.– 2013.– Vol. 8.– P. e70523. doi: 10.1371/journal.pone.0070523.
  17. McNamara D.M., Tam S.W., Sabolinski M.L. et al. Endothelial nitric oxide synthase (NOS3) polymorphisms in African Americans with heart failure: results from the A-HeFT trial // J. Card. Fail.– 2009.– Vol. 15 (3).– P. 191–198. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.028.
  18. McNamara D.M., Holubkov R., Postava L. et al. Effect of the Asp298 variant of endothelial nitric oxide synthase on survival for patients with congestive heart failure // Circulation.– 2003.– Vol. 107.– P. 1598–1602.
  19. Moguib O., Raslan H.M., Rasheed I.A. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene (T786C and G894T) polymorphisms in Egyptian patients with type 2 diabetes // J. Genetic Engineering and Biotechnology.– 2017.– Vol. 15 (2).– P. 431–436. doi: 10.1016/j.jgeb.2017.05.001.
  20. Naeije R., Vachiery J.-L., Yerly P. et al. The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease // Eur. Respiratory J.– 2013.– Vol. 41.– P. 217–223. doi: 10.1183/09031936.00074312.
  21. Nagueh S.F., Appleton C.P., Gillebert T.C. et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22 (2).– P. 107–133. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.023.
  22. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786>C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm // Circulation.– 1999.– Vol. 99 (22).– P. 2864–2870.
  23. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M. et al. T-786->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // Am. J. Cardiol.– 2000.– Vol. 86.– P. 628–634. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01041-9.
  24. Naseem K.M., Roberts W. Nitric oxide at a glance // Platelets.– 2011.– Vol. 22.– P. 148–152. doi: 10.3109/09537104.2010.522629. Epub 2010 Nov 4.
  25. Noiri E., Satoh H., Taguchi J. et al. Association of eNOS Glu298Asp polymorphism with end-stage renal disease // Hypertension.– 2002.– Vol. 40.– P. 535–540.
  26. Oliveira-Paula G.H., Lacchini R., Tanus-Santos J.E. et al. Clinical and pharmacogenetic impact of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms on cardiovascular diseases // Nitric Oxide.– 2017.– Vol. 63.– P. 39–51. doi: 10.1016/j.niox.2016.08.004.
  27. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  28. Quyyumi A.A., Dakak N., Andrews N.P. et al. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilatation in the human heart // Circulation.– 1995.– Vol. 92.– P. 320–326.
  29. Senthil D., Raveendran M., Shen Y.H. et al. Genotype-dependent expression of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and its regulatory proteins in cultured endothelial cells // DNA Cell Biol.– 2005.– Vol. 24.– P. 218–224.
  30. Simonneau G., Gatzoulis M.A., Adatia I. et al. Updated Clinical Classification of Pulmonary Hypertension // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62.– P. 34–41. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.029.
  31. Song J., Yoon Y., Park K.U. et al. Genotype-specific influence on nitric oxide synthase gene expression, protein concentrations, and enzyme activity in cultured human endothelial cells // Clin. Chem.– 2003.– Vol. 49.– P. 847–852.
  32. Terzi S., Yesilcimen K., Emre A., Yazıcı S. The Endothelial Nitric Oxide Synthase (NOS3-786T>C) Genetic

- Polymorphism in Chronic Heart Failure: Effects of Mutant -786C allele on Long-term Mortality // *Acta Cardiologica Sinica*.– 2017.– Vol. 33 (4).– P. 420–428. doi: 10.6515/ACS20161215B.
33. Thenappan T., Gomberg-Maitland M. Epidemiology of Pulmonary Hypertension and Right Ventricular Failure in Left Heart Failure // *Current Heart Failure Reports*.– 2014.– Vol. 11 (4).– P. 428–435. doi: 10.1007/s11897-014-0216-6.
  34. Thijssen D.H., Black M.A., Pyke K.E. et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 300 (1).– P. 2–12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.
  35. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. // *Lancet*.– 1989.– Vol. 2.– P. 977–1000.
  36. Veldman B.A., Spiering W., Doevendans P.A. et al. The Glu298Asp polymorphism of the NOS3 gene as a determinant of the baseline production of nitric oxide // *J. Hypertens*.– 2002.– Vol. 20.– P. 2023–2027.
  37. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39.– P. 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
  38. Yoshimura M., Nakayama M., Shimasaki et al. AT-786C mutation in the 5-flanking region of the endothelial nitric oxidase synthase gene and coronary arterial vasomotility // *Am. J. Cardiol.*– 2000.– Vol. 85.– P. 710–714.
  39. Zakrzewski-Jakubiak M., de Denus S., Dube M.P. et al. Ten renin-angiotensin system-related gene polymorphisms in maximally treated Canadian Caucasian patients with heart failure // *Br. J. Clin. Pharmacol.*– 2008.– Vol. 65.– P. 742–751. doi: 10.1111/j.1365-2125.2007.03091.x.

### **Ассоциация полиморфизма гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3–786T>C) с тяжестью диастолической дисфункции левого желудочка и легочной гипертензии у пациентов с сердечной недостаточностью и сохраненной фракцией выброса левого желудочка**

Е.Н. Амосова<sup>1</sup>, Е.И. Черняева<sup>1</sup>, Ю.В. Руденко<sup>1</sup>, Л.В. Натрус<sup>1</sup>, А.Б. Безродный<sup>1</sup>, А.А. Коваленко<sup>2</sup>, З.В. Лысак<sup>2</sup>

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

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

**Цель работы** – определить полиморфизмы гена синтазы оксида азота –786T>C rs 2070744 и ассоциацию соответствующих генотипов с выраженностью диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), легочной гипертензии (ЛГ) и состоянием упруго-эластических свойств артерий у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) и сердечной недостаточностью (СН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ) ЛЖ.

**Материалы и методы.** Обследовано 69 пациентов в возрасте (67,4±10,2) года с АГ и СН с сохраненной ФВ: 29 (42 %) женщин и 40 (58 %) мужчин, с СН II–III функционального класса по NYHA, гемодинамически стабильных. По критериям Shah выделено: фенотип «старение» – 11 (15,9 %) человек, «ожирение» – 14 (20,3 %) пациентов, «заболевание коронарных артерий» – 16 (23,2 %) больных, «легочная гипертензия» – 17 (24,6 %) пациентов (с достоверным преобладанием больных генотипа CC), «артериальная гипертензия» – 17 (24,6 %) больных.

**Результаты и обсуждение.** «Дикий» гомозиготный генотип TT выявлен у 34 больных (49,3 %; группа TT), гетерозиготный генотип TC – у 21 (30,4 %; группа TC) и «мутантный» гомозиготный генотип CC – у 14 больных (20,3 %; группа CC). Группы не отличались по соотношению полов (мужчин 19 (55,9 %), 12 (60 %) и 11 (61,1 %); p<0,05), по среднему возрасту ((67,1±8,9), (65,4±10,6) и (64,9±10,3) года; p>0,05), и по частоте коморбидных состояний. Наименьшую дистанцию шестиминутной ходьбы зафиксировали в группе CC по сравнению с TT и TC ((371,8±77,7), (385,7±85,4) и (314,3±69,1); p<0,05), так же как и уровень NT-proBNP ((668,1±317,8), (636,9±433,2) и (806,9±369,7) пг/мл; p<0,05), больше ИММЛЖ ((187,4±37,1), (182,2±25,7) и (195,2±28,5) г/м<sup>2</sup>; p<0,05). Отмечено большую (p<0,05) выраженность диастолической дисфункции ЛЖ в группе CC по сравнению с TT и TC согласно показателям e'<sub>сред</sub> и E/e'. Систолическое давление в легочной артерии было самым высоким в группе CC (p<0,05), как и давление заклинивания в легочных капиллярах, и транспульмональный градиент (p<0,05). У пациентов группы CC были более нарушены упруго-эластические свойства артерий по показателям индекса аугментации (p<0,001) и скорости распространения пульсовой волны на каротидно-фemorальном сегменте (p<0,05), со снижением системного артериального комплаенса (на 38,2 и 29 % по сравнению с группами TT и TC (p<0,05) и увеличением артериального эластанса соответственно на 21 и 9 % (p<0,05). По данным манжеточной пробы, у пациентов группы CC, по сравнению с таковыми в группах TT и TC, наблюдали ухудшение эндотелийзависимой вазодилатации, соответственно на 19,8 и 17,3 % (p<0,05).

**Выводы.** У пациентов с АГ и СН с сохраненной ФВ ЛЖ наличие генотипа CC гена NOS3 rs 2070744, по сравнению с другими полиморфизмами, ассоциируется с большей выраженностью диастолической дисфункции ЛЖ, легочной гипертензии и нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и упруго-эластических свойств системных артерий по данным анализа пульсовой волны.

**Ключевые слова:** эндотелиальная NO-синтаза, диастолическая дисфункция, полиморфизмы, легочная гипертензия.

**Association of polymorphism of the endothelial NO synthase gene (NOS3-786T>C) with severity of left ventricle diastolic dysfunction and pulmonary hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction**K.M. Amosova<sup>1</sup>, K.I. Cherniaieva<sup>1</sup>, Yu.V. Rudenko<sup>1</sup>, L.V. Natrus<sup>1</sup>, A.B. Bezrodny<sup>1</sup>, A.A. Kovalenko<sup>2</sup>, Z.V. Lysak<sup>2</sup><sup>1</sup> O.O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine<sup>2</sup> Oleksandrivska Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to determine polymorphisms of the nitric oxide synthase gene -786T>C rs 2070744 and the association of the corresponding genotypes with the severity of left ventricle (LV) diastolic dysfunction (DD), pulmonary hypertension (PH) and elastic properties of the arteries in patients with arterial hypertension (AH) and heart failure (HF) with preserved ejection fraction (EF).

**Materials and methods.** We included 69 patients (pts) with AH and HF with preserved EF (31 female (41.9 %) and 33 male (58.1 %)), aged 67.4±10.2 years; II–III class NYHA, hemodynamically stable. According to Shah's criteria, the «aging» phenotype was identified in 11 (15.9 %) pts, «obesity» – 14 (20.3 %) pts, «coronary artery disease» – 16 (23.2 %) pts, «pulmonary hypertension» – 17 (24.6 %) pts (with a significant predominance of patients with CC genotype), «arterial hypertension» – 17 (24.6 %) pts.

**Results and discussion.** «Wild» homozygous TT genotype was found in 34 pts (49.3 %, TT group), heterozygous TC genotype – in 21 pts (30.4 %, TC group) and «mutant» homozygous CC genotype – in 14 pts (20.3 %, CC group). The groups did not differ in gender (male 19 or 55.9 %, 12 or 60 % and 11 or 61.1 %, p<0.05) and average age (67.1±8.9, 65.4±10.6 and 64.9±10.3 years p>0.05), and in prevalence of comorbidities. The worst result of 6-minute walk test was in the CC group compared with TT and TC (371.8±77.7, 385.7±85.4 and 314.3±69.1, p<0.05), as well as higher NT-proBNP level (668.1±317.8, 636.9±433.2 and 806.9±369.7, p<0.05), greater LVMI (187.4±37.1, 182.2±25.7 and 195.2±28.5, p<0.05). There was markedly more pronounced DD LV in the CC group compared with TT and TC, according to average e' (p<0.05) and E/e' (p<0.05). SPAP was the highest in the CC group (p<0.05), as well as PCWP and TPG (p<0.05). Patients of the CC group had worse elastic properties of arteries according to Alx75 (p<0.001) and PWVc-f (p<0.05), with a decrease in SAC (by 38.2 and 29 % compared to TT and TC (p<0.05) and an increase in Ea, respectively, by 21 and 9 % (p<0.05). According to the cuff test in patients of the CC group, compared with those in the TT and TC groups, worsening of endothelium-dependent vasodilation, respectively by 19.8 and 17.3 % (p<0.05) was revealed.

**Conclusions.** Compared to other polymorphisms, the CC genotype of the NOS3 rs 2070744 gene is associated with greater severity of DD LV, LH and impaired LV diastolic function and elastic properties of systemic arteries, according to pulse wave analysis in patients with AH and HF with preserved EF.

**Key words:** endothelial NO-synthase, diastolic dysfunction, polymorphisms, pulmonary hypertension.

УДК 616.1-084:374.73

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.6171>

## Вплив групового та індивідуального навчання пацієнтів на ефективність контролю факторів серцево-судинного ризику

Г.С. Ісаєва, Л.А. Рєзнік, М.М. Вовченко, О.О. Буряковська,  
Н.Ю. Ємельянова

ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

**Мета роботи** – порівняти ефективність групового та індивідуального навчання пацієнтів основам медичних знань для контролю основних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 210 хворих з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком. До 1-ї групи увійшли 75 пацієнтів, які проходили навчання у школах здоров'я «Основи здорового способу життя», до 2-ї групи – 75 пацієнтів, яким було запропоновано індивідуальне консультування. Групу контролю становили 60 хворих, які не проходили ні навчання, ні індивідуального консультування. Пацієнтів обох груп обстежено на початку та наприкінці дослідження. Проводили загальне клінічне обстеження, визначали антропометричні показники, рівень артеріального тиску, вміст глюкози, холестерину і його фракцій у крові.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що групове навчання пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком у школах здоров'я «Основа здорового способу життя» сприяє поліпшенню контролю артеріального тиску, але суттєво не впливає на поведінкові фактори ризику і показники ліпідного обміну. Індивідуальне навчання пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком приводить до статистично значущого зменшення рівнів артеріального тиску, поліпшення показників ліпідного обміну, збільшення фізичної активності та підвищення якості життя.

**Висновки.** Широке впровадження програм індивідуального консультування у практику установ охорони здоров'я України є доцільним і економічно обґрунтованим.

**Ключові слова:** вторинна профілактика серцево-судинних подій, навчання пацієнтів, високий серцево-судинний ризик.

Незважаючи на значні досягнення в профілактиці та лікуванні, серцево-судинні захворювання залишаються основною причиною смертності та інвалідизації в країнах Європи [5]. Найбільшою мірою це обумовлено низькою прихильністю до рекомендацій лікарів стосовно медикаментозного лікування і модифікації способу життя. Комплаєнс до медикаментозного лікування залишається вкрай низьким у більшості країн світу [9–11]. Ще складніше вплинути на спосіб життя пацієнта. За даними National Health and Nutrition Examination Survey 2011–2012, серед

людей віком 50 років та старших тільки 1,8 % дотримуються принципів здорового харчування і тільки 37,1 % мають 150 хв помірної фізичної активності або 75 хв важкої фізичної активності на тиждень [17].

Можливі різні стратегії для покращення прихильності населення до здорового способу життя. Безумовно, велику ефективність продемонстрували державні програми з обмеження ліпідів тваринного походження у продуктах харчування, контролю продажу алкоголю або тютюнових виробів, надмірно високих цін на сигарети, матеріального

Рєзнік Лариса Аркадіївна, к. мед. н., старш. наук. співр.  
відділу комплексного зниження ризику хронічних  
неінфекційних захворювань  
61039, м. Харків, просп. Любові Малої, 2а  
E-mail: [larisareznik@ukr.net](mailto:larisareznik@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції 11 грудня 2018 р.

© Г.С. Ісаєва, Л.А. Рєзнік, М.М. Вовченко, О.О. Буряковська, Н.Ю. Ємельянова, 2019

заохочення використання велосипедів або регулярних фізичних тренувань, активної інформаційної політики із залученням соціальної реклами та телебачення. Усі вищевказані стратегії потребують участі держави і відповідного фінансування.

Одним із ефективних методів підвищення комплаєнсу до рекомендацій лікаря є навчання пацієнтів основам медичних знань. Продемонстрована ефективність такого підходу при веденні хворих, що перенесли інсульт [7], або інфаркт міокарда [16], страждають на цукровий діабет [13], ожиріння [8]. Навчання може проводитися як у групах, так і індивідуально. Нами не знайдено інформації вітчизняних досліджень щодо ефективності навчання хворих для контролю факторів серцево-судинного ризику. Не порівнювалися індивідуальне і групове навчання. Не досліджувалися як їх вплив на різні фактори серцево-судинного ризику, так і економічні витрати при цих двох типах підвищення базових медичних знань хворих.

**Мета роботи** – порівняти ефективність групового та індивідуального навчання пацієнтів основам медичних знань для контролю основних факторів ризику серцево-судинних захворювань.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проводили на базі відділу комплексного зниження ризику хронічних неінфекційних захворювань ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» протягом 2016–2018 рр. Навчання пацієнтів здійснювали або у школах здоров'я, або індивідуально в режимі лікар-пацієнт. У проведенні дослідження були задіяні 5 лікарів (2 кардіологи, 1 ендокринолог, 1 дієтолог і 1 стоматолог), 1 інструктор з лікувальної фізкультури та 1 медична сестра. Фахівці, які проводили заняття з пацієнтами, не були тими лікарями, що призначали медикаментозне лікування. Пацієнти мали можливість у будь-який час звернутися для корекції терапії до свого лікаря.

У дослідження залучали хворих з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком. Критеріями залучення до дослідження були: підписана інформована згода; високий і дуже високий серцево-судинний ризик; бажання і можливість продовжувати медикаментозну терапію, що була підібрана в стаціонарі; відсутність побічних явищ, асоційованих з медикаментозною терапією; відсутність значних порушень когнітивної функції; високий рівень прихильності до медикаментозного лікування. Критеріями незалучення до дослідження були онкологічні захворювання, інсулінзалежний цукровий діабет, порушення функції щитоподібно-

дібної залози, серцева недостатність IV функціонального класу; депресивні розлади; порушення опорно-рухового апарату, що значно обмежують фізичну активність; заплановане оперативне втручання; неможливість з будь-яких причин продовжувати медикаментозну терапію, підібрану в стаціонарі, гострі запальні процеси.

Пацієнтів розподіляли в групи за допомогою рандомізації конвертами: 75 хворих проходили групове навчання в школах здоров'я «Основи здорового способу життя» (1-ша група), 75 хворих проходили індивідуальне навчання (2-га група) і 60 хворих увійшли до контрольної групи (3-тя група), які не проходили ні навчання, ні індивідуального консультування. Загальна тривалість навчання в групах – 1 рік. На початку і наприкінці дослідження визначали рівень артеріального тиску (АТ), вміст глюкози і ліпідів у крові, вивчали антропометричні показники, фізичну активність і силу м'язового скорочення, визначали показники якості життя та особливості харчової поведінки.

Групи не відрізнялися за віком та співвідношенням чоловіків і жінок. Середній вік хворих 1-ї групи дорівнював ( $63,68 \pm 8,44$ ) року, 2-ї групи – ( $61,63 \pm 10,74$ ) року, 3-ї групи – ( $63,44 \pm 8,91$ ) року. Чоловіків у 1-й групі було 21 (28 %), жінок – 54 (72 %); у 2-й групі – 25 (33 %) та 50 (67 %) відповідно. Обидві групи навчання були зіставні за кількістю чоловіків та жінок з групою контролю, до якої було залучено 20 (33 %) чоловіків і 40 (67 %) жінок.

Групи статистично значуще не відрізнялися за кількістю хворих на цукровий діабет, гіпертонічну хворобу, пацієнтів з інфарктом міокарда або ревакцеляризациєю в анамнезі. Також розподіл за стадіями гіпертонічної хвороби і функціональними класами серцевої недостатності за NYHA в групах був зіставним (табл. 1).

**Методи навчання пацієнтів.** Обсяг групового навчання передбачав 9 занять із частотою 1 раз на місяць. Тривалість заняття – 1 год. Кожне заняття складалося з 4 лекцій (по 15 хв кожна) та було присвячено одному з найпоширеніших хронічних неінфекційних захворювань: ішемічній хворобі серця (ІХС), гіпертонічній хворобі, цукровому діабету, захворюванням опорно-рухового апарату, щитоподібною залозі, вік-асоційованим ураженням центральної нервової системи. Особливу увагу приділяли основним факторам ризику цього захворювання і методам їх корекції. Заняття проводили кардіолог, дієтолог та інструктор з лікувальної фізкультури. На початку циклу пацієнтам видавали методичні матеріали та індивідуальний щоденник. Після кожного заняття пацієнти отримували завдання, які виконували в індивідуальному щоденнику.

Таблиця 1

## Клінічна характеристика пацієнтів

Показник	1-ша група (n=75)	2-га група (n=75)	3-тя група (n=60)	$\chi^2$ ; p
<b>Гіпертонічна хвороба</b>				
Немає	6 (8,0 %)	10 (13,3 %)	3 (5,0 %)	0,63; $p_{1-2}=0,428$ 0,12; $p_{1-3}=0,727$ 1,79; $p_{2-3}=0,181$
I стадії	0	3 (4,0 %)	3 (5,0 %)	1,36; $p_{1-2}=0,244$ 1,88; $p_{1-3}=0,170$ 0,02; $p_{2-3}=0,889$
II стадії	45 (60,0 %)	46 (61,3 %)	38 (63,3 %)	0,03; $p_{1-2}=0,867$ 0,05; $p_{1-3}=0,828$ 0,01; $p_{2-3}=0,953$
III стадії	24 (32,0 %)	16 (21,3 %)	16 (26,7 %)	2,18; $p_{1-2}=0,139$ 0,45; $p_{1-3}=0,500$ 0,27; $p_{2-3}=0,603$
<b>Стабільна стенокардія напруження</b>				
Немає	11 (14,7 %)	18 (24,0 %)	10 (16,7 %)	2,09; $p_{1-2}=0,148$ 0,10; $p_{1-3}=0,750$ 1,09; $p_{2-3}=0,297$
I ФК	4 (5,3 %)	7 (9,3 %)	5 (8,3 %)	0,39; $p_{1-2}=0,531$ 0,12; $p_{1-3}=0,729$ 0,01; $p_{2-3}=0,919$
II ФК	52 (69,3 %)	47 (62,7 %)	41 (68,3 %)	0,74; $p_{1-2}=0,389$ 0,48; $p_{1-3}=0,491$ 0,01; $p_{2-3}=0,951$
III ФК	8 (10,7 %)	3 (4,0 %)	6 (10,0 %)	1,57; $p_{1-2}=0,210$ 0,02; $p_{1-3}=0,845$ 1,08; $p_{2-3}=0,298$
Інфаркт міокарда в анамнезі	22 (29,3 %)	18 (24,0 %)	16 (26,7 %)	0,55; $p_{1-2}=0,460$ 0,12; $p_{1-3}=0,732$ 0,13; $p_{2-3}=0,723$
Реваскуляризація	11 (14,7 %)	10 (13,3 %)	9 (15,0 %)	0,06; $p_{1-2}=0,814$ 0,00; $p_{1-3}=0,957$ 0,08; $p_{2-3}=0,782$
<b>Серцева недостатність</b>				
Немає	16 (21,3 %)	16 (21,3 %)	9 (15,0 %)	0,89; $p_{1-3}=0,347$ 0,89; $p_{2-3}=0,347$
I ФК за NYHA	6 (8,0 %)	6 (8,0 %)	5 (8,3 %)	0,09; $p_{1-2}=0,814$ 0,06; $p_{1-3}=0,806$ 0,06; $p_{2-3}=0,806$
II ФК за NYHA	45 (60,0 %)	50 (66,7 %)	39 (65,0 %)	0,72; $p_{1-2}=0,397$ 0,17; $p_{1-3}=0,677$ 0,04; $p_{2-3}=0,839$
III ФК за NYHA	8 (10,7 %)	3 (4,0 %)	7 (11,7 %)	1,57; $p_{1-2}=0,210$ 0,01; $p_{1-3}=0,927$ 1,85; $p_{2-3}=0,174$
Цукровий діабет 2-го типу	21 (28,0 %)	23 (30,7 %)	15 (25,0 %)	0,13; $p_{1-2}=0,720$ 0,15; $p_{1-3}=0,695$ 0,53; $p_{2-3}=0,467$

Пацієнти індивідуальної групи також відвідували клініку 1 раз на місяць. Всього було 9 візитів. З пацієнтом по черзі (сам на сам) спілкувалися кардіолог, ендокринолог, дієтолог, стоматолог та інструктор з лікувальної фізкультури. Тривалість індивідуальної консультації з кожним спеціалістом становила 15 хв. Пацієнти також отримували завдання, які виконували в індивідуальному щоденнику.

**Інструментальне обстеження.** Усім пацієнтам вимірювали АТ, масу тіла, зріст, оцінювали співвідношення жирової і м'язової тканини, а також за допомогою педометрів визначали фізичну активність.

АТ вимірювали відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів [19].

Антропометричні показники визначали в легкому одязі, без взуття, у першій половині дня. Усі вимірювання проводила попередньо навчена медична сестра. Визначали зріст, масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

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

Склад тіла (кількість жирової і м'язової тканини, вісцерального жиру) визначали методом біоелектричного імпедансу за допомогою приладу Body Composition Monitor BF511 (Omron, Китай).

Фізичну активність пацієнтів оцінювали за кількістю пройдених за добу кроків за допомогою крокоміра Walking style III (Omron, Японія).

**Лабораторне обстеження.** Забір зразків крові для визначення рівня глюкози та холестерину проводили натщесерце, після 9-годинного інтервалу в прийомі їжі, в першій половині дня з кубітальної вени в об'ємі 10 мл. Рівні загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом на біохімічному аналізаторі HumaStar 200 (Human, Німеччина) з використанням реактивів виробництва Human (Німеччина). Вміст холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували за формулою:

$$ХС ЛПДНЩ = ТГ / 2,2.$$

Рівні холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald:

$$ХС ЛПНЩ = ЗХС - ХС ЛПВЩ - ТГ / 2,2.$$

Рівень глікемії визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі HumaStar 200 (Human, Німеччина) з використанням реактивів виробництва Human (Німеччина).

**Оцінювання досягнення цільових показників.** Досягнення цільових рівнів АТ та показників ліпідного обміну оцінювали відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіоло-

гів [6, 19]. Цільовим рівнем ХС ЛПНЩ для пацієнтів з дуже високим серцево-судинним ризиком було визначено показник, що дорівнює 1,8 ммоль/л. Для пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком цільовим рівнем ХС ЛПНЩ було обрано 2,5 ммоль/л, згідно з чинними рекомендаціями. Розраховували частку пацієнтів, які мали цільовий рівень ХС ЛПНЩ у кожній групі до початку навчання і через 1 рік участі в програмі.

**Лікування.** У дослідження залучали пацієнтів, яким була підібрана терапія при лікуванні в ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Пацієнтів залучали в дослідження тільки через 3 місяці після виписування зі стаціонару. До участі в цій науковій програмі запрошували лише тих пацієнтів, які приймали всі призначені медикаменти перед виписуванням зі стаціонару, не мали побічних явищ, асоційованих з медикаментозною терапією, були згодні і мали можливість її продовжувати. Терапію призначали лікарі ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» відповідно до чинних рекомендацій з лікування гіпертонічної хвороби, ІХС, цукрового діабету, дисліпідемії [6, 19]. При залученні в дослідження в групах, що мали проходити групове навчання (1-ша група), індивідуальне навчання (2-га група), і в групі контролю (3-тя група) антиагрегантну терапію отримували відповідно 74 (98,7%), 73 (97,3%) і 58 (96,7%) пацієнтів ( $p > 0,05$ ), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту – відповідно 58 (77,3%), 57 (76,0%) і 51 (85,0%) хворих ( $p > 0,05$ ); антагоністи рецепторів ангіотензину II – відповідно 12 (16,0%), 10 (13,3%) і 7 (11,7%) пацієнтів ( $p > 0,05$ );  $\beta$ -адреноблокатори – відповідно 47 (62,7%), 45 (60,0%) та 42 (70,0%) хворих ( $p > 0,05$ ). Статини призначали всім хворим у всіх трьох групах на момент залучення в дослідження. Сечогінні препарати отримували 51 (68,0%), 50 (66,7%) і 38 (63,3%) хворих відповідно у 1, 2 і 3-й групах ( $p > 0,05$ ). Антагоністи кальцієвих каналів отримували відповідно 12 (16,0%), 16 (21,3%) і 9 (15,0%) пацієнтів; івабрадин – 3 (4,0%), 2 (2,7%) і 1 (1,7%) пацієнт відповідно у 1, 2 і 3-й групах ( $p > 0,05$ ). Метформін отримували в 1, 2 і 3-й групах відповідно 17 (22,7%), 18 (24,0%) і 12 (20,0%) пацієнтів ( $p > 0,05$ ).

**Анкетування.** Показники якості життя визначали за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 Health Status Survey. Пацієнту надавалося вільне приміщення, попередньо проводили інструктаж, пацієнт самостійно заповнював опитувальник.

Прихильність до медикаментозного лікування визначали за допомогою шкали Моріскі – Гріна на етапі залучення і після завершення повного циклу



Таблиця 2

**Динаміка гемодинамічних показників у пацієнтів з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком**

Показник	На початку дослідження	Наприкінці дослідження	p
<b>1-ша група (n=75)</b>			
САТ, мм рт. ст.	134,9±15,5	124,6±9,5	0,010
ДАТ, мм рт. ст.	85,8±9,7	78,1±7,7	0,012
<b>2-га група (n=75)</b>			
САТ, мм рт. ст.	133,3±15,6	123,3±11,8	0,006
ДАТ, мм рт. ст.	83,6±8,9	78,6±7,8	0,005
<b>3-тя група (n=60)</b>			
САТ, мм рт. ст.	134,7±11,2	131,9±10,5	0,160
ДАТ, мм рт. ст.	84,5±10,6	82,2±9,7	0,218

навчання. У дослідження залучали тільки пацієнтів, які мали високий комплаєнс до медикаментозної терапії на етапі залучення в дослідження.

**Харчова поведінка.** Харчову поведінку оцінювали за допомогою опитування. Визначали добове споживання кухонної солі (менше або більше 5 г на добу), овочів і фруктів (менше або більше 500 г), фактор куріння (в минулому і в цей час) і вживання алкоголю. Опитувальник заповнював лікар зі слів пацієнта.

**Розрахунок економічних витрат.** Розрахунок економічних витрат проводили на підставі аналізу маршрутною карти пацієнта спільно з економістом. Враховували час лікаря, що витрачено на підпис інформованої згоди, оцінку стану хворого і вимірювання АТ та частоти серцевих скорочень, антропометричних показників. Окремо розраховували час роботи кардіолога, ендокринолога, стоматолога, дієтолога, інструктора лікувальної фізкультури. Розраховували час медичної сестри, що потребується для забору зразків крові, зняття електрокардіограми, вимірювання антропометричних показників. При аналізі економічних витрат на проведення шкіл здоров'я враховували час на підготовку до лекцій, підготовку відеоматеріалу.

**Етичні аспекти дослідження.** Протокол дослідження був схвалений локальною етичною комісією ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України». Дослідження проводили відповідно до принципів Гельсінської декларації. Усі пацієнти підписали згоду на участь у дослідженні.

**Статистичне опрацювання даних.** Статистичне опрацювання отриманих даних проводили за допомогою пакета статистичних програм SPSS 17 (IBM), Microsoft Office Excel 2003. Нормальність

розподілу даних оцінювали за методом Колмогорова – Смірнова. Дані, що відповідали нормальному розподілу, були представлені у вигляді середніх значень та помилки середнього ( $M \pm m$ ). Дані, які не відповідали критеріям нормального розподілу, представляли у вигляді медіани і 25 та 75 % квантилів. Статистичну значущість оцінювали за допомогою критерію Стьюдента при порівнянні середніх значень та методом  $\chi^2$  при порівнянні частот, з якими траплялися ознаки в групах.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

До початку навчання рівні систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ у групах статистично значуще не відрізнялися (табл. 2;  $p > 0,05$  для всіх груп).

Після навчання в 1-й і 2-й групах встановлено статистично значуще зниження рівнів АТ. У групі контролю показники статистично значуще не змінювалися. Також в обох групах навчання встановлено збільшення кількості хворих із цільовими показниками АТ. Якщо на початку дослідження у 1-й групі був 31 (41,8 %) пацієнт із цільовим рівнем АТ, а у 2-й групі – 46 (60,9 %), то наприкінці дослідження цей показник статистично значуще збільшився в обох групах – відповідно 59 (78,4 %;  $p = 0,0001$ ) та 69 (92 %;  $p = 0,0001$ ) осіб. Рівні САТ і ДАТ знизилися відповідно на 8,3 % ( $p = 0,001$ ) і 10,0 % ( $p = 0,004$ ) у хворих 1-ї групи і на 8,2 % ( $p = 0,002$ ) і 6,2 % ( $p = 0,001$ ) у хворих 2-ї групи (див. табл. 2).

Рівень ХС ЛПНЩ на початку спостереження статистично значуще не відрізнявся в 1, 2 і

Таблиця 3

**Динаміка показників ліпідного і вуглеводного обміну в пацієнтів з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком**

Показник	На початку дослідження	Наприкінці дослідження	p
<b>1-ша група (n=75)</b>			
ЗХС, ммоль/л	5,26±1,62	5,62±1,27	0,088
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,42±1,36	1,36±1,15	0,316
ТГ, ммоль/л	1,78±0,98	1,81±0,67	0,769
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,21±0,52	3,43±0,67	0,410
Глюкоза, ммоль/л	5,78±1,10	5,98±1,50	0,385
<b>2-га група (n=75)</b>			
ЗХС, ммоль/л	5,34±1,10	4,41±1,40	0,002
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,14±0,25	1,49±0,24	0,03
ТГ, ммоль/л	1,71±0,37	1,60±0,70	0,231
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,22±0,96	2,68±0,81	0,005
Глюкоза, ммоль/л	5,34±1,10	4,53±0,90	0,001
<b>3-тя група (n=60)</b>			
ЗХС, ммоль/л	5,31±1,20	5,12±0,90	0,329
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,19±0,37	1,21±0,22	0,720
ТГ, ммоль/л	1,68±0,72	1,71±0,68	0,815
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,12±0,94	2,98±1,20	0,478
Глюкоза, ммоль/л	5,09±1,15	4,70±1,04	0,053

3-й групі (табл. 3;  $p > 0,05$  для всіх груп). Кількість хворих із цільовими рівнями ХС ЛПНЩ на початку дослідження становила в першій групі – 8 (10,6 %), в другій – 2 (2,7 %), наприкінці дослідження – відповідно 16 (21,6 %,  $p = 0,084$ ) та 6 (8,0 %,  $p = 0,078$ ). У 1-й групі середні показники ліпідного обміну статистично значуще не змінилися (див. табл. 3). Водночас у 2-й групі встановлено статистично значуще зниження рівня ЗХС на 21,1 % ( $p = 0,031$ ), ХС ЛПНЩ на 20,1 % ( $p = 0,04$ ) та збільшення рівня ХС ЛПВЩ на 11 % ( $p = 0,03$ ).

Рівень глюкози крові до та після дослідження був у межах норми у всіх трьох групах. При цьому у 2-й групі він статистично значуще знизився (див. табл. 3). Прихильність до лікування оцінювали на етапі залучення в дослідження та після завершення повного циклу навчання, а в групі контролю – через один рік. До дослідження залучали тільки пацієнтів, що мали 4 бали за шкалою Моріскі –

Гріна. Після завершення навчання рівень прихильності до медикаментозного лікування в групі пацієнтів, що проходили навчання в школах здоров'я, становив 3,5 (1,5–3,5), в групі індивідуального навчання – 3,5 (2,0–3,5) і в групі контролю – 2,0 (1,0–3,0). За цим показником 1-ша і 2-га групи після завершення навчання статистично значуще не відрізнялися.

За антропометричними показниками до початку навчання пацієнти 1-ї і 2-ї груп статистично значуще не відрізнялися між собою і хворими контрольної групи. Наприкінці дослідження антропометричні показники пацієнтів 1-ї групи, а також показники, які характеризують склад тіла, статистично значуще не змінилися (табл. 4). Водночас у групі індивідуального навчання встановлено статистично значуще зниження ІМТ (на 7 %;  $p = 0,011$ ), вмісту жирової тканини (10,2 %;  $p = 0,013$ ), вісцерального жиру (на 13,4 %;  $p = 0,020$ ). У групі контролю також не було статистично зна-

Таблиця 4

**Динаміка антропометричних показників у пацієнтів з високим та дуже високим серцево-судинним ризиком**

Показник	На початку дослідження	Наприкінці дослідження	p
<b>1-ша група (n=75)</b>			
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	33,0±7,1	33,6±6,3	0,637
Жирова тканина, %	40,9±9,2	42,0±8,2	0,476
Вісцеральний жир, %	12,6±4,6	12,6±4,7	0,989
М'язова тканина, %	25,4±4,9	25,4±3,3	0,965
<b>2-га група (n=75)</b>			
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	31,8±5,7	29,8±4,1	0,011
Жирова тканина, %	38,9±6,1	35,3±6,1	0,013
Вісцеральний жир, %	12,4±4,8	10,7±3,8	0,020
М'язова тканина, %	25,1±4,6	24,9±6,9	0,805
<b>3-тя група (n=60)</b>			
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	32,1±4,9	30,8±5,1	0,157
Жирова тканина, %	39,1±7,2	38,3±6,8	0,533
Вісцеральний жир, %	12,6±4,1	11,9±5,4	0,426
М'язова тканина, %	24,6±6,5	24,9±5,8	0,790

чущих змін антропометричних показників (див. табл. 4).

На початку дослідження кількість хворих з ІМТ < 30 кг/м<sup>2</sup> серед пацієнтів 1-ї групи становила 28 (37,5 %), після закінчення освітнього циклу – 24 (32,4 %; p=0,493). У групі індивідуального консультування також не відзначено статистично значущих змін цього показника – 47 (62,5 %) осіб на початку дослідження та 50 (66,7 %) наприкінці спостереження (p=0,608).

Аналіз результатів опитування свідчить про те, що більшість пацієнтів обох груп (69 (92,0 %) осіб 1-ї групи та 68 (90,7 %) осіб 2-ї групи) не курили ні в минулому, ні в теперішній час. У 1-й групі 4 особи курили в минулому, 2 продовжують курити на момент залучення в дослідження; у другій групі – 4 (5,3 %) та 3 (4,0 %) особи відповідно. Наприкінці дослідження кількість курців в обох групах не змінилася.

Вживали алкоголь у помірних кількостях 4 (5,3 %) пацієнти 1-ї групи, 6 (8,0 %) – 2-ї групи і 3 (5,0 %) – 3-ї групи. Інші пацієнти обох груп – настільки рідко або в таких невеликих кількостях, що цим можна знехтувати. Наприкінці дослідження кількість пацієнтів, які вживають алкоголь,

зменшилася до 3 (4,0 %) осіб у 1-й групі та 4 (5,3 %) – у 2-й групі.

Достатня кількість овочів та фруктів (більш ніж 500 г на добу) в раціоні була у 18 (24,0 %) пацієнтів 1-ї групи та 15 (20,0 %) – 2-ї групи. Наприкінці дослідження цей показник статистично значуще не змінився – відповідно 22 (29,3 %) та 21 (28,0 %) пацієнт.

Кількість хворих, які вживали менше ніж 5 г кухонної солі на добу, становила 22 (29,3 %) у 1-й групі та 25 (33,3 %) – у 2-й групі; наприкінці дослідження – 26 (34,7 %) та 30 (40,0) осіб відповідно.

Фізична активність, оцінена за кількістю пройдених за добу кроків, статистично значуще не змінилася в 1-й групі ((2311,61±672,44) кроку за добу на початку дослідження та (2033,33±980,27) кроку за добу наприкінці дослідження; p=0,205), але зросла у 2-й групі – відповідно (2346,67±845,54) та (2654,67±722,08) кроку за добу (p=0,007).

У 1-й групі показник якості життя, оцінений за даними анкетування з використанням опитувальника SF-36 Health Status Survey, статистично значуще не змінився – (58,66±16,21) та (62,54±16,39) бала відповідно на початку і напри-

кінці дослідження ( $p=0,062$ ), в 2-й групі статистично значуще збільшився – відповідно з ( $58,16\pm 9,88$ ) до ( $67,21\pm 14,34$ ) бала ( $p=0,008$ ). Статистично значущих змін якості життя в 3-й групі не встановлено – відповідно ( $57,31\pm 16,21$ ) та ( $58,51\pm 16,39$ ) бала ( $p=0,688$ ).

Проведено оцінювання економічної ефективності обох стратегій профілактичного консультування. Витрати на одного пацієнта 1-ї групи становили 1057,01 грн, 2-ї групи – 1382,49 грн.

Таким чином, результати дослідження свідчать про вищу ефективність індивідуального навчання порівняно з груповим. Так, освітній цикл «Основи здорового способу життя» сприяє тільки поліпшенню контролю АТ і не впливає на рівні холестерину, антропометричні показники, поведінкові фактори ризику. Водночас у пацієнтів групи індивідуального навчання відзначено статистично значуще зменшення рівнів АТ, поліпшення показників ліпідного обміну, збільшення фізичної активності та підвищення якості життя.

В основу дослідження було покладено концепцію self-care (самостійної турботи про себе) як чинника, що впливає на перебіг хронічних неінфекційних захворювань. Е. Lee і Е. Park показали, що навчання пацієнтів разом з підтримкою родини сприяє вищій ефективності контролю АТ [15]. Ефективність активного залучення пацієнта у процес лікування продемонстровано М. Saptieux та співавторами при веденні хворих на цукровий діабет 2-го типу [4]. Підвищення базисного рівня медичних знань є одним із основних кроків до залучення пацієнта у процес контролю захворювання. Отримані нами дані не повністю узгоджуються з даними інших дослідників. Так, низкою праць доведено клінічну ефективність групових освітніх програм. Навчання у школах здоров'я з артеріальної гіпертензії сприяло не тільки поліпшенню контролю рівня АТ [2] і холестерину в крові, а й приводило до корекції основних поведінкових факторів ризику – зменшувалася кількість курців з ( $52,9\pm 3,2$ ) до ( $37,0\pm 3,1$ ) % ( $p<0,05$ ), кількість осіб з ожирінням – з ( $38,2\pm 3,2$ ) до ( $22,7\pm 2,7$ ) % ( $p<0,05$ ), у 29 % ( $p<0,05$ ) учасників дослідження збільшувалася фізична активність [1].

У 2017 р. були опубліковані результати Кокранівського систематичного огляду, який узагальнив дані 22 досліджень (76 864 пацієнтів з ІХС). Вивчали вплив освітнього компонента серцевої реабілітації на показники смертності, частоту фатального і нефатального інфаркту міокарда, реваскуляризації, госпіталізацій, а також якості життя у хворих на ІХС. Навчальні програми розрізнялися за інтенсивністю втручання – від одного 40-хвилинного сеансу «обличчям до обличчя» плюс 15-хвилинний наступний дзвінок до щоден-

них занять протягом чотирьох тижнів перебування в лікувальному закладі з подальшими сеансами впродовж 11 місяців. Показано, що навчання не впливало на показники загальної смертності, частоту фатального і нефатального інфаркту міокарда, реваскуляризації або госпіталізації. Відзначено підвищення окремих показників якості життя, пов'язаних зі здоров'ям, у групі пацієнтів, що проходили навчання, порівняно з пацієнтами, що не проходили навчання [3]. У дослідженні EUROACTION (3088 пацієнтів з ІХС і 2387 безсимптомних пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком) порівнювали вплив координованої медсестрою багатопрофільної сімейної профілактичної кардіологічної програми на поведінкові фактори ризику, досягнення цільових рівнів АТ, ліпідів і глюкози в крові з рутинною практикою. Через 1 рік спостереження пацієнти з ІХС із групи втручання знизили споживання насичених жирів на 55 проти 40 % у групі звичайного спостереження ( $p=0,009$ ), збільшили споживання фруктів і овочів на 72 проти 35 % групи звичайного спостереження ( $p=0,004$ ), жирної риби на 17 проти 8 % відповідно ( $p=0,04$ ). Безсимптомні пацієнти з високим серцево-судинним ризиком із групи втручання збільшили лише споживання фруктів і овочів ( $p=0,005$ ). Показника АТ менше 140/90 мм рт. ст. досягнуто у 65 % пацієнтів з ІХС у групі втручання і у 55 % у групі звичайного спостереження ( $p=0,04$ ). Серед безсимптомних пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком АТ менше 140/90 мм рт. ст. було досягнуто у 58 % в групі навчання і у 41 % в групі контролю ( $p=0,03$ ) [20].

Одним із найважливіших фактів у представленому дослідженні були рівні ХС ЛПНЩ як до початку навчання, так і після його завершення. Відомо, що дані стосовно досягнення цільових рівнів ХС ЛПНЩ суттєво відрізняються в клінічних рандомізованих випробуваннях і реальній клінічній практиці. Всім пацієнтам, залученим у дослідження, були призначені статини (аторвастатин або розувастатин). Середня доза аторвастатину в групі групового навчання становила ( $29,18\pm 9,22$ ) мг на добу, в групі індивідуального навчання – ( $32,4\pm 10,34$ ) мг на добу ( $p=0,192$ ). Добова доза розувастатину в групах групового й індивідуального навчання була ( $27,72\pm 8,46$ ) і ( $26,1\pm 7,81$ ) мг ( $p=0,282$ ). У групі контролю пацієнти отримували ( $30,1\pm 7,9$ ) мг аторвастатину, або ( $27,2\pm 11,4$ ) мг розувастатину ( $p=0,441$ ). Безумовно, одним із обмежень цього дослідження є недостатньо високі дози статинів, водночас отримані нами дані відображають реальну клінічну практику в Україні. У всьому світі результати, отримані щодо корекції ліпідного обміну за допомогою статинів, різко відрізняються у клінічних рандомізованих дослідженнях і в реаль-

ній клінічній практиці. Ці дані літератури свідчать про те, що рівнів ХС ЛПНЩ, які рекомендовані як цільові, в більшості країн не завжди досягають 50 % пацієнтів [18]. У США за даними ретроспективного аналізу серед пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком, які приймали статини, цільових рівнів ХС ЛПНЩ досягли 20–26 % пацієнтів, а ХС ЛПНЩ – 67–77 % пацієнтів [12]. Дослідження EUROASPIRE IV показало, що серед пацієнтів із доведеною ІХС статини отримували 85,7 % хворих, при цьому менш ніж 20 % досягали цільових рівнів ХС ЛПНЩ [14]. Безумовно, однією з причин цього явища може бути недостатній комплаєнс, другою – недостатньо високі дози статинів, але ж в представлене дослідження залучали пацієнтів з достатньо високою прихильністю до терапії. Отримані нами дані щодо зниження рівня холестерину можуть бути обумовлені недостатньо високими дозами статинів, але в цілому наші дані не суперечать даним досліджень, які проведені в умовах реальної клінічної практики.

**Обмеження дослідження.** Дослідження проведено за участю невеликої кількості хворих та

обмежене одним роком спостереження. У всіх групах превалювали жінки. Кількість курців, залучених у дослідження, невелика, що не дозволяє зробити висновки щодо цього чинника. Невелика кількість пацієнтів обумовлена тим, що відібралися пацієнти з високим комплаєнсом та можливістю регулярно відвідувати заняття.

## ВИСНОВКИ

1. Групове навчання пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком у школах здоров'я «Основа здорового способу життя» сприяє поліпшенню контролю артеріального тиску, але суттєво не впливає на поведінкові фактори ризику і показники ліпідного обміну.

2. Індивідуальне навчання пацієнтів з високим і дуже високим серцево-судинним ризиком призводить до статистично значущого зменшення рівнів артеріального тиску, поліпшення показників ліпідного обміну, збільшення фізичної активності та підвищення якості життя.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження – Г.І., Л.Р.; збір матеріалу – Г.І., Л.Р., М.В., О.Б., Н.Є.; створення бази даних – М.В., О.Б.; написання статті – Г.І., Л.Р.; статистичне опрацювання даних, редагування тексту – Г.І.*

## Література

1. Ли В.В., Каусова Г.К., Свитич Т.Н., Каражанова Л.К. Результаты образовательной деятельности школы здоровья для пациентов с артериальной гипертензией – опыт 10 лет работы // Наука и здравоохранение.– 2014.– № 1.– P. 31–34.
2. Шеметова Г.Н., Рябошапка А.И., Губанова Г.В. Роль школ для пациентов во вторичной профилактике артериальной гипертензии // Саратовский научно-медицинский журнал.– 2017.– Т.13, № 3.– P. 481–483.
3. Anderson L., Brown J.P., Clark A.M. et al. Patient ducation in the management of coronary heart disease // Cochrane Database Syst Rev.– 2017.– Vol. 6.– P. CD008895. doi: 10.1002/14651858.CD008895.pub3.
4. Captieux M., Pearce G., Parke H.L. et al. Supported self-management for people with type 2 diabetes: a meta-review of quantitative systematic reviews // BMJ Open.– 2018.– Vol. 8. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024262.
5. Cardiovascular diseases (CVDs). URL: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
6. Catapano A.L., Graham I., Backer G.De et al.; ESC Scientific Document Group. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias / The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (39).– P. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
7. Dudka S., Winczewski P., Janczewska K. et al. The education influence on effects of rehabilitation in patients after stroke // Pol. Merkur. Lekarski.– 2016.– Vol. 41 (245).– P. 225–230.
8. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care // Obesity Facts.– 2019.– Vol. 12.– P. 40–66. doi: 10.1159/000496183.
9. Hamdidouche I., Jullien V., Boutouyrie P. et al. Drug adherence in hypertension: from methodological issues to cardiovascular outcomes // J. Hypertens.– 2017.– Vol. 35 (6).– P. 1133–1144. doi: 10.1097/HJH.0000000000001299.
10. Hope H.F., Binkley G.M., Fenton S. et al. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease // Plos. One.– 2019.– Vol. 14. doi: 10.1371/journal.pone.0201196.
11. Hussain S., Jamal S.Z., Qadir F. Medication Adherence In Post Myocardial Infarction Patients // J. Ayub. Med. Coll. Abbottabad.– 2018.– Vol. 30 (4).– P. 552–557.
12. Jones P.H., Nair R., Thakker K.M. Prevalence of dyslipidemia and lipid goal attainment in statin-treated subjects from 3 data sources: a retrospective analysis // J. Amer. Heart Assoc.– 2012.– Vol. 1 (6).– P. e001800.
13. Kim S.H. Educational attainment moderates the associations of diabetes education with health outcomes // Intern. J. Nursing Practice.– 2016.– Vol. 22.– P. 444–450. doi: 10.1111/ijn.12454.
14. Kotseva K., Wood D., Bacquer D.D. et al. EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries // Eur. J. Preventive

- Cardiology.– 2015.– Vol. 23.– P. 636–648. doi: 10.1177/2047487315569401.
15. Lee E., Park E. Self-care behavior and related factors in older patients with uncontrolled hypertension // *Contemp Nurse*.– 2017.– Vol. 53 (6).– P. 607–621. doi: 10.1080/10376178.2017.1368401.
  16. Park M., Song R., Jeong J.–O. Effect of goal attainment theory based education program on cardiovascular risks, behavioral modification, and quality of life among patients with first episode of acute myocardial infarction: Randomized study // *Intern. J. Nursing Studies*.– 2017.– Vol. 71.– P. 8–16. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2017.02.019.
  17. Patnode C.D., Evans C.V., Senger C.A. et al. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. // *JAMA*.– 2017.– Vol. 318 (2).– P. 175–193. doi: 10.1001/jama.2017.3303.
  18. Verdoia M., Galasso G., Filardi P.P., Luca G.D. Statins and elderly: from clinical trials to daily practice // *Current Vascular Pharmacology*.– 2018.– Vol. 16. doi: 10.2174/1570161116666180628145723.
  19. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J*.– 2018.– Vol. 39, Issue 33.– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
  20. Wood D.A., Kotseva K., Connolly S. et al.; EUROACTION Study Group. Nurse-coordinated multidisciplinary, family-based cardiovascular disease prevention programme (EUROACTION) for patients with coronary heart disease and asymptomatic individuals at high risk of cardiovascular disease: a paired, cluster-randomised controlled trial // *Lancet*.– 2008.– Vol. 371 (9629).– P. 1999–2012. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60868-5.

### **Влияние группового и индивидуального обучения пациентов на эффективность контроля факторов сердечно-сосудистого риска**

А.С. Ісаєва, Л.А. Резник, М.Н. Вовченко, А.А. Буряковская, Н.Ю. Емельянова

ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

**Цель работы** – сравнить эффективность группового и индивидуального обучения пациентов основам медицинских знаний для контроля основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.

**Материал и методы.** В исследование включено 210 больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском. В 1-ю группу вошли 75 пациентов, давших согласие на обучение в школах здоровья «Основы здорового образа жизни», во 2-ю группу – 75 пациентов, которым было предложено индивидуальное консультирование. Группу контроля составили 60 больных, которые не проходили ни обучения, ни индивидуального консультирования. Пациенты обеих групп были обследованы в начале и в конце курса обучения. Проводили общее клиническое обследование, определяли антропометрические показатели, уровень артериального давления, содержание глюкозы, холестерина и его фракций в крови.

**Результаты и обсуждение.** Установлено, что групповое обучение пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском в школах здоровья «Основа здорового образа жизни» способствует улучшению контроля артериального давления, но существенно не влияет на поведенческие факторы риска и показатели липидного обмена. Индивидуальное обучение пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском приводит к статистически значимому уменьшению уровней артериального давления, улучшению показателей липидного обмена, увеличению физической активности и улучшению показателей качества жизни.

**Выводы.** Широкое внедрение программ индивидуального консультирования в практику учреждений здравоохранения Украины целесообразно и экономически обосновано.

**Ключевые слова:** вторичная профилактика сердечно-сосудистых событий, обучение пациентов, высокий сердечно-сосудистый риск.

### **Group and individual patients' training impact on effectiveness of controlling cardiovascular risk factors**

G.S. Isayeva, L.A. Reznik, M.M. Vovchenko, O.O. Buryakovska, N.Yu. Emelyanova

L.T. Malaya National Therapy Institute of NAMS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to compare the effectiveness of group versus individual patients' training of the medical basics to control the essential cardiovascular risk factors.

**Materials and methods.** The study included 210 patients with high and very high cardiovascular risk. The first group comprised 75 patients who studied in Health Schools «Basics of Healthy Life Style». The second group comprised 75 patients who were offered individual consulting. 60 patients were representatives of the control group. Patients of both experimental groups were examined before the beginning and at the end of the training course. General clinical examination was carried out, anthropometric indicators were identified (body weight, height, body mass index, waist circumference, hip circumference, body build), blood pressure, glucose content, cholesterol and its fractions in blood.

**Results and discussion.** In both groups of patients reliable reduction of blood pressure values was observed. For example, at the beginning of the study the number of patients with blood pressure target values was 31 persons (41.8 %) among the patients of the first group and 46 persons (60.9 %) among the patients of the second group. In the first group the average indicators of lipid metabolism did not show reliable change. However, in the second group the reliable reduction of total cholesterol by 21.1 % ( $p=0.031$ ), low density lipoprotein cholesterol by 20.1 % ( $p=0.04$ ) and the rise of the high-density lipoprotein cholesterol by 11 % ( $p=0.03$ ) were found. Such behavioral risk factors as smoking, alcohol and table salt consumption did not reliably change in both groups of patients. Physical activities, assessed by the number of steps per day, did not reliably change in the first group  $2311.6 \pm 1672.4$  m steps per day and  $2033.33 \pm 1980.27$  steps per day ( $p=0.205$ ), but it rose in the second group – from  $(2346.67 \pm 1845.54)$  m steps at the beginning of the study to  $2654.67 \pm 1922.08$  m at the end of the study ( $p=0.007$ ). In the first group the life quality indicators, assessed by the data from questionnaires using SF-36 Health Status Survey, did not reliably change ( $58.66 \pm 16.21$  and  $62.54 \pm 16.39$ ,  $p=0.062$ ), in the second group it rose significantly – from  $58.16 \pm 9.88$  to  $67.21 \pm 14.34$  ( $p=0.008$ ).

**Conclusions.** The results of our research demonstrated higher effectiveness of the individual education compared to the group training. Group training of the patients with high and very high cardiovascular risk in the Health Schools «Basics of Healthy Life Style» encourages better control of blood pressure, but it does not significantly influence behavioral risk factors and lipid metabolism indicators in the patients with high and very high cardiovascular risk. Individual training of the patients with high and very high cardiovascular risk leads to significant reduction of blood pressure values, improves lipid metabolism indicators, increases physical activity and enhances life quality indicators.

**Key words:** cardiovascular prevention, group training programs, group preventive consulting, individual preventive consulting.

## Порівняльний аналіз структурно-функціонального стану серця у хворих із хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Тітова, Й.Й. Гіреш,  
Р.М. Кириченко, О.В. Дмитриченко, Є.Ю. Тітов

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

**Мета роботи** – встановити відмінності показників структурно-функціонального стану серця в пацієнтів із хронічним міокардитом (ХМ) і дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП) та дослідити зв'язок цих захворювань з наявністю порушень серцевого ритму.

**Матеріали і методи.** Обстежено 95 хворих, яких розділили на дві групи: 1-ша – 55 пацієнтів з ХМ, 2-га – 40 пацієнтів з ДКМП. Усі обстежені мали серцеву недостатність II або вище функціонального класу за класифікацією NYHA та знижену фракцію викиду лівого шлуночка (ЛШ). Усім хворим проводили ехокардіографію, спекл-трекінг ехокардіографію, холтеровське моніторування електрокардіограми та магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця.

**Результати та обговорення.** Порівняльний аналіз даних ехокардіографії показав, що хворі на ХМ порівняно з пацієнтами з ДКМП характеризувалися меншими величинами індексів кінцеводіастолічного та кінцевосистоличного об'єму ЛШ (відповідно на 21,7 та 28,6 %;  $p < 0,01$ ) і більшою фракцією викиду ЛШ (на 16,8 %;  $p < 0,05$ ), а при вивченні результатів спекл-трекінг ехокардіографії встановлено, що у хворих на ХМ абсолютні величини поздовжньої, циркулярної і радіальної систолічної деформації ЛШ були відповідно на 25,0; 23,7 та 28,5 % більшими порівняно з аналогічними показниками в пацієнтів з ДКМП ( $p < 0,05–0,01$ ). Отримані дані підтверджено результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою: у хворих з ДКМП визначалася нижча толерантність до фізичного навантаження. При проведенні МРТ серця у хворих на ХМ поряд із запальними змінами міокарда (набряк і гіперемія) виявлено і фібротичні зміни, в той час як ДКМП характеризувалася наявністю дифузних фібротичних змін серця. Доведено вплив наявності відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця на присутність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії як при ХМ, так і при ДКМП (точний критерій Фішера  $p = 0,019$  та  $p = 0,027$  відповідно).

**Висновки.** У хворих з ДКМП виявлено більш значні порушення структурно-функціонального стану серця порівняно з пацієнтами із ХМ, що виявлялося гіршим функціональним класом серцевої недостатності та нижчою толерантністю до фізичного навантаження. Встановлено, що фібротичні зміни міокарда як при ХМ, так і при ДКМП асоціюються з наявністю шлуночкових порушень ритму, зокрема таких потенційно небезпечних, як епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії.

**Ключові слова:** міокардит, дилатаційна кардіоміопатія, структурно-функціональний стан серця, фібротичні зміни міокарда.



Загальновідомо, що однією з основних причин розвитку дилатації і систолічної дисфункції при некоронарних захворюваннях серця є хронічний запальний процес у міокарді або ж його наслідки у вигляді дифузних фібротичних змін, що призводить до прогресування клінічних виявів серцевої недостатності (СН). Актуальність проблеми міокардиту визнана в усьому світі й обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається в осіб молодого працездатного віку і в тяжких випадках може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації та смерті [3, 4, 6]. Згідно з останніми даними, захворюваність на міокардит становить 22 випадки на 100 000 населення на рік, у 2013 р. по всьому світу було зареєстровано близько 1,5 млн нових випадків захворювання на міокардит [10, 14]. Дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) на сьогодні багато авторів розглядають як кінцеву стадію еволюції запального процесу в міокарді, що характеризується дилатацією та систолічною дисфункцією серця, які зазвичай є незворотними і виявляються тяжкою, резистентною до лікування СН [3, 10, 12]. У 2015 р. міокардит та ДКМП стали причиною смерті 354 тис. хворих у всьому світі [10].

Одним із найактуальніших завдань нині є дослідження структурно-функціонального стану серця для встановлення його відмінностей у хворих із хронічним міокардитом (ХМ) та ДКМП, що може відкрити нові можливості для диференційної діагностики та оптимізації тактики лікування цих хворих [1, 5, 14]. Слід зауважити, що в аспекті вивчення структурно-функціонального стану серця у хворих із хронічним міокардитом та ДКМП в останнє десятиліття відкрилися нові можливості, пов'язані з розвитком новітніх методик візуалізації серця, зокрема таких як спекл-трекінг ехокардіографія та магнітно-резонансна томографія (МРТ) серця [5, 7, 9, 13].

**Мета роботи** – встановити відмінності показників структурно-функціонального стану серця в пацієнтів із хронічним міокардитом і дилатаційною кардіоміопатією та дослідити зв'язок цих захворювань з наявністю порушень серцевого ритму.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 95 пацієнтів, розділених на дві групи: 1-шу групу становили 55 пацієнтів із ХМ (30 (54,5 %) чоловіків і 25 (45,5 %) жінок віком у середньому (37,1±2,8) року), 2-гу групу – 40 пацієнтів з ДКМП (27 (67,5 %) чоловіків і 13 (32,5 %) жінок віком у середньому (42,1±3,0)

року), які перебували на обстеженні та стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Усі обстежені мали серцеву недостатність (СН) II або вище функціонального класу (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA) та знижену фракцію викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ), що становила ≤ 40 % згідно зі Стандартами з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України [2].

Діагноз ХМ і ДКМП встановлювали на основі положень Робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013) і Стандартів з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України [2, 3]. При встановленні діагнозу ДКМП використовували діагностичний алгоритм робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013), крім цього, враховували результати МРТ серця, а також відсутність стійкої позитивної клінічної, ехокардіографічної та рентгенологічної динаміки протягом двох і більше років на тлі стабільних показників комплексного імунологічного обстеження [12]. Наявність ішемічної хвороби серця в сумнівних випадках заперечували шляхом проведення коронарентрографії або комп'ютерної томографії коронарних судин (60 хворих, або 63,1 % від загальної кількості залучених пацієнтів).

Дослідження хворих було добровільним. Усі пацієнти були проінформовані про характер обстежень, що проводяться, й отримували стандартну терапію СН згідно із сучасними рекомендаціями: інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та β-адреноблокатори в зіставних дозах, сечогінні, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів [11]. За наявності відповідних показань призначали антикоагулянти й антиаритмічні засоби.

ФК СН за NYHA оцінювали за допомогою тесту із 6-хвилинною ходьбою.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну ехокардіографію (ЕхоКГ) на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). Перед дослідженням визначали зріст і масу тіла пацієнтів, за таблицями обчислювали площу поверхні тіла. У 2D-режимі в період систоли та діастоли обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єм ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [8]. Виміряні показники КДО і КСО ЛШ співвідносили до площі поверхні тіла й отри-

мували індекс КДО (ІКДО) та індекс КСО (ІКСО) ЛШ. За допомогою спекл-трекінг ЕхоКГ усім пацієнтам вимірювали величини поздовжньої глобальної систолічної деформації (ПГСД), циркулярної глобальної систолічної деформації (ЦГСД), радіальної глобальної систолічної деформації (РГСД) та швидкості ПГСД (ШПГСД), швидкості ЦГСД (ШЦГСД) і швидкості РГСД (ШРГСД). Для визначення ПГСД та ШПГСД проводили запис відеопетель із трьох стандартних апікальних доступів: чотирикамерної, трикамерної та двокамерної позиції з використанням 16-сегментарної моделі будови ЛШ за R. Lang та співавторами [8]. Для визначення ЦГСД, РГСД, ШЦГСД та ШРГСД проводили запис відеопетель по короткій осі ЛШ на рівні папілярних м'язів, при підрахунку брали середні показники деформації та швидкості деформації шести сегментів – по одному сегменту кожної стінки ЛШ у середньому відділі. Аналіз показників деформації і швидкості деформації проводили за допомогою пакета програмного забезпечення Wall Motion Tracking. Результати спекл-трекінг ЕхоКГ представляли у вигляді абсолютних показників глобальної деформації та її швидкості.

Магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця проводили у відділі променевої діагностики ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, в дослідженні використовували апарат Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в 3 режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення контрастного розчину. Як контрастну речовину використовували томовіст. У результаті проведеного МРТ-дослідження оцінювали ступінь вираження набряку міокарда та проводили кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту в ранню та відстрочену фазу згідно зі стандартизованою для методик візуалізації 17-сегментарною будовою міокарда ЛШ.

Холтерівське моніторування ЕКГ проводили на апараті Philips Digitrack TM-plus 3100A, оцінювали середню у відсотках кількість шлуночкових екстрасистол (ШЕ) і надшлуночкових екстрасистол (НШЕ) відносно загальної кількості комплексів QRS та кількість хворих з наявністю епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ). Критерієм НШТ вважали наявність тахікардії з трьома або більше шлуночковими комплексами тривалістю до 30 с згідно зі Стандартами з діагностики та лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України [2].

Для статистичної обробки даних створено комп'ютерну базу даних за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) і статистичної програми Statistica for Windows v. 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину ( $M$ ), похибку середньої величини ( $m$ ), критерій статистичної значущості ( $t$ ) і значення статистичної значущості ( $p$ ). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими. Взаємозв'язок між змінними визначали за допомогою параметричного кореляційного аналізу. Для вивчення впливу факторів ризику на наявність певної клінічної характеристики визначали критерій  $\chi^2$  Пірсона для 1-го ступеня свободи та точний критерій Фішера.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Основним методом діагностики, який дозволив сформувати групи досліджуваних хворих, була МРТ серця. За активних запальних змін (набряку та гіперемії, про що свідчили наявність раннього контрастування на T1-зображеннях та посилення інтенсивності сигналу на T2-зображеннях) без фібротичних змін (відстрочене контрастування) або в поєднанні з ними, що супроводжувалося дилатацією та систолічною дисфункцією серця, хворих відносили до 1-ї групи (з ХМ). А за наявності дилатації та систолічної дисфункції серця на тлі виключно фібротичних змін міокарда і за відсутності запальних змін (набряку та/або гіперемії міокарда) хворих відносили до 2-ї групи (з ДКМП).

У результаті проведення МРТ серця із контрастуванням в 1-й групі раннє контрастування на T1-зображеннях зображеннях виявлялося в 70,9 % випадках, посилення інтенсивності T2-сигналу, що свідчить про набряк стінок серцевого м'яза, – в 45,5 % випадках, відстрочене контрастування, що свідчить про некротичні та/або фібротичні зміни міокарда, спостерігалось в 58,4 % випадків (*рисунки*). Водночас у групі пацієнтів з ДКМП гіперемію і набряк не спостерігали в жодного пацієнта, а дифузні фібротичні зміни міокарда виявлялися у 100 % випадків.

Окрім цього, в обох групах було проаналізовано об'єм фібротичного ураження міокарда згідно зі стандартною 17-сегментарною моделлю серця. Середня кількість сегментів, в яких визначалося субепікардіальне, інтрамуральне або трансмуральне відстрочене накопичення контрасту, в 1-й групі була майже вдвічі меншою і становила 4,2 сегмента, водночас у 2-й групі фібротичне ураження мало дифузний характер – кількість залучених сегмен-

Таблиця 1

**Ехокардіографічні показники в пацієнтів із хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією (M±m)**

Показник	1-ша група	2-га група
ІКДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	90,5±6,3	115,6±8,1**
ІКСО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	57,5±5,6	80,6±6,4**
ФВ ЛШ, %	36,4±2,2	30,3±2,1*
ПГСД, %	10,4±0,7	7,8±0,7**
ЦГСД, %	9,3±0,7	7,1±0,6*
РГСД, %	17,9±1,2	12,8±1,3*
ШПГСД, с <sup>-1</sup>	0,75±0,07	0,58±0,05*
ШЦГСД, с <sup>-1</sup>	0,77±0,07	0,70±0,08
ШРГСД, с <sup>-1</sup>	1,32±0,13	1,15±0,11

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі: \* – p<0,05, \*\* – p<0,01.

тів у середньому становила 8,5. Ці дані свідчать про тяжче ураження серцевого м'яза із заміщенням скоротливого апарату фіброзною тканиною.

Порівняльний аналіз даних ЕхоКГ дозволив встановити, що пацієнти з ХМ характеризувалися статистично значущо меншими величинами ІКДО та ІКСО ЛШ (на 21,7 та 28,6 % відповідно; p<0,01) і більшою величиною ФВ ЛШ порівняно з хворими з ДКМП (на 16,8 %; p<0,05; *табл. 1*).

При вивченні результатів спекл-трекінг ЕхоКГ встановлено, що в 1-й групі абсолютні величини ПГСД, ЦГСД та РГСД були відповідно на 25,0; 23,7 та 28,5 % більшими порівняно з аналогічними показниками 2-ї групи (p<0,05–0,01). Слід відзначити, що показник ШПГСД був також

статистично значуще вищим у хворих 1-ї групи порівняно з таким у пацієнтів 2-ї групи.

За результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою встановлено, що пацієнти 1-ї групи характеризувалися вищою толерантністю до фізичного навантаження порівняно з хворими 2-ї групи – довжина пройденої дистанції дорівнювала (346,3±24,0) та (271,5±22,4) м відповідно (p<0,05). Розподіл досліджуваних пацієнтів за ФК СН свідчить про більш виражені клінічні вияви СН у пацієнтів з ДКМП, що підтверджується результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою (*табл. 2*).

На підставі вищенаведених даних можна зробити висновок, що більш виражені ознаки ремоделювання ЛШ зі збільшенням його об'єму і знижен-

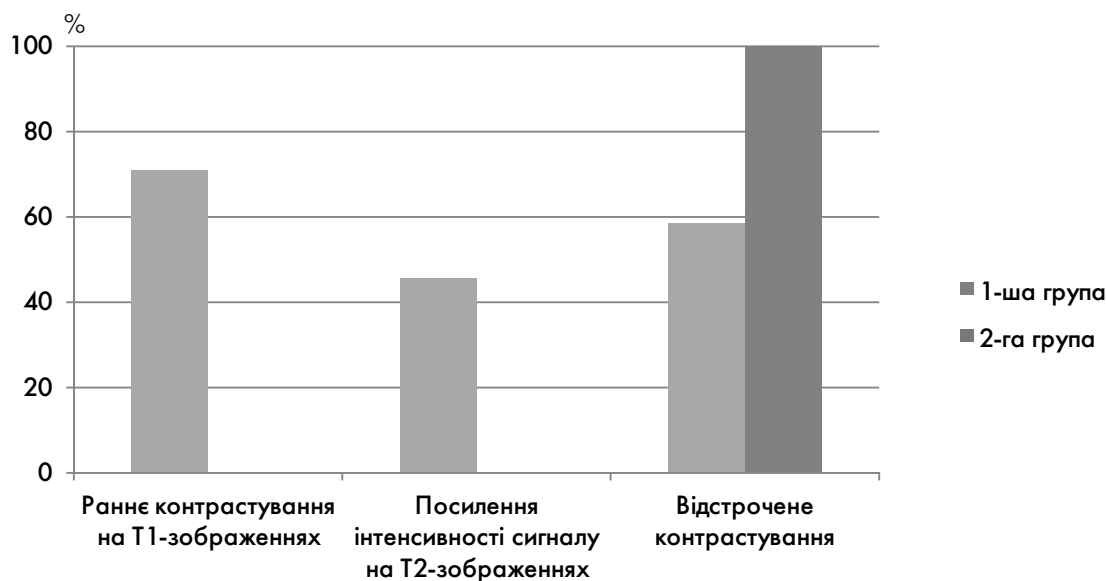


Рисунок. Результати МРТ серця у пацієнтів із хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією.

Таблиця 2

**Функціональний клас серцевої недостатності в пацієнтів із хронічним міокардитом та дилатаційною кардіоміопатією**

ФК	1-ша група	2-га група
II	63,6 %	37,5 %
III	27,3 %	47,5 %
IV	9,0 %	15,0 %

ням скоротливої здатності виявлялися в групі пацієнтів з ДКМП порівняно з хворими на ХМ. Більш виражені ознаки ремоделювання і більше зниження ФВ ЛШ у хворих із ДКМП порівняно з пацієнтами з ХМ, очевидно, можна пояснити вдвічі більшою кількістю сегментів серця, уражених фібротичними змінами. Отримані при МРТ і ЕхоКГ дані підтверджують результати тесту із 6-хвилинною ходьбою і розподілу пацієнтів за ФК СН, що в сукупності свідчить про більш виражені вияви СН у пацієнтів із ДКМП.

Окрім цього, було досліджено частоту виявлення шлуночкових і надшлуночкових порушень ритму у хворих з ХМ та ДКМП. Наявність ШЕ та НШЕ реєстрували у всіх хворих, однак за результатами порівняльного аналізу встановлено, що у хворих 2-ї групи при проведенні холтеровського моніторингу ЕКГ реєструвалася статистично значуща більша кількість ШЕ – середній показник ШЕ відносно загальної кількості комплексів QRS становив  $(4,06 \pm 0,32)$  %, тоді як у пацієнтів 1-ї групи цей показник становив  $(2,51 \pm 0,22)$  % ( $p < 0,01$ ); статистично значущої різниці щодо кількості НШЕ у групах не виявлено. При цьому частка хворих з наявністю такого потенційно небезпечного порушення ритму, як епізоди НШТ, була вдвічі більшою у 2-й групі – 52,5 % ( $n=21$ ). Вірогідною причиною більшої кількості шлуночкових порушень ритму у хворих з ДКМП є більша кількість сегментів серця, уражених фібротичними змінами, порівняно з ХМ. Як відомо, саме фібротичні зміни є морфологічним субстратом для виникнення електричної нестабільності серця й активації ектопічних вогнищ, особливо при ураженні елементів провідної системи серця.

Для дослідження взаємозв'язку дилатації ЛШ і його систолічної дисфункції з наявністю запальних та фібротичних змін міокарда проведено кореляційний аналіз між даними ЕхоКГ та МРТ серця. У хворих 1-ї групи встановлено обернені кореляційні зв'язки ФВ ЛШ з наявністю набряку та гіперемії міокарда ( $r = -0,72$ ;  $p < 0,02$  та  $r = -0,61$ ;  $p < 0,05$  відповідно), прямий кореляційний зв'язок ІКДО

ЛШ з наявністю відстроченого контрастування (фібротичні зміни) серцевого м'яза ( $r = 0,51$ ;  $p < 0,05$ ), а також сильний обернений зв'язок між величиною ПГСД та наявністю фібротичних змін ( $r = -0,81$ ;  $p < 0,01$ ). Водночас у хворих 2-ї групи привертають увагу сильні кореляційні зв'язки ІКДО та ФВ ЛШ з кількістю сегментів серця, в яких було виявлене відстрочене контрастування ( $r = 0,81$  та  $r = -0,86$  відповідно). Крім цього, в 2-й групі було встановлено також і обернені кореляційні зв'язки між кількістю сегментів з наявністю відстроченого контрастування та величинами ПГСД, ЦГСД та РГСД ( $r = -0,68$ ,  $p < 0,01$ ;  $r = -0,71$ ,  $p < 0,02$  та  $r = -0,77$ ,  $p < 0,01$  відповідно).

Значення точного критерію Фішера, за допомогою якого оцінювали вплив наявності відстроченого контрастування при проведенні МРТ серця на присутність епізодів НШТ, в 1-й та 2-й групах становило  $p = 0,019$  та  $p = 0,027$  відповідно, що свідчить про значущий вплив фібротичних змін міокарда на наявність шлуночкових порушень ритму. Отримані дані підтверджено за допомогою визначення критерію  $\chi^2$  Пірсона, що дорівнював для асоціації відстроченого контрастування з наявністю епізодів НШТ 5,478 та 4,870 у 1-й та 2-й групах відповідно – результат більше критичного значення 3,841 при  $p = 0,05$  для 1-го ступеня свободи.

Таким чином, встановлено, що пацієнти з ДКМП характеризуються більш вираженими порушеннями структурно-функціонального стану серця порівняно з хворими на ХМ, що виявлялося гіршим ФК СН, більшим ІКДО ЛШ та меншою величиною ФВ ЛШ, меншими абсолютними показниками глобальної деформації міокарда в поздовжньому, циркулярному та радіальному напрямках, що, очевидно, обумовлювалося дифузними фібротичними змінами міокарда ЛШ. Доведено, що наявність фібротичних змін як при ХМ, так і при ДКМП, асоціювалася із присутністю шлуночкових порушень ритму, в тому числі епізодів НШТ.

## ВИСНОВКИ

1. У хворих із дилатаційною кардіоміопатією виявлено більш значні порушення структурно-функціонального стану серця порівняно з пацієнтами з хронічним міокардитом, про що свідчили: вдвічі більша кількість сегментів серця, уражених фібротичними змінами, менша на 16,8 % величина фракції викиду лівого шлуночка, більший на 21,7 % індекс кінцеводіастолічного об'єму, а також статистично значущо менші абсолютні показники поздовжньої, циркулярної та радіальної деформації лівого шлуночка, що виявлялося гіршим функціональним класом сер-

цевої недостатності та нижчою толерантністю до фізичного навантаження за результатами тесту із 6-хвилинною ходьбою.

2. Встановлено, що порушення систолічної функції, дилатація та зниження показників глобальної систолічної деформації лівого шлуночка у хворих із хронічним міокардитом асоціюється із запальними змінами, а у хворих з дилатаційною

кардіоміопатією – з фібротичними змінами, виявленими при проведенні магнітно-резонансної томографії серця, при цьому фібротичні зміни міокарда як при міокардиті, так і при дилатаційній кардіоміопатії асоціюються з наявністю шлуночкових порушень ритму, в тому числі таких потенційно небезпечних, як епізоди нестійкої шлуночкової тахікардії.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проект дослідження – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу – С.Ч., Н.Т., Й.Г., Р.К., Є.Т., О.Д.; написання тексту, формулювання висновків, огляд літератури – С.Ч.; статистичне опрацювання даних – С.Ч., Р.К.; редагування тексту – В.К., О.Н.*

## Література

1. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Федьків С.В. та ін. Динаміка показників структурно-функціонального стану серця та порушень серцевого ритму в пацієнтів з міокардитом протягом 12 місяців спостереження // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 1.– С. 73–79.
2. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– К.: Моріон, 2018.– 223 с.
3. Caforio A.L.P., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 2422–2436. doi: 10.1093/eurheartj/ehf210.
4. Fung G., Luo H., Qiu Y., Yang D., McManus B. Myocarditis // Circ. Res.– 2016.– Vol. 118.– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
5. Grani C., Eichhorn L., Biere L. et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis // JACC.– 2017.– Vol. 70.– P. 1964–1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
6. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper L.T. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // J. Am. Coll. Cardiol.– 2016.– Vol. 68.– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
7. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman S.V., Cooper L.T. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // JACC Cardiovasc. Imaging.– 2016.– Vol. 9 (5).– P. 603–617. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.010.
8. Lang R., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–38. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
9. Leitman M., Verd Z., Toymkin V. et al. Speckle tracking imaging in inflammatory heart diseases // Int. J. Cardiovasc. Imaging.– 2018.– Vol. 34 (5).– P. 787–792. doi: 10.1007/s10554-017-1284-y.
10. Mahrholdt H., Greulich S. Prognosis in myocarditis // JACC.– 2017.– Vol. 70.– P. 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.
11. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128.
12. Rapezzi C., Arbustini E., Caforio A.L.P. et al. Diagnostic work-up in cardiomyopathies: bridging the gap between clinical phenotypes and final diagnosis. A position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34.– P. 1448–1458. doi:10.1093/eurheartj/ehs397.
13. Siepen F., Buss S.J., Messroghli D. et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 210–216. doi: 10.1093/ehjci/jeu183.
14. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // Mayo Clin. Proc.– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.

## Сравнительный анализ структурно-функционального состояния сердца у пациентов с хроническим миокардитом и дилатационной кардиомиопатией

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Титова, Й.Й. Гиреш, Р.М. Кириченко, Е.В. Дмитриченко, Е.Ю. Титов

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

**Цель работы** – установить различия показателей структурно-функционального состояния сердца у пациентов с хроническим миокардитом (ХМ) и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) и исследовать их связь с наличием нарушений сердечного ритма.

**Материалы и методы.** Обследовано 95 пациентов, которых разделили на две группы: 1-я – 55 пациентов с ХМ, 2-я – 40 пациентов с ДКМП. Все исследуемые больные имели сердечную недостаточность II или выше функционального класса по классификации NYHA и сниженную фракцию выброса левого желудочка (ЛЖ). Всем больным про-

водили ехокардиографію, спекл-трекінг ехокардиографію, холтеровське моніторинг електрокардіограми та магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця.

**Результати і обговорення.** Сравнительный анализ данных эхокардиографии показал, что больные с ХМ по сравнению с больными с ДКМП характеризовались меньшими величинами индексов конечнодиастолического и конечносистолического объема ЛЖ (соответственно на 21,7 и 28,6 %;  $p < 0,01$ ) и большей фракцией выброса ЛЖ (на 16,8 %;  $p < 0,05$ ), а при изучении результатов спекл-трекинга эхокардиографии установлено, что у больных с ХМ абсолютные величины продольной, циркулярной и радиальной систолической деформации ЛЖ были на 25,0; 23,7 и 28,5 % соответственно больше по сравнению с аналогичными показателями у пациентов с ДКМП ( $p < 0,05-0,01$ ). Полученные данные были подтверждены результатами теста с 6-минутной ходьбой, так у больных с ДКМП определялась более низкая по сравнению с пациентами с ХМ толерантность к физической нагрузке. При проведении МРТ сердца у больных с ХМ наряду с воспалительными изменениями миокарда (отек и гиперемия) присутствовали и фибротические изменения, в то время как ДКМП характеризовалась наличием диффузных фибротических изменений сердца. Доказано влияние наличия отсроченного контрастирования при проведении МРТ сердца на присутствие эпизодов нестойкой желудочковой тахикардии как при ХМ, так и при ДКМП (точный критерий Фишера  $p = 0,019$  и  $p = 0,027$  соответственно).

**Выводы.** У больных с ДКМП выявлены более значительные нарушения структурно-функционального состояния сердца по сравнению с пациентами с ХМ, что проявлялось наличием худшего функционального класса сердечной недостаточности и более низкой толерантностью к физической нагрузке. Установлено, что фибротические изменения миокарда как при ХМ, так и при ДКМП ассоциируются с наличием желудочковых нарушений ритма, в том числе таких потенциально опасных, как эпизоды нестойкой желудочковой тахикардии.

**Ключевые слова:** миокардит, дилатационная кардиомиопатия, структурно-функциональное состояние сердца, фибротические изменения миокарда.

### **Comparative analysis of structural and functional heart state in patients with chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy**

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Titova, I.I. Giresh, R.M. Kirichenko, O.V. Dmitrichenko, Ye.Yu. Titov

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

**The aim** – to establish differences in the structural and functional state of the heart in patients with chronic myocarditis and dilated cardiomyopathy and to investigate their associations with the presence of cardiac rhythm disorders.

**Materials and methods.** We included 95 patients who were divided into two groups: the first group consisted of 55 patients with chronic myocarditis (CM), the second group included 40 patients with dilated cardiomyopathy (DCM). All patients had heart failure (HF) II or higher functional class (FC) according to the classification of the New York Heart Association (NYHA) and a reduced left ventricular (LV) ejection fraction (EF). All patients underwent the echocardiography (EchoCG) with speckle tracking (ST), Holter electrocardiogram monitoring and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging.

**Results and discussion.** A comparative analysis of the EchoCG data revealed that CM was characterized by lower values of LV end-diastolic and end-systolic volume indexes (by 21.7 and 28.6 %, respectively,  $p < 0.01$ ) and by 16.8 % ( $p < 0.05$ ) higher value of LV EF compared to DCM; when studying the results of ST EchoCG, it was found that in patients with CM, the absolute values of the longitudinal, circumferential and radial global systolic LV strain were by 25.0; 23.7 and 28.5 %, respectively, higher compared with patients with DCM ( $p < 0.05-0.01$ ). The obtained data were confirmed by the results of 6-minute walking test, so patients with DCM demonstrated the lower tolerance to physical exercise comparing with CM. When performing CMR in patients with CM, along with inflammatory changes in the myocardium (edema and hyperemia), fibrotic changes were present, while DCM was characterized only by diffuse fibrotic changes of the heart. The association between the presence of delayed enhancement on CMR and episodes of unstable ventricular tachycardia was proved for both CM and DCM – the result of Fisher's exact test was  $p = 0.019$  and  $p = 0.027$  respectively.

**Conclusions.** In patients with DCM compared with CM we found more significant impairment of the structural and functional state of the heart, that was manifested by the presence of the worst heart failure functional class and a lower tolerance to exercise test. It has been established that fibrotic changes of the myocardium both in CM and in DCM are associated with the presence of ventricular arrhythmias, including such potentially dangerous ones as episodes of unstable ventricular tachycardia.

**Key words:** myocarditis, dilated cardiomyopathy, structural and functional heart condition, fibrotic changes of the myocardium.

УДК 616.12-009.72-073

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.7988>

# Оптическая когерентная томография в клинике нестабильной стенокардии

М.Ю. Соколов, А.А. Лазаренко

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

В статье описаны современные подходы в изучении особенностей атеросклеротических бляшек при помощи методов инвазивной визуализации коронарных артерий. Кратко освещены особенности так называемых уязвимых атером. Рассмотрены особенности метода оптической когерентной томографии (ОКТ) в определении толщины фиброзной покрышки уязвимой бляшки. Описаны факторы, ограничивающие возможности ОКТ, и ее преимущества по сравнению с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием до и после стентирования. Представленный клинический случай – как сложный, так и неопределенный для дальнейшей тактики лечения пациента с инфарктом миокарда без элевации сегмента Q и разрушенной атеросклеротической бляшкой в передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии. Задачей данного клинического случая было показать преимущества ОКТ как дополнительного метода для оценки структуры сосудистой стенки в месте разрушенной атеросклеротической бляшки, протяженности пораженного участка, а также оценки адекватности имплантации стента и степени прижатия его браншей, возможных диссекций при ангиографически адекватном результате, что дало возможность раннего выявления мальпозиции. Также метод ОКТ может быть использован в отдаленный период для визуализации степени эндотелизации стента и определения длительности приема двойной антиагрегантной терапии у пациентов после имплантации стентов с лекарственным покрытием.

**Ключевые слова:** атеросклероз, оптическая когерентная томография, коронарное стентирование, внутрисосудистая визуализация, нестабильная атеросклеротическая бляшка, тромбоз коронарной артерии.

Сложно переоценить проблему атеросклероза в современной кардиологии. Несмотря на появление в клинической медицине новых технологий лечения и диагностики сосудистых проявлений атеросклероза, остается много непонятного и непредсказуемого в развитии этого патологического состояния. Даже в самом названии есть некоторое противоречие: атеросклероз – греч. *athera* (кашица) и *sclerosis* (затвердевание), то есть одновременно и затвердевание, и размягчение, в клинической практике это выглядит как стабильное и нестабильное проявление симптомов. Заболевание может начинаться уже в молодом возрасте (как правило, бессимптомно, в виде незначительных морфологических изменений) и с годами несет в себе опасность атеротромбоза и его

последствий. В основе развития атеросклероза лежит последовательное взаимодействие многих патогенетических факторов, ведущее в конечном счете к образованию фиброзной бляшки (неосложненной и осложненной).

Сам патогенез достаточно сложен и недостаточно изучен. В результате повреждения эндотелия формируется эндотелиальная дисфункция, проявляющаяся снижением продукции вазодилатирующих факторов (простациклин, окись азота и др.) и увеличением образования вазоконстрикторных веществ. Моноциты, проникшие в интиму, трансформируются в макрофаги, которые поглощают модифицированные липопротеины низкой и очень низкой плотности и накапливают свободный и эстерифицированный холестерин. Перегру-

Соколов Максим Юрійович, д. мед. н., пров. наук. співр. відділу інтервенційної кардіології і реперфузійної терапії 03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.  
Тел. +380 (44) 249-88-07  
E-mail: maksym.sokolov@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 11 січня 2019 р.

женные липидами макрофаги превращаются в пенистые клетки, гладкомышечные клетки приобретают способность самим продуцировать элементы соединительной ткани (коллаген, эластин и гликозаминогликаны), которые в дальнейшем становятся фиброзным каркасом атеросклеротической бляшки (АБ). Со временем пенистые клетки подвергаются апоптозу, в результате чего липиды попадают во внеклеточное пространство.

Одним из основных факторов, вызывающих острое коронарное событие, считают тромбоз. Важным в этом патологическом процессе является разрыв или эрозия АБ.

Также определены морфологические особенности АБ высокого риска, склонных к разрыву:

- большой объем АБ;
- позитивное ремоделирование коронарной артерии, приводящее к ее «разбуханию» в зоне локализации атеромы;
- большое липидное ядро (более 40 % объема АБ), содержащее эфиры и кристаллы холестерина, окисленные липиды;
- инфильтрация фиброзной покрышки и адвентиции клетками воспаления (в основном макрофагами, а также активированными Т-клетками и тучными клетками);
- тонкая фиброзная покрышка, менее 65 мкм, обедненная коллагеном и гладкомышечными клетками;
- повышенная неоваскуляризация адвентиции и интимы.

После внедрения в клиническую практику внутрисосудистых технологий диагностики (оптическая когерентная томография (ОКТ), внутрисосудистое ультразвуковое исследование) появилась возможность выявлять осложненные АБ и те поражения, которые могут вызвать тромботические осложнения.

ОКТ – это высокоточный метод внутрисосудистой визуализации, который использует лазерное излучение с длиной волны 1300 нм для получения информации о строении сосудистой стенки и структур, расположенных в просвете коронарной артерии (внутрисосудистые, пристеночные тромбы, бранши стента и т. д.). Впервые метод был описан в 1991 г. D. Huang и соавторами [1] и использован для получения изображения сетчатки глаза. Удобство световой волны в офтальмологии объяснимо, свет – это естественная среда функции органа зрения. С момента опубликования D. Huang своей работы началась эра использования ОКТ в офтальмологии [2]. Затем после некоторой модификации методика нашла себя в гастроэнтерологии [3], дерматологии [4–8], стоматологии [9] и, наконец, во внутрисосудистой визуализации в кардиологии [10–12]. Длина волны для внутрисо-

судистых исследований выбрана близкой по спектру к инфракрасному излучению для получения оптимальной глубины проникновения и разрешающей способности [11]. Изображения строятся на основании информации об интенсивности отраженного света и времени, через которое принимается отраженный сигнал. Лазерное излучение от источника подается через оптоволокно на верхушку специального катетера, введенного в коронарную артерию, на конце которого находится система отражателей, направляющих его в одну точку. Получение изображения достигается путем вращения системы вокруг своей оси и одновременно поступательного движения от дистального конца к проксимальному. В результате происходит спиралеобразное сканирование поверхности сосудистого сегмента.

Необходимо отметить определенные достоинства и недостатки методики ОКТ при сравнении с уже хорошо известным методом – внутрисосудистым ультразвуковым исследованием (intra-vascular ultrasound, IVUS). Разрешающая способность исследования с помощью световой волны  $L$  равна  $r^2/\lambda$ , где  $\lambda$  – длина волны,  $r$  – расстояние [14]. Учитывая, что длина ультразвуковой волны примерно в 1000 раз больше, чем длина инфракрасной волны, получаем, что теоретически разрешающая способность внутрисосудистого ультразвукового исследования в 1000 раз меньше, чем у метода ОКТ. В реальности эта разница меньше, поскольку разрешающая способность метода ОКТ на практике ограничена угловой скоростью вращения датчика, то есть наше устройство успевает просветить все необходимое гораздо быстрее, чем мы можем «считать» эту информацию датчиком, который вынужден вращаться для получения картинки, похожей на сосуд. Именно поэтому, с точки зрения физики, разрешающая способность методики с использованием световой волны на практике примерно в 100 раз меньше, чем в теории [14]. При прямом сравнении разрешающая способность ОКТ по сравнению с внутрисосудистым ультразвуковым исследованием, несмотря на физические ограничения, выше около 13 раз. Однако у ультразвука есть свои преимущества перед инфракрасным излучением, связанные, в первую очередь, со свойствами света. Благодаря большей длине волны проникающая способность ультразвука выше, чем у света. Поэтому ОКТ дает лучшее изображение поверхностных сред, а ультразвук – глубоких. Это, например, ограничивает диагностическую ценность метода ОКТ в оценке степени вовлеченности в атеросклеротический процесс ствола левой коронарной артерии (ЛКА) и венозных шунтов [15]. Важнейшей технической особенностью ОКТ является тот факт, что кровь выступает



серьезной помехой в проведении исследования. Кровь плохо пропускает свет (мутная среда), что делает практически невозможным проводить исследования через поток крови. Именно с этой целью система сканирования ОКТ настроена на момент, когда вокруг датчика среда становится прозрачной, то есть кровь «исчезает». Это момент прохождения через сосуд контрастного вещества. Другими словами, после установки датчика в нужном месте артерии исследователь должен ввести контраст (то есть сделать коронарографию), в данном случае для того, чтобы на несколько секунд «избавиться» от крови. Датчику необходимо 2–4 с для того, чтобы просканировать 40–50 мм сосуда. Для пациента и исследователя этот момент выглядит как проведение обычной коронарной ангиографии. В некоторых случаях, когда исследователю не удастся «избавиться» от крови полностью, то на записи после сканирования можно заметить соответствующие артефакты, напоминающие завихрения мутной жидкости в прозрачной среде.

Уникальным клиническим преимуществом ОКТ является возможность на основании анализа полученных изображений построения поперечных срезов артерии с высокой частотой и высоким разрешением. Первые исследования на эту тему были опубликованы в 1996 г. [16]. Дальнейшие исследования показали высокую специфичность метода ОКТ для оценки строения АБ. Так, в 2002 г. было опубликовано исследование, в котором сравнивали патологоанатомические гистологические заключения с заключениями виртуальной гистологии ОКТ. Было проведено сравнение 357 трупных атеросклеротических сегментов. АБ были разделены на фиброзные, фиброзно-кальциевые и липидные. Специфичность методики в идентификации кальцифицированных АБ составила 97 %, липидных – 92 %, фиброзных – 79 % [17]. Как известно, толщина «фиброзного колпачка» АБ является важным прогностическим фактором ее разрыва. В 95 % случаев разрывов АБ толщина ее покрышки меньше 65 нм [18]. Два исследования доказали

высокую специфичность метода ОКТ в измерении толщины фиброзной покрышки АБ [19, 12]. Также ОКТ может дифференцировать белые и красные тромбы [20, 21], скопление макрофагов и пенистых клеток [22, 23].

## КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Ж., 67 лет, предъявлял жалобы на интенсивный приступ загрудинных болей в покое, обратился в службу экстренной медицинской помощи и после короткой диагностики (сбор анамнеза и ЭКГ) был доставлен в приемный покой ЦРБ. При проведении повторного ЭКГ-исследования в приемном отделении был направлен для продолжения лечения по месту жительства, в связи с отсутствием показаний к ургентной коронарографии (рис. 1).

В кардиологическом отделении в больнице по месту жительства на следующее утро после госпитализации у пациента возобновляется повторный приступ стенокардии с более серьезными ишемическими изменениями (рис. 2). После согласования пациент Ж. переводится в отделение интервенционной кардиологии и реперфузионной терапии ННЦ «Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины.

Пациент поступил в отделение 25.10.2018 г. в стабильном состоянии с диагнозом: ИБС. Острый инфаркт миокарда левого желудочка без зубца Q от 23.10.2018 г. с жалобами на загрудинные давящие боли при физической нагрузке (100 м). Данные анализов: гемоглобин – 152 г/л; лейкоциты –  $7,5 \cdot 10^9$  г/л; эритроциты –  $4,9 \cdot 10^{12}$ ; тромбоциты –  $281 \cdot 10^9$  г/л, общий холестерин – 6,4 ммоль/л, глюкоза крови – 6,3 ммоль/л, креатинин – 131 мкмоль/л, билирубин – 17 мкмоль/л, кардиоспецифические ферменты отрицательны.

Пациент поступил в стационар в стабильном состоянии. Однако с учетом данных анамнеза и ЭКГ-мониторинга были установлены показания

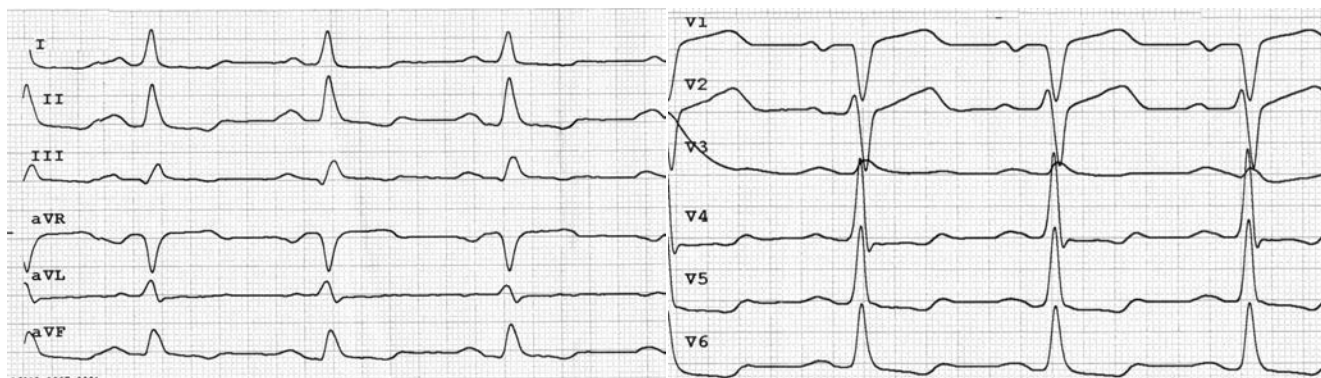


Рис. 1. Признаки субэндокардиальной ишемии по задней стене – боковой стенке левого желудочка в виде депрессии сегмента ST в отведениях V5–V6, III, aVF.

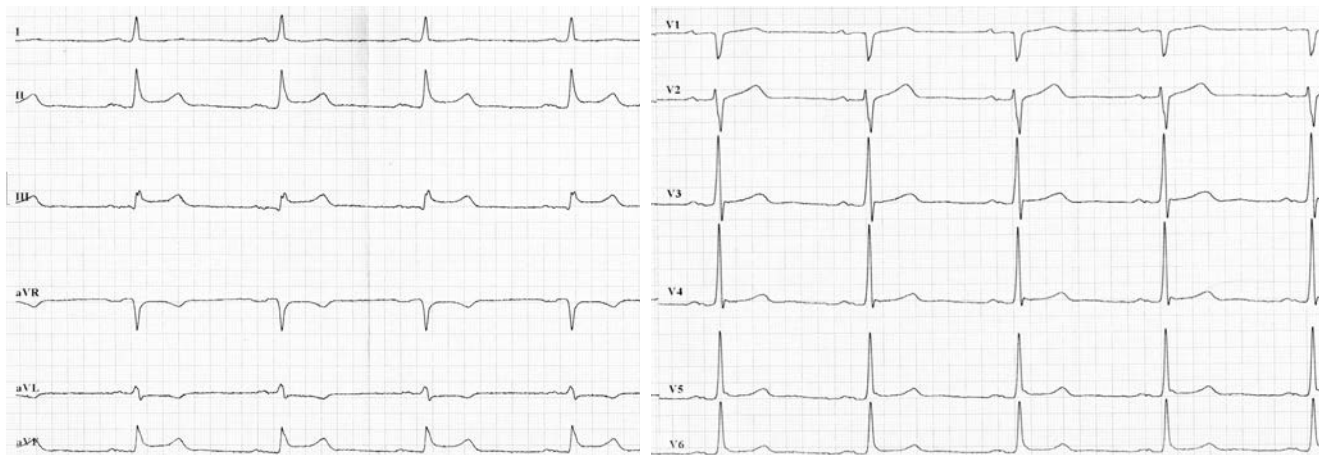


Рис. 2. Признаки субэндокардиальной ишемии по задней стене – боковой стенке левого желудочка в виде элевации сегмента ST в отведениях V5–V6, III, aVF.

для проведения коронарографии, с целью определить причину клинических проявлений и выбрать тактику лечения. Во время проведения коронарографии обнаружено: на фоне отсутствия признаков атеросклероза в правой коронарной артерии сосуд представлен малой рецессивной артерией,

которая не участвовала в кровоснабжении левого желудочка (рис. 3), в ЛКА обнаружены признаки атеросклеротического поражения проксимального и среднего сегментов передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА. Кроме внешне стабильных поражений, была выявлена АБ со сложной морфо-

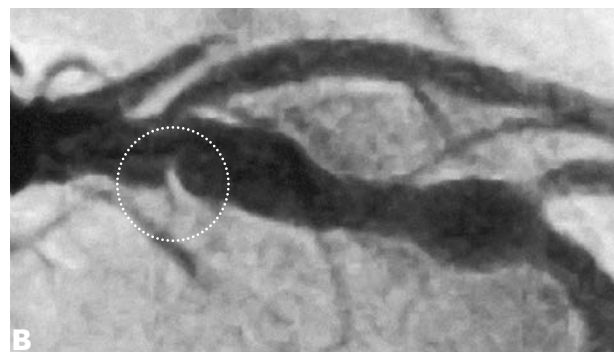
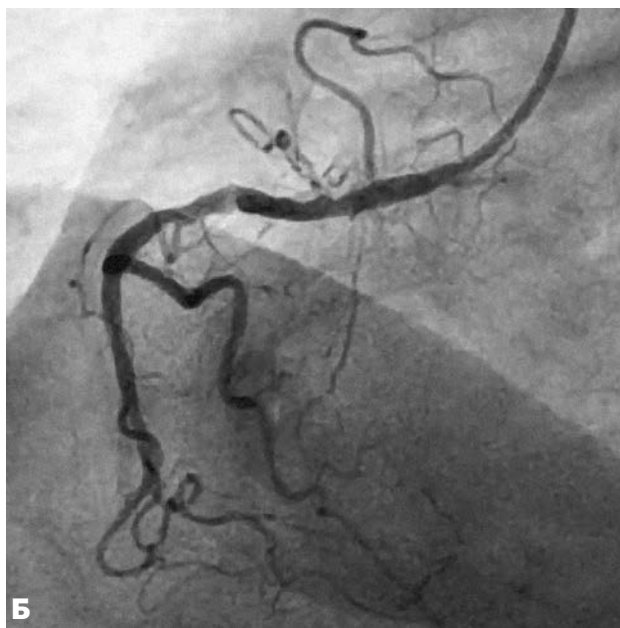
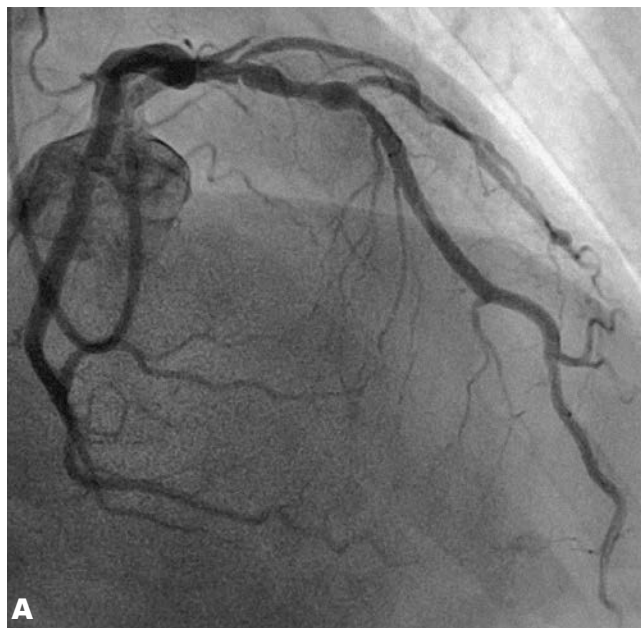


Рис. 3. Ангиограмма пациента Ж., с коронарным атеросклерозом и признаками разрушения АБ в ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – ангиограмма в правой косої проекции, в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛКА обнаружена АБ с признаками разрушения. Б – правая коронарная артерия представлена рецессивным сосудом без ангиографических признаков атеросклероза. В – увеличенный фрагмент АБ в проксимальном сегменте ПМЖВ ЛКА с признаками разрушения. Пунктиром указан наиболее видимый фрагмент разрушенной АБ, до проведения ОКТ.

логией и с признаками разрушения и, возможно, пристеночного тромбообразования (см. рис. 3). С целью выяснения сложности поражения и определения прогноза развития атеросклероза была проведена ОКТ.

При анализе результатов ОКТ были диагностированы как непораженные (рис. 4 А, В), так и патологически измененные сегменты коронарной артерии (рис. 4 Б, В). Методика позволяет в деталях увидеть структуру стенки артерии, место и угол отхождения боковых сосудов, степень поражения и конфигурацию устья боковых ветвей, что крайне важно для выбора тактики лечения и контроля эффективной перкутанной терапии пациентов в момент стентирования. В патологически измененной части артерии был обнаружен пораженный сегмент ПМЖВ ЛКА, который имеет небольшие АБ с признаками уязвимых (образования наполнены некротическим детритом, приближающимся по плотности к мази/жидкости) с различной степенью истончения фиброзных колпачков (см. рис. 4 Б, В, рис. 5 А, Б).

Во время ОКТ обнаружен фрагмент АБ с явными признаками разрушения (без пристеночного тромбообразования, рис. 6). На рисунке можно отчетливо различить «вскрывшуюся» покрывку АБ с флотирующим фрагментом, который при ангиографии совершает еле заметные движения в систолу и диастолу. Именно в этом месте АБ была разрушена, что, вероятно, явилось причиной выхода в просвет коронарной артерии патологического некротического детрита из полости АБ. Этот факт, бесспорно, способствовал образованию внутрисосудистого тромба, который и вызвал острую ишемию на ЭКГ. Кратковременная элевация сегмента ST зафиксирована на стандартном ЭКГ-исследовании в области задней стенки левого желудочка (см. рис. 2). Учитывая тот факт, что у представленного пациента на коронарографии (см. рис. 3 А, Б) обнаружен крайне левый тип кровоснабжения задней стенки левого желудочка, то очевидно, что за кровоснабжение задней стенки левого желудочка отвечает левая ЛКА, а в данном случае ПМЖВ ЛКА. Поскольку разрушенная АБ

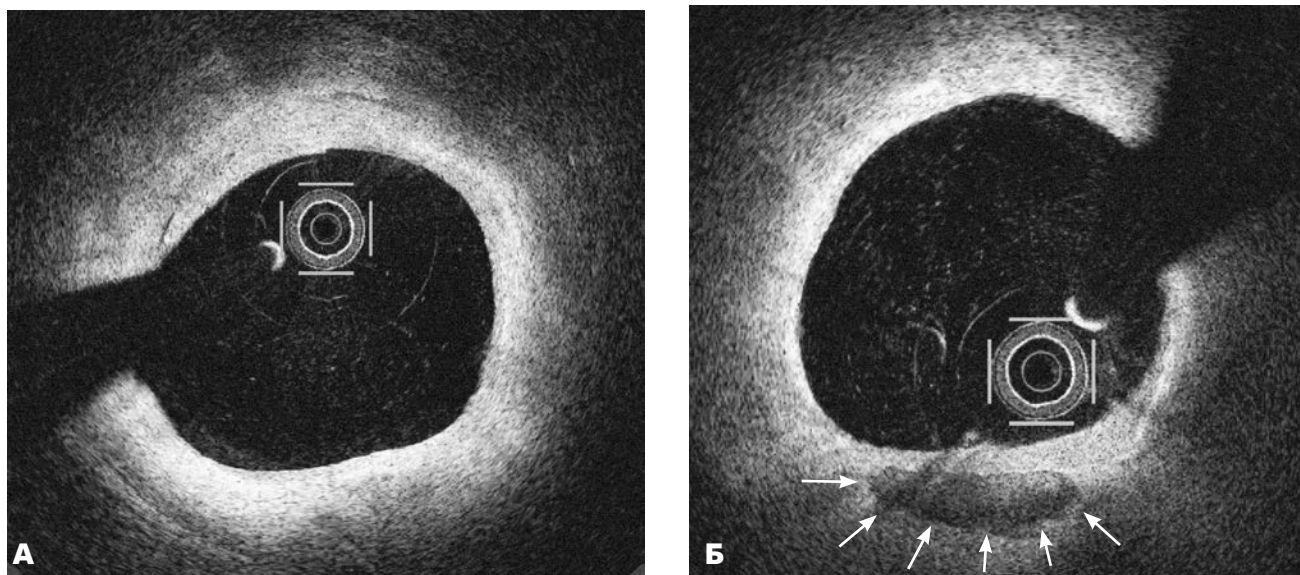
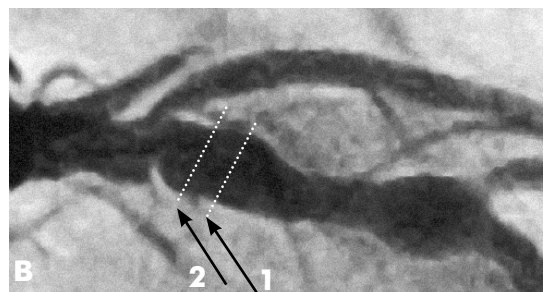


Рис. 4. Данные ОКТ у пациента Ж. в разных участках пораженного атеросклерозом сегмента коронарной артерии – ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – данные ОКТ в сегменте артерии без признаков атеросклероза. Исследуемый участок сосуда показан на фрагменте ангиограммы (В), пунктиром и стрелкой указано приблизительное место сканирования сосудистого русла пациента (стрелка 1). Б – данные ОКТ в сегменте артерии без ангиографических признаков атеросклероза, на этапе позитивного ремоделирования, без изменения диаметра просвета артерии. Исследуемый участок сосуда указан на фрагменте ангиограммы (В), пунктиром и стрелкой указано приблизительное место сканирования сосудистого русла пациента (стрелка 2). В – фрагмент ангиограммы пораженного участка сосуда пациента Ж., на котором указаны места сканирования.



В – фрагмент ангиограммы пораженного участка сосуда пациента Ж., на котором указаны места сканирования.

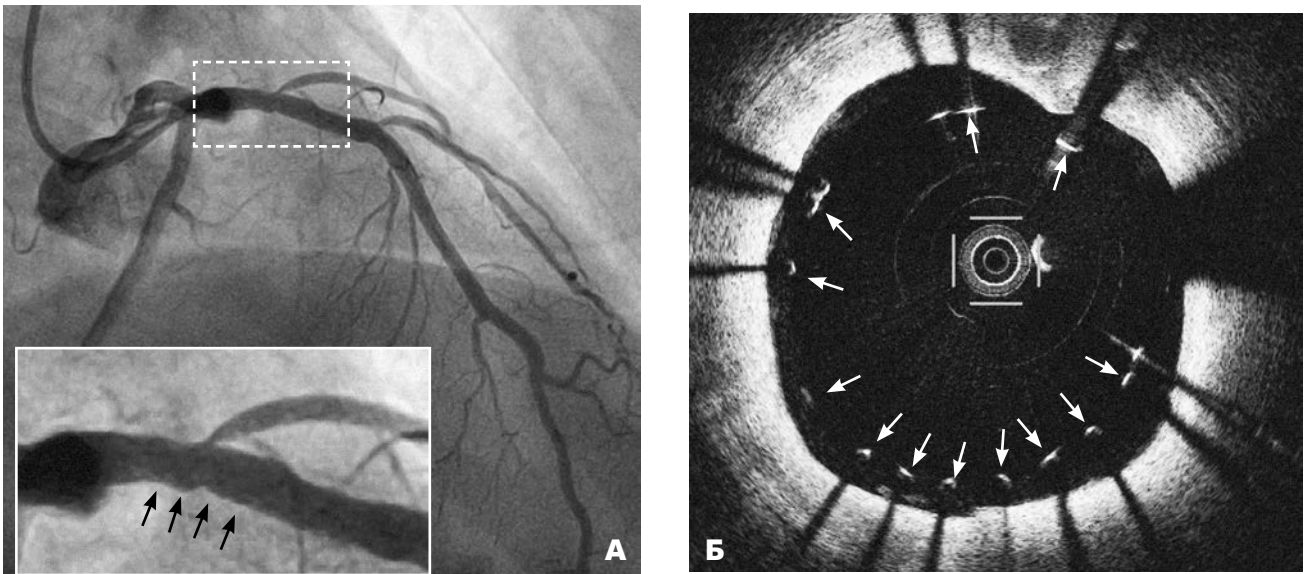


Рис. 5. Данные ОКТ у пациента Ж. после проведения стентирования в пораженном сегменте ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – коронарограмма после стентирования пораженного сегмента. На выделенном фрагменте определяется едва заметная неровность, в том месте, где было обнаружено разрушение АБ. Зона интереса выделена пунктиром и стрелками. Б – данные ОКТ пациента в месте неполного прилегания стента к стенке артерии (malposition). Стрелками указаны бранши стента, которые «висят» в просвете артерии без эффективного прилегания к стенке артерии (объяснения в тексте).

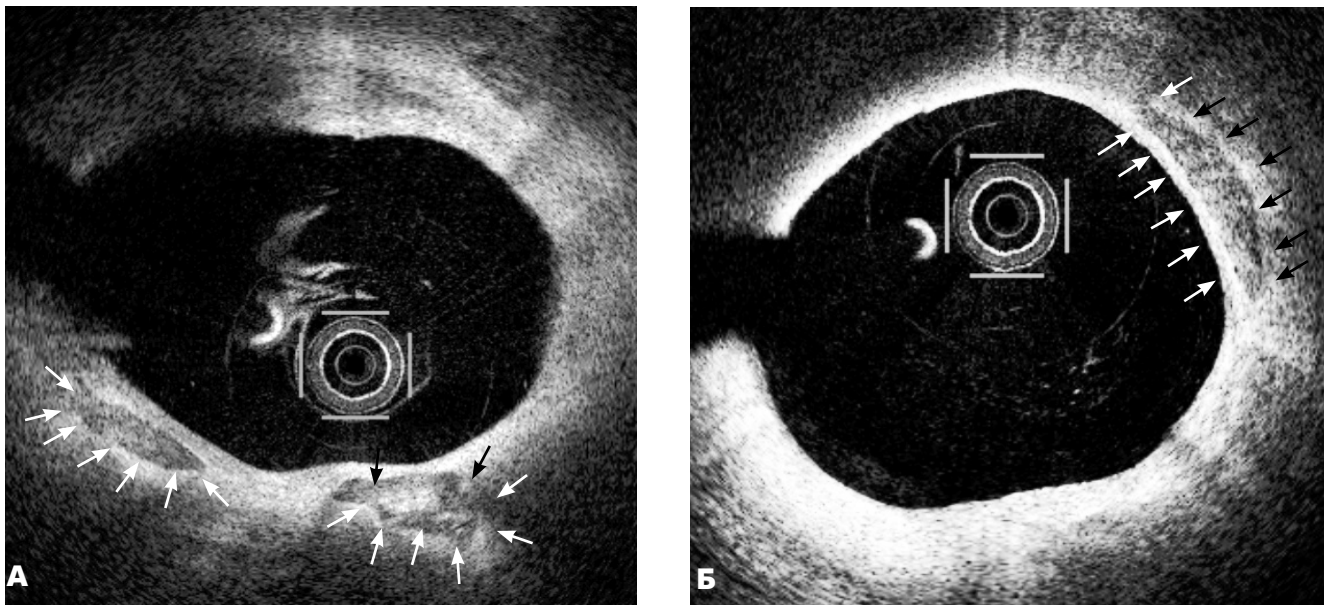


Рис. 6. Данные ОКТ у пациента Ж. в разных участках пораженного атеросклерозом сегмента коронарной артерии – ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – данные ОКТ в месте расположения уязвимой АБ. Множественные «липидные озера», которые выглядят на ОКТ как имеющие четкие очертания и наполненные полужидким содержимым структуры, без инвагинации в просвет коронарной артерии и, следовательно, не видимые на ангиограмме. Б – данные ОКТ в стволе ЛКА у того же пациента с нестабильной стенокардией. АБ с истонченным фиброзным колпачком, пока без признаков разрушения, не обнаруженная на коронарограмме.

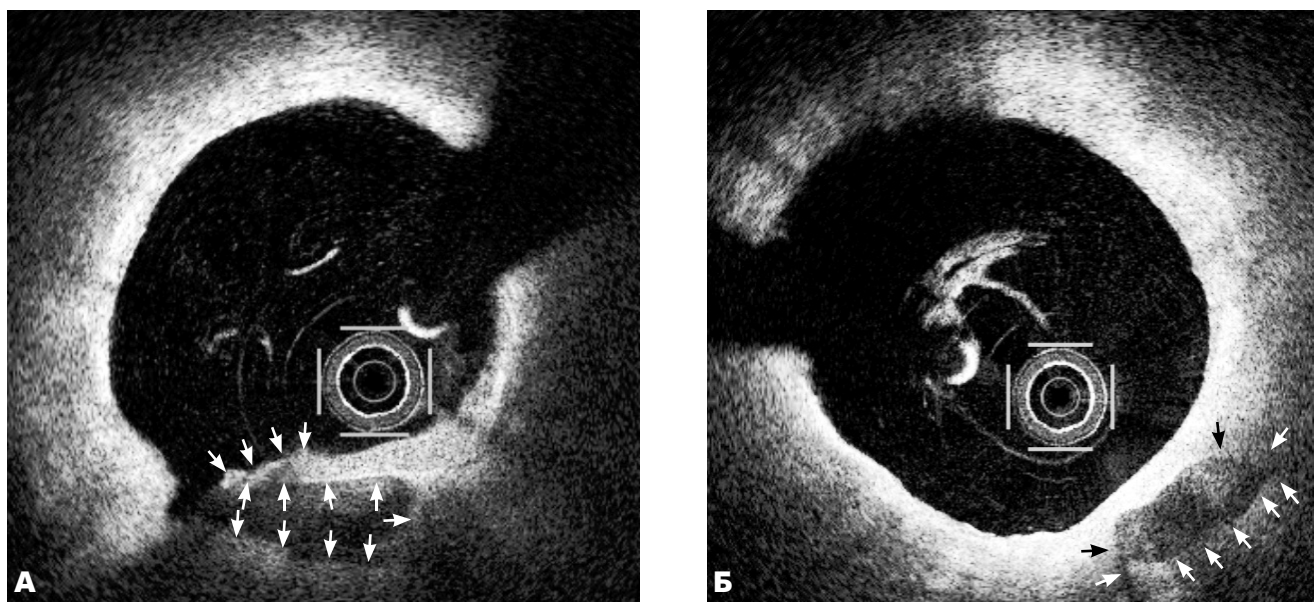
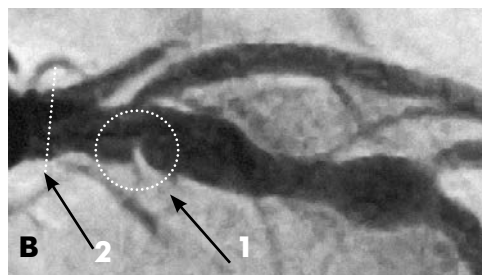


Рис. 7. Данные ОКТ у пациента Ж. в разных участках пораженного атеросклерозом сегмента коронарной артерии – ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – данные ОКТ в месте расположения уязвимой АБ на стадии разрушения фиброзного колпачка. Исследуемый участок сосуда показан на фрагменте ангиограммы (В) пунктиром, стрелками указан флотирующий фрагмент АБ (стрелка 1). Б – данные ОКТ в ближайшем к месту разрушения АБ фрагменту сосуда сегменте артерии на этапе позитивного ремоделирования, без изменения диаметра просвета артерии с хорошо видимым фиброзным колпачком без признаков разрушения. Исследуемый участок сосуда указан на фрагменте ангиограммы (В), пунктиром и стрелкой указано приблизительное место сканирования сосудистого русла пациента (стрелка 2). В – фрагмент ангиограммы пораженного участка.



небольшого размера (до момента разрушения, она вообще не выступала в просвет сосуда), следовательно, не могла способствовать росту и «укреплению» тромба в месте его разрушения. Другими словами, рост внутрипросветного тромба был остановлен достаточно активным ламинарным током крови, который не испытывал в этом фрагменте сосуда существенных препятствий (АБ малого размера). После появления тромба на ЭКГ возникли признаки острой ишемии, но через 30–40 мин элевация сегмента ST уже не определялась, что свидетельствует о спонтанном разрушении и лизировании тромба в зоне АБ. Эта предположительная цепочка последовательных событий весьма вероятно при анализе данных ОКТ.

Продолжая подробный анализ пораженного сегмента коронарной артерии при помощи ОКТ, мы обнаружили несколько неразрушенных АБ, заполненных некротическим детритом и способных к дальнейшему разрушению с течением времени (рис. 7). Эти патологические структуры имели

«фиброзные колпачки» различной толщины. Особенностью этой стадии атеросклеротического процесса является практическое отсутствие ангиографически видимых изменений в просвете коронарной артерии, при проведении ангиографии. Это существенно затрудняет диагностику уязвимых АБ, которые мы можем наблюдать при проведении внутрисосудистых исследований, в частности, при проведении ОКТ. Безусловно, отсутствие препятствий коронарному кровотоку не вызывало у пациента стенокардии напряжения, не определялось при тестах с дозированной физической нагрузкой. Но при этом подобные АБ могут вызвать острый коронарный синдром с различными клиническими проявлениями и прогнозами.

Следующей важнейшей задачей ОКТ является отчетливая визуализация степени адекватности имплантации внутрикоронарного стента. Особенно это касается стентов с лекарственным покрытием, так как процесс выделения с поверхности стента лекарственного препарата требует



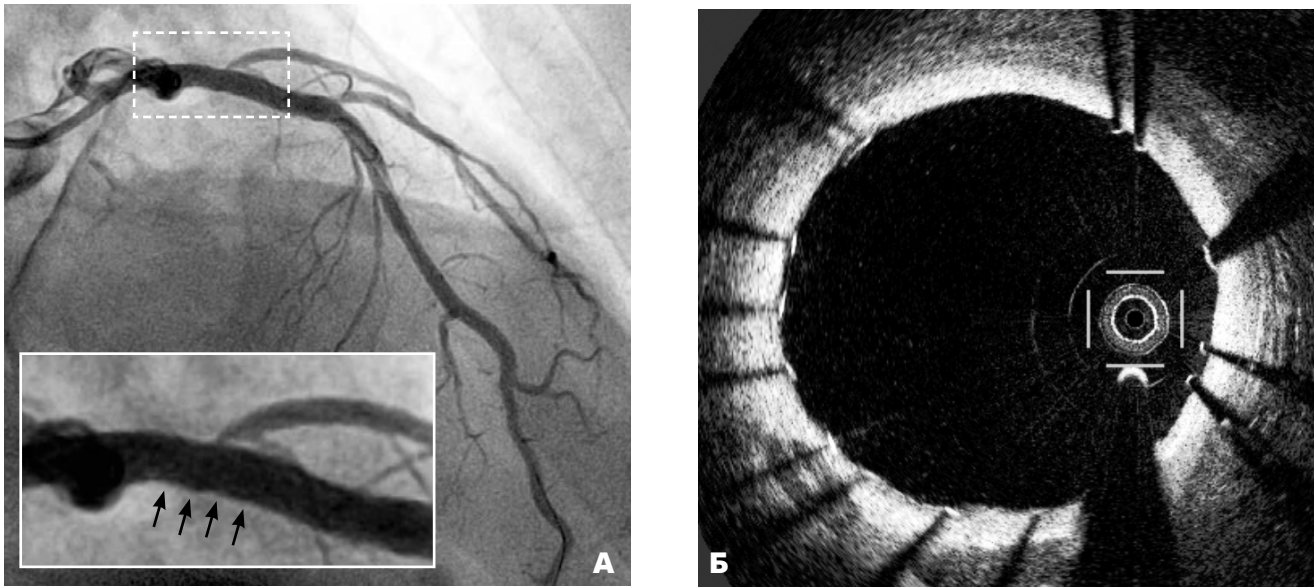


Рис. 8. Данные ОКТ у пациента Ж. после проведения стентирования в пораженном сегменте ПМЖВ ЛКА (объяснения в тексте).

А – коронарограмма после проведения стентопластики (повторного стентирования в просвете уже имплантированного стента). На выделенном фрагменте уже не определяются неровности и дефекты наполнения. Стент эффективно прижат к стенке артерии. Б – данные ОКТ пациента с признаками полного прижатия стента после проведения стентопластики (объяснения в тексте).

плотного физического контакта с поверхностью стенки сосуда. В обратном случае, цитостатический препарат будет смываться с поверхности стента и не будет оказывать антипролиферативного действия. Кроме того, неполное прилегание стента к стенке сосуда образует специфические турбулентности крови и способствует образованию тромба на поверхности стента. Неполное прилегание стента к стенке артерии называется *malposition* (то есть неправильное положение). Своевременное выявление «неправильного положения» стента и адекватное его расправление в просвете коронарной артерии может полностью устранить негативное влияние эндопротеза на прогноз лечения. В нашем клиническом случае ангиографическая картина установленного стента не смогла обеспечить полного контроля за эффективной имплантацией (см. рис. 5 А). На ангиограмме после стентирования заметны только крайне незначительные неровности поверхности артерии, сложные для интерпретации. В то же время, проведение ОКТ помогло своевременно обнаружить фрагменты стента, которые не были эффективно прижаты к стенке артерии (см. рис. 5 Б). Как правило, повторное использование баллона большего размера способно восстановить адекватный просвет артерии и обеспечить плотное прилегание стента к поверхности сосуда (рис. 8).

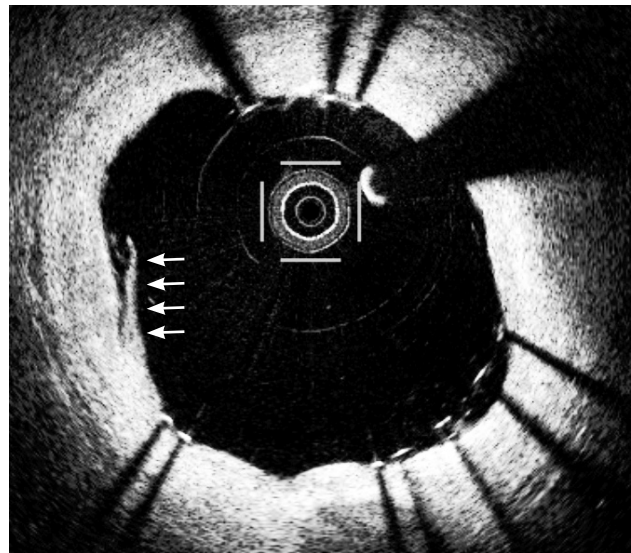


Рис. 9. Данные ОКТ у пациента Ж. после проведения стентирования в пораженном сегменте ПМЖВ ЛКА. В просвете артерии определяется малая диссекция интимы в месте дистального края установленного стента, краевая диссекция (объяснения в тексте).

Кроме изучения прижизненной анатомии коронарного русла у пациентов с патологической морфологией различной степени и определения (контроля) адекватности имплантации

стентов с лекарственным покрытием, ОКТ может определять различные степени диссекций артерий во время баллонных дилатаций и установки стентов. В большинстве случаев малые диссекции довольно часто возникают во время стентирования в краевых зонах установленных стентов (рис. 9) и редко приводят к тромботическим осложнениям, а также к необходимости вмешательства с целью лечения или предотвращения сосудистых осложнений вмешательства. Однако информация, которую мы получаем с помощью внутрисосудистой визуализации, может изменить (индивидуализировать) программу антитромбоцитарной терапии и снизить уровень возможных тромбозов в период госпитализации, а в некоторых случаях превентивно использовать дополнительный стент с целью предотвращения осложнений.

*Конфликта интересов нет.*

*Участие авторов: концепция и проект исследования, сбор материала, интерпретация данных, описание данных в статье, написание выводов и основной части статьи, обзор литературы, редактирование статьи – М.С.; написание введения, сбор общеклинических данных, подготовка резюме – А.Л.*

## Литература

- Huang D., Swanson E.A., Lin C.P. et al. Optical coherence tomography // Science.– 1991.– Vol. 254 (5035).– P. 1178–1181.
- Puliafito C.A., Hee M.R., Lin C.P. et al. Imaging of Macular Diseases with Optical Coherence Tomography // Ophthalmology.– 1995.– Vol. 2 (102).– P. 217–229.
- Chen Y., Aguirre A.D., Hsiung P.L. et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of Barrett's esophagus: preliminary descriptive clinical study correlating images with histology // Endoscopy.– 2007.– Vol. 7 (39).– P. 599–605.
- Babalola O., Mamalis A., Lev-Tov H., Jagdeo J. Optical coherence tomography (OCT) of collagen in normal skin and skin fibrosis // Arch. Dermatol. Res.– 2014.– Vol. 306 (1).– P. 1–9.
- Korde V.R., Bonnema G.T., Xu W. et al. Using optical coherence tomography to evaluate skin sun damage and precancer // Lasers Surg. Med.– 2007.– Vol. 9 (39).– P. 687–695.
- Schmitz L., Reinhold U., Bierhoff E., Dirschka T. Optical coherence tomography: its role in daily dermatological practice // J. Dtsch. Dermatol. Ges. JDDG.– 2013.– Vol. 6 (11).– P. 499–507.
- Tsai T.-H., Jee S.-H., Dong C.-Y., Lin S.-J. Multiphoton microscopy in dermatological imaging // J. Dermatol. Sci.– 2009.– Vol. 56 (1).– P. 1–8.
- Vakoc B.J., Fukumura D., Jain R.K., Bouma B.E. Cancer imaging by optical coherence tomography: preclinical progress and clinical potential // Nat. Rev. Cancer.– 2012.– Vol. 5 (12).– P. 363–368.
- Freitas A.Z., Zezell D.M., Vieira N.D. Jr. Imaging carious human dental tissue with optical coherence tomography // J. Applied Phys.– 2006.– Vol. 2 (99).
- Drexler W. Ultrahigh-resolution optical coherence tomography // J. Biomed. Optics.– 2004.– Vol. 1 (9).– P. 47–74.
- Fercher A.F. Optical coherence tomography – development, principles, applications // Zeitschrift für Medizinische Physik.– 2010.– Vol. 4 (20).– P. 251–276.
- Raffel O.C., Akasaka T., Jang I.-K. Cardiac optical coherence tomography // Heart Br. Card. Soc.– 2008.– Vol. 9 (94).– P. 1200–1210.
- Mintz G.S., Nissen S.E., Anderson W.D. et al. American College of Cardiology clinical Expert Consensus Document on standards for acquisition, measurement and reporting of intravascular ultrasound studies (IVUS) // Eur. J. Echocardiogr.– 2001.– Vol. 4 (2).– P. 299–313.
- Moharram M.A., Yeoh T., Lowe H.C. Swings and roundabouts: Intravascular Optical Coherence Tomography (OCT) in the evaluation of the left main stem coronary artery // Int. J. Cardiol.– 2011.– Vol. 2 (148).– P. 243–244.
- Brezinski M.E., Tearney G.J., Bouma B.E. et al. Optical coherence tomography for optical biopsy. Properties and demonstration of vascular pathology // Circulation.– 1996.– Vol. 6 (93).– P. 1206–1213.
- Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly // New Engl. J. Med.– 1997.– Vol. 18 (336).– P. 1276–1282.
- Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Measurement of the thickness of the fibrous cap by optical coherence tomography // Am. Heart J.– 2006.– Vol. 4 (152).– P. 755.e1–755.e4.
- Kume T., Akasaka T., Kawamoto T. et al. Assessment of coronary arterial thrombus by optical coherence tomography // Am. J. Cardiol.– 2006.– Vol. 12 (97).– P. 1713–1717.
- Meng L., Lv B., Zhang S. et al. In vivo optical coherence tomography of experimental thrombosis in a rabbit carotid model // Heart (Br. Cardiac Soc.).– 2008.– Vol. 6 (94).– P. 777–780.
- Brezinski M.E. Optical coherence tomography for identifying unstable coronary plaque // Int. J. Cardiol.– 2006.– Vol. 107 (2).– P. 154–165.
- Bezerra H.G., Costa M.A., Guagliumi G., Rollins A.M., Simon D.I. Intracoronary Optical Coherence Tomography: A Comprehensive Review. Clinical and Research Applications // JACC. Cardiovasc. Interv.– 2009.– Vol. 2 (11).– P. 1035–1046.

## ВЫВОДЫ

Оптическая когерентная томография у пациентов с поражением коронарных артерий является дополнительным внутрисосудистым методом диагностики у плановых и urgentных пациентов с коронарным атеросклерозом и другими патоморфологическими изменениями артерий сердца. Отличительными особенностями методики можно считать высокую разрешающую способность получаемого изображения, возможность изучения субклинических проявлений коронарного атеросклероза (не видимые на коронарографии атеросклеротические бляшки и их морфологическое состояние), максимально точный анализ адекватности имплантации стентов, особенно в сложных морфологических ситуациях.

## Оптична когерентна томографія у клініці нестабільної стенокардії

М.Ю. Соколов, О.О. Лазаренко

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

Описано сучасні підходи вивчення особливостей атеросклеротичних бляшок за допомогою методів інвазивної візуалізації коронарних артерій. Коротко висвітлено особливості так званих «вразливих» атером. Розглянуто особливості методу оптичної когерентної томографії (ОКТ) у визначенні товщини фіброзної покривки вразливої бляшки. Описано чинники, які обмежують можливості ОКТ та переваги ОКТ порівняно з внутрішньосудинним ультразвуковим дослідженням до та після стентування. Представлений клінічний випадок – як складний, так і невизначений для подальшої тактики лікування пацієнта з інфарктом міокарда без елевації сегмента Q та зруйнованою атеросклеротичною бляшкою в передній міжшлуночкової гілці лівої коронарної артерії. Завданням цього клінічного випадку було показати переваги ОКТ як допоміжного методу для оцінювання структури судинної стінки в місці зруйнованої атеросклеротичної бляшки, протяжності ураженого сегмента, а також оцінювання адекватності імплантації стента та ступеня притиснення його бранш, можливих дисекцій при ангіографічно адекватному результаті, що дало можливість раннього виявлення мальпозиції. Також метод ОКТ може бути використаний у віддалений період для візуалізації ступеня ендотелізації стента та визначення тривалості прийому подвійної антитромбоцитарної терапії в пацієнтів після імплантації стентів з лікувальним покриттям.

**Ключові слова:** атеросклероз, оптична когерентна томографія, коронарне стентування, внутрішньосудинна візуалізація, нестабільна атеросклеротична бляшка, тромбоз коронарної артерії.

## Optical coherent tomography in patients with unstable angina

M.Yu. Sokolov, O.O. Lazarenko

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

The article describes modern approaches to the study of atherosclerotic plaques characteristics using invasive imaging methods of the coronary arteries. We briefly highlighted the features of the so-called «vulnerable» atheroma. The features of the method of optical coherent tomography (OCT) in determining the thickness of the fibrous cap of a vulnerable plaque are considered. Factors limiting the possibilities of OCT and advantages over intravascular ultrasound before and after stenting are described. The clinical case is presented as a complex and uncertain one for the further tactics of treating a patient with non-Q myocardial infarction and a destroyed plaque in the LAD. The objective of this clinical case was to show the advantages of OCT as an additional method for assessing the structure of the vascular wall at the site of the destroyed plaque, the extent of the affected area, to assess the adequacy of stent implantation and the degree of pressure of stent branches, the possible dissection with an angio-graphically adequate result, which made it possible to identify malposition earlier. Also, the OCT method can be used in the remote period to visualize the degree of stent endothelialization and determine the duration of double antiplatelet therapy in patients after stenting with drug-eluting stents.

**Key words:** atherosclerosis, optical coherence tomography, coronary stenting, intravascular imaging, unstable atherosclerotic plaque, coronary artery thrombosis.



УДК 616.124-085.847

DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2019.1.8993>

## Фізіологічна електрокардіостимуляція шлуночків методом селективної стимуляції пучка Гіса

Б.Б. Кравчук<sup>1</sup>, О.З. Парацій<sup>2</sup>, А.В. Якушев<sup>1</sup>, М.М. Сичик<sup>1</sup>, В.Ф. Оніщенко<sup>2</sup>,  
У.П. Черняга-Ройко<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

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

<sup>3</sup> Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Проаналізовано клінічний випадок застосування постійної електрокардіостимуляції шлуночків методом селективної імплантації ендокардіального електрода в пучок Гіса. Підґрунтям для стимуляції пучка Гіса при атріовентрикулярних блокадах є той факт, що електрична активація міокарда шлуночків в нормі відбувається через власну провідну систему – систему Гіса – Пуркінє. Імплантація електрода для стимуляції безпосередньо в провідну систему серця дозволяє уникати спотворення фізіологічної послідовності активації різних ділянок міокарда шлуночків, що у віддалений період повинно мінімізувати негативний вплив на систоло-діастолічну функцію шлуночків серця та зменшити ризик розвитку серцевої недостатності.

**Ключові слова:** фізіологічна електрокардіостимуляція, стимуляція пучка Гіса.

Патологія провідної системи серця та її наслідок – брадіаритмії – становлять значний сегмент у структурі захворювань серцево-судинної системи. Поширеність загрозливих для життя брадіаритмій у загальній популяції деякі автори оцінюють як 0,04–0,1% [3], і цей показник значно вищий у популяції людей старшого віку як унаслідок вікової інволюції провідної системи серця, так і через супутні вікові захворювання [7]. Враховуючи загальне старіння популяції, поширеність брадіаритмій постійно зростає [2].

Єдиним ефективним методом лікування загрозливих для життя брадіаритмій залишається електрокардіостимуляція (ЕКС), яка радикально зменшила смертність при цій патології [6]. Тривалий час для ЕКС використовували верхівку правого шлуночка, що було обумовлено легкістю хірургічного доступу, стабільністю позиції електрода та низьким рівнем хірургічних ускладнень [4]. За роки клінічного використання та в ході масштабних досліджень виявлено, що верхівкова

стимуляція є нефізіологічною і у великій частині пацієнтів призводить до розвитку фібриляції передсердь, серцевої недостатності та значно збільшує ризик виникнення смерті [1]. У зв'язку з цим запропоновано ряд альтернативних ділянок для ЕКС, серед яких вихідний тракт правого шлуночка, середня частина міжшлуночкової перегородки, лівий шлуночок тощо [4, 8]. Низка авторів запропонували методику ЕКС, спрямовану на стимуляцію власної провідної системи серця, що дає можливість повністю повторити фізіологічне поширення електричного збудження в міокарді шлуночків [11]. У ході досліджень ЕКС з альтернативних місць показано переваги фізіологічної ЕКС над традиційними позиціями електрода [11].

У немасштабних дослідженнях продемонстровано перспективність цього методу [12], але до сьогодні не існує єдиної думки щодо переваг ЕКС провідної системи, порівняно з іншими точками для ЕКС, і показання до імплантації ґрунтуються на обмеженій кількості спостережень [5, 6].

Кравчук Борис Богданович, к. мед. н.,  
зав. відділення лікування аритмій з рентгеноопераційною  
03038, м. Київ, вул. Амосова, 6. E-mail: [kravchukb@yahoo.com](mailto:kravchukb@yahoo.com)

Стаття надійшла до редакції 7 грудня 2018 р.

Робота базується на аналізі клінічного випадку імплантації однокамерного штучного водія ритму серця (ШВРС) з приводу брадисistolічної форми фібриляції передсердь у зону проходження пучка Гіса. Для нав'язування постійної ЕКС використовували постійний ШВРС Endurity Core SSI (St. Jude Medical, США) та електрод для стимуляції пучка Гіса 3830 (Medtronic, США), довжина – 69 см, зовнішній діаметр – 4,1 F). Визначення локалізації пучка Гіса та перевірку параметрів ЕКС проводили за допомогою аналізатора Carelink 2090 (Medtronic, США). ШВРС імплантували під рентгенографічним контролем за допомогою ангиографічного обладнання Infinix CC (Toshiba, Японія). Реєстрацію електрокардіограми (ЕКГ) виконували за стандартною методикою у 12 відведеннях.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт М., 32 роки (історія хвороби № 5970), госпіталізований у ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України» зі скаргами на періодичну пульсацію в епігастральній ділянці після імплантації ШВРС. Після проведених обстежень пацієнтові встановлено діагноз: стан після імплантації ШВРС (2018 р., Endurity Core VVI) з приводу постійної брадисistolічної форми фібриляції передсердь  $\text{CHA}_2\text{DS}_2\text{-VASc} = 0$  з еквівалентами Морганьї – Адамса – Стокса; порушення ритмоведення (стимуляція діафрагми). Іншої патології не виявлено. Пацієнтові було запропоновано оперативне втру-

чання з метою зміни позиції шлуночкового електроду.

Під час втручання було вилучено імплантовану систему ритмоведення з правої підключичної ділянки. За стандартною методикою виконано хірургічний доступ та пункцію *v. axillaris sinister* за методикою Сельдінгера. У порожнину правого передсердя було заведено керовану систему доставки С304 (Medtronic, США) та позиціоновано в рентгенологічній проекції пучка Гіса. Через систему доставки в порожнину правого шлуночка заведено ендокардіальний електрод Medtronic 3830. Локалізацію пучка Гіса проводили в уні- та біполярному режимі з вибором точки з максимальною амплітудою сигналу. Електрод фіксовано в місці реєстрації ендोगрама пучка Гіса (рис. 1), що відповідала типовій локалізації пучка Гіса при рентгенографії в лівій косій, прямій та правій косій проекціях (рис. 2), та нав'язано ЕКС.

Залежно від амплітуди стимуляції, виявлено різні морфології комплексів QRS на поверхневій ЕКГ. Стимуляцію пучка Гіса імплантованим електродом реєстрували при амплітуді електричного імпульсу  $\geq 2,3$  В. Підтвердженням стимуляції пучка Гіса була подібність морфології комплексів QRS при стимуляції та при власному проведенні електричного збудження у всіх відведеннях поверхневої ЕКГ (рис. 3): ширина комплексів QRS становила менше ніж 120 мс, а також була наявна латенція між електричним спайком та початком комплексів QRS. Латенція відповідала часу проведення електричного збудження по пучку Гіса. Зазначена подібність та латенція не могли бути

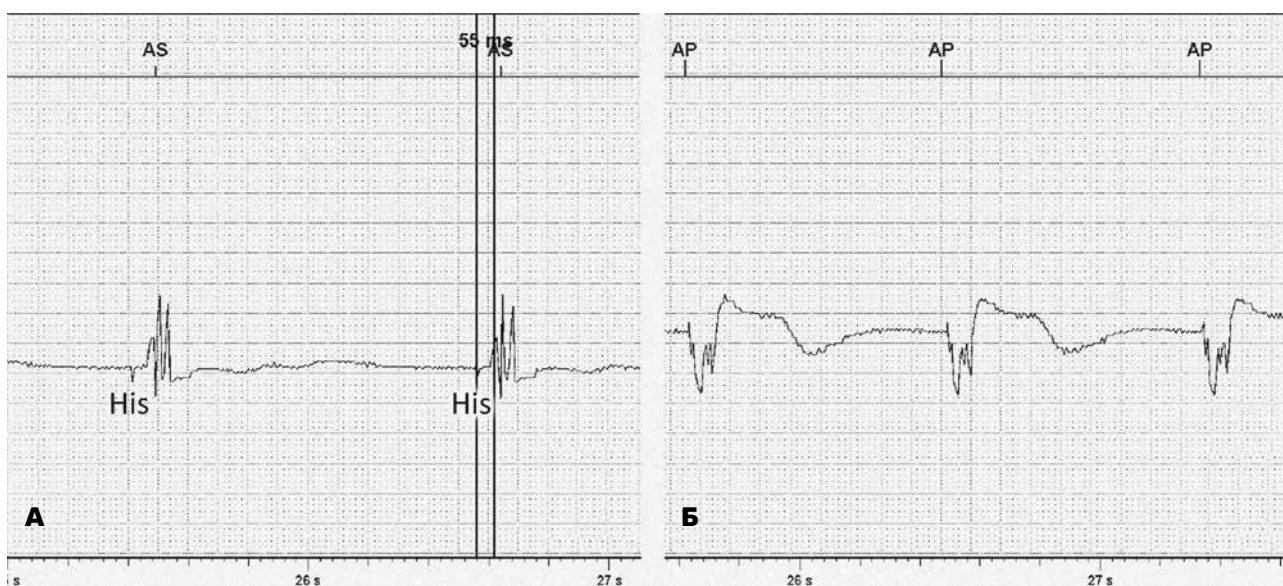


Рис. 1. Ендोगрама зі шлуночкового електроду: А – при власному проведенні візуалізується електрограма пучка Гіса (His). Інтервал HV 55 мс; Б – при неселективній стимуляції пучка Гіса. Швидкість запису ендोगрама – 50 мм/с.

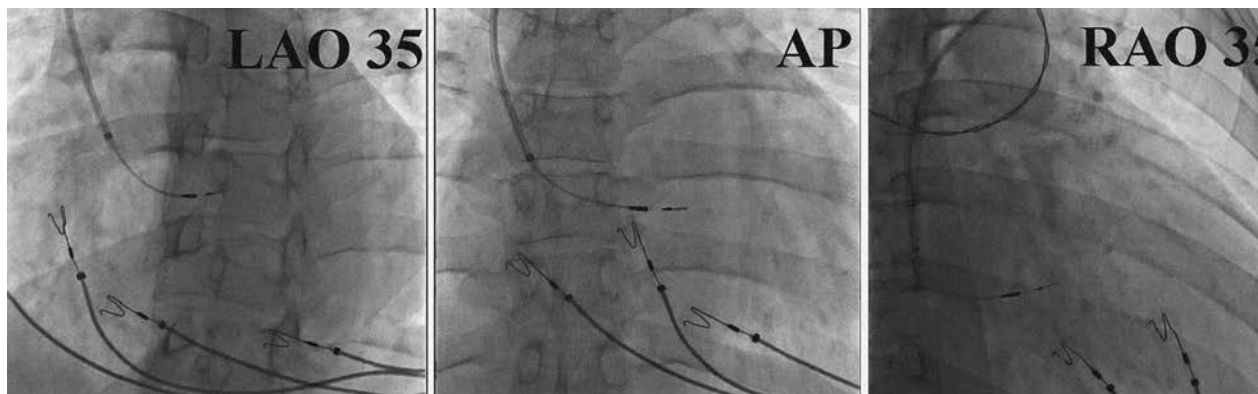


Рис. 2. Рентгенографія позиції стимуляційного електрода (місце реєстрації електрограми пучка Гіса). LAO – ліва коса проекція, AP – пряма проекція, RAO – права коса проекція.

обумовлені захопленням міокарда передсердь: через наявність постійної форми фібриляції передсердь та короткий інтервал стимул-відповідь шлуночка (40 мс). Подальше збільшення амплітуди стимуляції (до 10 В) не призводило до змін морфології та ширини комплексів QRS, що свідчило про вже наявне захоплення всіх збудливих структур (пучок Гіса, міокард міжшлуночкової перегородки). При ЕКС з амплітудою 1,8–2,2 В реєстрували іншу морфологію комплексів QRS, яка відповідала парасистолічній стимуляції міокарда міжшлуночкової перегородки; ширина комплексу QRS при цьому становила 125 мс. Зазначена морфологія комплек-

сів свідчила про захоплення міокарда шлуночків без захоплення пучка Гіса. При зменшенні амплітуди ЕКС менше 1,8 В відзначали втрату захоплення міокарда. Детекція шлуночкового сигналу в місці імплантації електрода становила 5,6 мВ; опір електрода – 380 Ом. Пацієнтові було реімплантовано вилучений ШВРС Endurity Core SSI (St.Jude Medical, США), внутрішній опір батареї – 450 Ом.

Під час перевірки ШВРС наступного дня було виявлено стабільні та адекватні значення показників роботи. За даними ШВРС, за добу спостереження у пацієнта 35 % часу відбувалася ЕКС

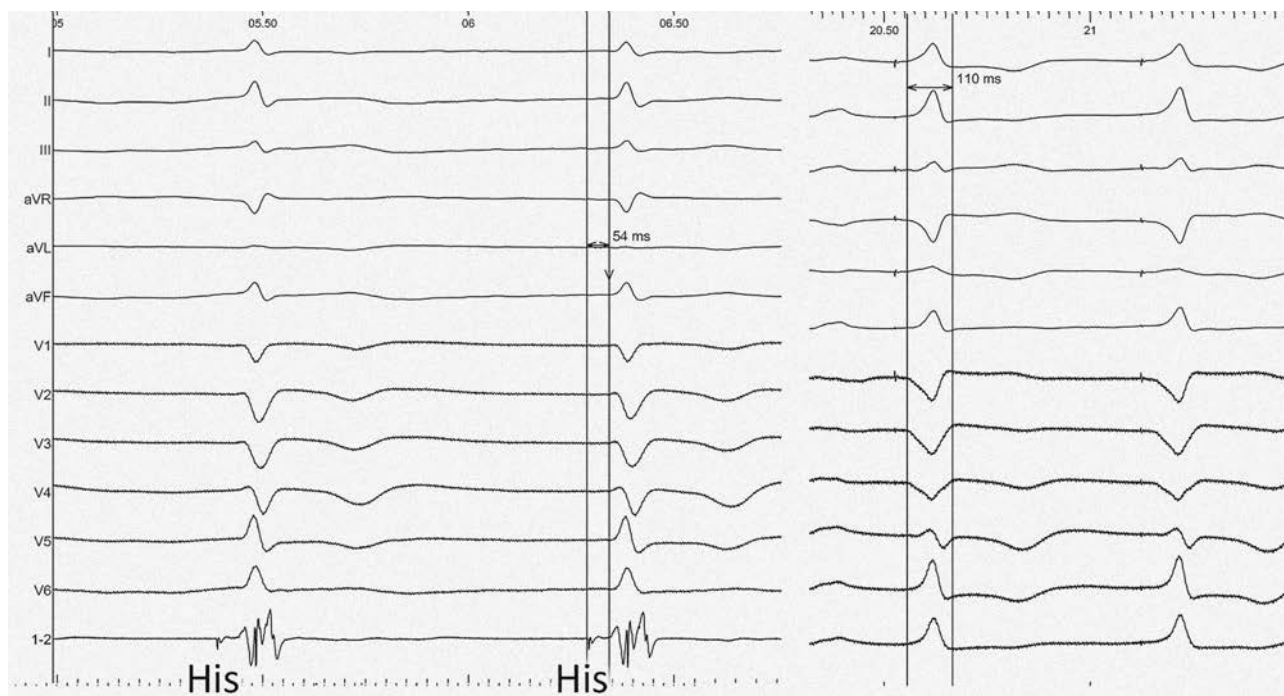


Рис. 3. Стандартна ЕКГ при власному проведенні електричного збудження та при ЕКС пучка Гіса. Морфологія комплексів QRS подібна. His – потенціал пучка Гіса.

(базовий ритм – 60 скорочень за 1 хв, у нічний час – 45 за 1 хв). Пацієнт скарж не виявляв, що свідчило про відсутність стимуляції екстракардіальних структур. У денний час пацієнт був толерантний до фізичного навантаження. Післяопераційний період був без ускладнень, і на другий день пацієнта було виписано зі стаціонару.

## ОБГОВОРЕННЯ

Використання ЕКС пучка Гіса дозволило забезпечити необхідну стимуляцію при брадисистолічній формі фібриляції передсердь та уникнути стимуляції діафрагми. На нашу думку, ЕКС пучка Гіса максимально наближена до фізіологічного поширення електричного збудження по міокарду шлуночків. У цьому клінічному випадку ми використовували неселективну ЕКС пучка Гіса, гемодинамічні наслідки якої, за даними досліджень, прирівнюються до гемодинамічних наслідків селективної ЕКС [10].

Тривалість процедури та променеве навантаження суттєво не відрізнялися від імплантації правошлуночкового електрода за традиційною методикою (в ділянку міжшлуночкової перегородки). Особливістю процедури імплантації є необхідність реєстрації ЕКГ у 12 стандартних відведеннях з метою встановлення порогу стимуляції пучка Гіса та вимкнення функції автоматичної перевірки порогу стимуляції ШВРС (що обумовлено постійною зміною морфології комплексів QRS залежно від амплітуди стимуляції). Виявлено, що

порог стимуляції пучка Гіса вищий, ніж поріг стимуляції міокарда міжшлуночкової перегородки (2,3 та 1,8 В відповідно). Для постійної ЕКС було запрограмовано амплітуду стимуляції, що відповідала подвійному порогу стимуляції пучка Гіса (4,5 В). Вимкнення функції автоматичної перевірки порогу ЕКС, вищий поріг стимуляції (порівняно з міокардіальною ЕКС) та, відповідно, вища запрограмована амплітуда стимуляції обумовили зменшення розрахункового очікуваного часу роботи ШВРС на 9 місяців.

Таким чином, на нашу думку, забезпечення фізіологічної стимуляції є пріоритетною задачею, що дозволяє покращити якість життя пацієнта та його тривалість у віддаленій перспективі. Вирішення завдання збільшення очікуваного та фактичного терміну роботи ШВРС слід проводити за допомогою хірургічного вибору точки стимуляції пучка Гіса з найменшим порогом ЕКС. Отримані результати зіставні з даними інших авторів [9] та доповнюють накопичений клінічний досвід нових концепцій у лікуванні цієї категорії пацієнтів.

## ВИСНОВКИ

Постійна електрокардіостимуляція пучка Гіса є ефективною та безпечною методикою лікування брадисистолічної форми фібриляції передсердь. Електрокардіостимуляція власної провідної системи серця – перспективний метод для рутинного використання при атріовентрикулярних блокадах високих градацій та блокадах ніжок пучка Гіса.

*Конфлікт інтересів: О.П. є консультантом з медичних питань компанії «Медтронік Україна».*

*Участь авторів: збір матеріалу – О.П., Б.К., А.Я., У.Ч.–Р.; огляд літератури, написання статті – Б.К., О.П., В.О., А.Я.; критичний огляд матеріалу щодо змісту та редагування тексту – М.С.*

## Література

1. Akerström F., Arias M.A., Pachon M. The importance of avoiding unnecessary right ventricular pacing in clinical practice // *World J. Cardiol.*– P. 2013.– Vol. 5 (11).– P. 410–419. doi: 10.4330/wjc.v5.i11.410.
2. Camm A.J., Lüscher T.F., Maurer G. et al. Orthostatic intolerance: orthostatic hypotension and postural orthostatic tachycardia syndrome in: *ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. ESC CardioMed.3 ed. Published online: Jul 2018. doi: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.
3. Chow G.V., Marine J.E., Fleg J.L. Epidemiology of arrhythmias and conduction disorders in older adults // *Clin. Geriatr. Med.*– 2012.– Vol. 28 (4).– P. 539–553. doi: 10.1016/j.cger.2012.07.003.
4. Ebrille E., DeSimon C.V., Vaidya V.R. et al. Ventricular pacing – Electromechanical consequences and valvular function // *Indian Pacing Electrophysiol. J.*– 2016.– Vol. 16 (1).– P. 19–30. doi: 10.1016/j.ipej.2016.02.013.
5. Keene D., Arnold A., Shun-Shin M.J. et al. Rationale and design of the randomized multicentre His Optimized Pacing Evaluated for Heart Failure (HOPE-HF) trial // *ESC Heart Fail.*– 2018.– Vol. 5 (5).– P. 965–976. Published online 2018 Jul 9. doi: 10.1002/ehf2.12315.
6. Kusumoto F.M., Schoenfeld M.H., Barrett C. et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the evaluation and management of patients with bradycardia and cardiac conduction delay // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– P. 2018. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.044.
7. Mirza M., Strunets A., Shen W.K., Jahangir A. Mechanisms of arrhythmias and conduction disorders in older adults // *Clin. Geriatr. Med.*– 2012.– Vol. 28 (4).– P. 555–573. doi: 10.1016/j.cger.2012.08.005.
8. Vijayaraman P., Chung M.K., Dandamudi G. His Bundle Pacing // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2018.– Vol. 72, Issue 8. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.017.
9. Vijayaraman P., Dandamudi G. Anatomical approach to permanent His bundle pacing; Optimizing His bundle capture // *J. Electrocardiol.*– 2016.– Vol. 49.– P. 649 – 657.
10. Vijayaraman P., Dandamudi G., Zanon F. et al. Permanent

His bundle pacing: Recommendations from a Multicenter His Bundle Pacing Collaborative Working Group for standardization of definitions, implant measurements, and follow-up // *Heart Rhythm.*– 2018.– Vol. 15, Issue 3.– P. 460–468. doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.039.

11. Zhuang L., Mao Y., Wu L. et al. Effects of right ventricular septum or His-bundle pacing versus right ventricular apical pacing on cardiac function: A systematic review and meta-

analysis of randomized controlled trials // *J. Int. Med. Res.*– Vol. 46 (9).– P. 3848–3860. doi: 10.1177/0300060518781415.

12. Ziqing Y., Chen R., Su Y. et al. Integrative and quantitative evaluation of the efficacy of his bundle related pacing in comparison with conventional right ventricular pacing: a meta-analysis // *BMC Cardiovasc. Disord.*– 2017.– Vol. 17.– P. 221. doi: 10.1186/s12872-017-0649-4.

### **Физиологическая электрокардиостимуляция желудочков методом селективной стимуляции пучка Гиса**

**Б.Б. Кравчук<sup>1</sup>, А.З. Параций<sup>2</sup>, А.В. Якушев<sup>1</sup>, М.М. Сычик<sup>1</sup>, В.Ф. Онищенко<sup>2</sup>, У.П. Черныга-Ройко<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, Киев

<sup>3</sup> Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Проведен анализ клинического случая применения постоянной электрокардиостимуляции желудочков методом селективной имплантации эндокардиального электрода в пучок Гиса. Основой для стимуляции пучка Гиса при атриовентрикулярных блокадах является тот факт, что электрическая активация миокарда желудочков в норме осуществляется через собственную проводящую систему сердца – систему Гиса – Пуркинье. Имплантация стимулирующего электрода непосредственно в проводящую систему сердца позволяет избежать искажения физиологической последовательности активации разных сегментов миокарда желудочков, что в отдаленный период должно минимизировать негативное влияние на систоло-диастолическую функцию желудочков сердца и уменьшить риск развития сердечной недостаточности.

**Ключевые слова:** физиологическая электрокардиостимуляция, стимуляция пучка Гиса.

### **Physiological electrocardiostimulation of the ventricles by the method of selective stimulation of the His bundle**

**B.B. Kravchuk<sup>1</sup>, O.Z. Paratsii<sup>2</sup>, A.V. Yakushev<sup>1</sup>, M.M. Sichik<sup>1</sup>, V.F. Onischenko<sup>2</sup>, U.P. Chernyaha-Royko<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

<sup>3</sup> Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

The purpose of this work is to analyze the clinical case of conducting constant pacing of the ventricles by the method of selective implantation of the endocardial lead into the His bundle. The stimulation of His bundle in atrioventricular blockages is grounded on the fact that electrical activation of the ventricular myocardium is normally carried out through its own cardiac conduction system – the His – Purkinje system. Implantation of a stimulating lead directly into the cardiac conduction system prevents the distortion of the physiological sequence of different segments activation of the ventricular myocardium, which in the long term should minimize the negative impact on the ventricular systolic-diastolic function and reduce the risk of heart failure.

**Key words:** physiological pacing, stimulation of the His bundle.

## Мультиморбідність як клінічна проблема

Д.Д. Дячук, Г.З. Мороз, І.М. Гідзинська, Т.С. Ласиця

ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»  
Державного управління справами, Київ

Мультиморбідність – наявність у одного пацієнта кількох захворювань із хронічним перебігом. Наявність мультиморбідної патології має негативний вплив на якість життя пацієнтів, призводить до виникнення труднощів щодо діагностики і лікування, збільшення термінів госпіталізації та частоти непрофільної госпіталізації хворих, утруднює оцінку ефективності призначеного лікування. В огляді узагальнено інформацію щодо поширеності мультиморбідності, наведено перелік захворювань, які з найбільшою частотою трапляються в таких пацієнтів, зокрема за наявності серцево-судинних захворювань. Наведено опис організаційних засад надання медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю, виходячи з рекомендацій ВООЗ, Американської асоціації геріатрів та клінічних настанов NICE (NG56). Серед питань, що потребують вирішення, важливу роль відіграє розроблення стандартизованих підходів до комплексної оцінки стану здоров'я пацієнтів з мультиморбідністю та критеріїв оцінки ефективності проведених у них медичних втручань.

**Ключові слова:** мультиморбідність, коморбідність, індекси коморбідності, серцево-судинні захворювання, медична допомога пацієнтам з коморбідністю.

У сучасних умовах значно зростає інтерес медичної спільноти до лікування пацієнтів із множинною патологією [41, 43, 44, 49]. Актуальність проблеми зумовлена тенденцією до постаріння населення, що супроводжується збільшенням випадків хронічних захворювань [28, 38, 45, 63]. Згідно з інформацією ВООЗ, більше ніж у 60 країнах світу очікувана тривалість життя перевищує 75 років, і паралельно в цих популяціях зростає частка осіб з високим ризиком розвитку таких хронічних захворювань та станів, як цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, ішемічна хвороба серця (ІХС), онкологічні захворювання та когнітивні порушення. В економічно розвинених країнах практично кожен четвертий дорослий має принаймні два захворювання з хронічним перебігом, більше ніж половина дорослого населення – три або більше таких захворювань [10, 11, 32, 63]. Наявність множинних захворювань, що потребують медичних втручань, призводить до погіршення загального стану здоров'я, зниження працездат-

ності, підвищує ризик розвитку тривожності та депресії, що в цілому має негативний вплив на якість та очікувану тривалість життя пацієнтів [46, 54, 64]. Паралельно зі зростанням кількості захворювань збільшується використання послуг системи охорони здоров'я – візитів пацієнтів до лікаря та візитів лікаря до пацієнтів на дому, кількість госпіталізацій та обстежень – і пов'язаних з цим витрат [40, 53, 61]. Крім того, наявність множинної патології призводить до виникнення труднощів щодо діагностики і лікування, збільшення термінів госпіталізації та частоти непрофільної госпіталізації хворих, утруднює оцінку ефективності призначеного лікування [54, 64].

У сучасній науковій літературі для визначення станів, що характеризуються наявністю кількох захворювань, в одного пацієнта використовуються терміни коморбідність (comorbidity), мультиморбідність (multimorbidity, multiple morbidity), поліморбідність, коморбідні захворювання і стани (comorbid diseases, comorbid conditions) [4, 9].

Термін коморбідність (з латинської – *co* – разом, *morbus* – хвороба) був уперше запропонований у 1970 р. американським епідеміологом А.Р. Feinstein [56]. До словника Merriam – Webster – одного з найстаріших довідників, що видається з 1806 р., – цей термін було введено у 1981 р. [<https://www.merriam-webster.com/dictionary/comorbid>], а до пошукового індексу електронної бібліотеки PubMed (Medical Subject Heading – MeSH) – у 1990. За визначенням, коморбідність – це наявність супутніх захворювань на тлі основного діагнозу [44]. Окрім визначених нозологічних форм соматичних захворювань, це можуть бути також психічні розлади та складові моделі поведінки [30, 43, 44]. В опублікованій у 2010 р. Департаментом здоров'я США програмі щодо стратегії визначення оптимального обсягу медичної допомоги пацієнтам з множинною патологією використовується термін «множинні хронічні стани» (multiple chronic conditions – МСС) [55], а у виданих у 2012 р. рекомендаціях Американської асоціації геріатрів – термін «мультиморбідність», що визначено як наявність кількох захворювань із хронічним перебігом [10]. Цей термін стали активно використовувати упродовж останніх років, у 2018 р. його було занесено до індексу PubMed. За визначенням ВООЗ, мультиморбідність – це наявність двох або більше захворювань із хронічним перебігом, які потребують постійної комплексної медичної допомоги, при цьому жодне з цих захворювань не виділяють як основне [43]. Аналогічне визначення надається в опублікованій у 2016 р. клінічній настанові NICE (NG56), в якій мультиморбідність – це наявність двох та більше розладів стану здоров'я з тривалим перебігом; окрім захворювань, вона може охоплювати такі стани, як неспроможність до навчання, зловживання алкоголем та наркотичними речовинами, втрату зору або слуху, слабкість, хронічний біль [41]. В огляді літератури, опублікованому у 2016 р. у Кокрейнівській базі (Cochrane Database of Systematic Reviews), мультиморбідність також визначено як комбінацію двох та більше захворювань із хронічним перебігом, а коморбідність – як комбінацію визначених (defined) станів та захворювань, зазначається, що, як правило, останній термін використовується для сталих комбінацій, які часто трапляються в клінічній практиці, наприклад ЦД та ІХС, або ЦД та депресія [55].

При проведенні бібліометричного аналізу англomовних публікацій, індексованих з 1970 до 2012 р. у базах даних MEDLINE та SCOPUS, виявлено, що термін «коморбідність» використано у 675 публікаціях, мультиморбідність – у 434, інші терміни – в 31 публікації [9]. З 2009 до 2015 р. кількість наукових публікацій з проблеми коморбідності та мультиморбідності збільшилася

в 11 разів, при цьому загальна кількість публікацій у базі MEDLINE протягом цього періоду збільшилася лише в 1,5 разу [49]. При проведенні аналізу опублікованих системних оглядів літератури щодо мультиморбідності більшість публікацій – 79 % – були оприлюднені у період з 2013 до 2016 р. [55, 62].

Найбільш виражений вплив на розвиток мультиморбідності та пов'язаних з цим витрат на послуги системи охорони здоров'я має вік пацієнта [34, 36, 45, 63]. Так, понад 80 % коштів фонду Medicare у США витрачається на пацієнтів, що мають 4 та більше захворювання з хронічним перебігом [10]. Пацієнти молодого віку не так часто мають мультиморбідність, але ця проблема також потребує уваги, з огляду на іншу структуру захворювань та важливість питання експертизи непрацездатності [54]. Чинником ризику мультиморбідності в пацієнтів молодого віку є низький соціальний та економічний статус [39, 44, 59]. За інформацією ВООЗ, у пацієнтів віком менше 55 років часто трапляються різні комбінації соматичних захворювань у поєднанні з психічними захворюваннями або розладами [43, 44, 54].

Рівень поширеності мультиморбідності в пацієнтів різних вікових груп відрізняється за результатами різних досліджень. Так, у Нідерландах серед осіб віком 45–67 років чотири та більше захворювань мають 7 % обстежених, у віковій групі 65–74 роки – 30 %, а серед осіб віком понад 75 років – 55 % [22]. Загалом серед пацієнтів віком менше 40 років поширеність мультиморбідності, як правило, низька, з віком цей показник зростає, а після 70 років залишається практично стабільним [54]. Серед пацієнтів похилого віку, що брали участь у рандомізованому контрольованому дослідженні, проведеному у Великобританії, 80 % мали три захворювання, 18 % – чотири, 2 % – п'ять. Найпоширенішими були серцево-судинні захворювання (ССЗ) – 93 %, бронхіальна астма та хронічне обструктивне захворювання легень – 50 %, депресія – 36 %, фібриляція передсердь – 34 %, гостре порушення мозкового кровообігу або транзиторна ішемічна атака – 34 % [19]. У США, за результатами окремих досліджень, мультиморбідність зареєстровано у 45 % пацієнтів лікарями первинної допомоги серед пацієнтів віком понад 65 років, приблизно 50 % мають три та більше захворювань, а 20 % – п'ять та більше [17]. Результати анкетного опитування осіб віком понад 40 років, проведеного у Бразилії, свідчать про те, що понад 88 % з них мають, як мінімум, одне захворювання з хронічним перебігом, а у 26 % кількість таких захворювань становить три та більше [18]. Практично у всіх вікових групах частими компонентами мультиморбідності є депресія та стани, що супроводжуються наявністю хронічного болю [43].

Крім того, частими компонентами мультиморбідності є ССЗ, артеріальна гіпертензія (АГ), ЦД, артрит, бронхіальна астма та остеоартроз [36].

Серед питань, що потребують вирішення, важливе значення має розробка стандартизованих підходів до комплексної оцінки стану здоров'я пацієнтів з мультиморбідністю та/або коморбідністю та критеріїв оцінки ефективності проведених у них медичних втручань [10, 54]. Оптимальний індекс оцінки мультиморбідності має враховувати – при можливості – тяжкість патології та її вплив на функціональний статус пацієнта. Важливим чинником є також вибір кінцевої точки оцінки – це може бути досягнення цільового рівня показників, частота госпіталізацій, вірогідність смертельних наслідків, загальний стан здоров'я, якість життя тощо. Найпростішим способом оцінки коморбідності та мультиморбідності є індивідуальний підрахунок кількості захворювань, але такий показник малоінформативний щодо прогнозу. Для оцінки мультиморбідності було запропоновано кілька стандартизованих підходів, які враховували не тільки наявність захворювань, а і їх тяжкість та вплив на функціональний статус пацієнта. З найбільшою частотою при проведенні наукових досліджень використовують такі розрахункові показники (індекси), як CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), варіант індексу CIRS для пацієнтів похилого віку – CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics), індекс Kaplan – Feinstein та індекс Charlson [29].

Найбільш раннім – хронологічно – є запропонований у 1968 р. індекс CIRS [33]. Цей показник базується на оцінці ступеня ураження 13 органів та систем без урахування діагнозів захворювань. Ступінь ураження оцінюють за 5-бальною шкалою (шкала Лікерта) – залежно від потреби у проведенні медичних втручань та ступеня обмеження життєдіяльності – від 0 (відсутність ураження) до 4 (ураження тяжкого ступеня), яке призводить до декомпенсації функції органа та/або системи і потребує проведення невідкладного медичного втручання. Оцінювання проводять за результатами клінічного огляду, при цьому одне захворювання може мати негативні наслідки для кількох систем, і при цьому алгоритмі воно буде враховане більш ніж 1 раз. Значення індексу вираховується як сума загальної кількості балів. Крім цього, можна визначити такі показники, як середній індекс для групи органів/систем, середній індекс для пацієнта, кількість систем, що мають найвищі індекси тяжкості – 3 та 4. Індекс CIRS у модифікації M.D. Miller та A. Towers – CIRS-G – використовується для оцінки мультиморбідності в гериатричній практиці [33]. Було також створено модифікації цього індексу для оцінювання стану пацієнтів

старших вікових груп у психіатрії та при наданні невідкладної допомоги. При проведенні наукових досліджень індекс CIRS часто використовується для оцінювання прогнозу в пацієнтів з онкологічною патологією [26].

Іншим широко відомим індексом оцінки коморбідності є індекс Kaplan – Feinstein, який був запропонований у 1974 р. для оцінювання прогнозу пацієнтів із ЦД [31]. Класифікація супутніх захворювань при ЦД проводиться за критеріями «васкулярні» та «неваскулярні», а визначення тяжкості супутньої патології як такої, що негативно впливає на очікувану тривалість життя (cogent), та такої, що не має такого впливу (non-cogent), – у випадку, коли вона не призводить до порушення життєво важливих функцій, або існує можливість досягти компенсації стану на тлі адекватної терапії, або це перенесене в минулому захворювання, яке на момент оцінювання не потребує проведення медичних втручань. Подальше оцінювання проводиться лише для патології, що має негативний вплив на очікувану тривалість життя – за шкалою від 1 (незначне порушення функції життєво важливих систем) до 3 (декомпенсація). Сумарна оцінка в балах – від 0 до 36.

Запропонований у 1987 р. індекс Charlson (The Charlson Comorbidity Index – CCI) визначає 10-річний ризик виникнення смерті залежно від наявної комбінації захворювань [20]. Індекс розробили у 1984 р. шляхом визначення переліку захворювань та станів, які призвели до смертельних наслідків упродовж одного року в 599 госпіталізованих пацієнтів. За результатами аналізу було визначено 17 таких захворювань, кожному було присвоєно відповідну кількість балів – 1, 2, 3 або 6 – залежно від розрахованого нормалізованого відносного ризику смерті. Загальний індекс коморбідності вираховується як сума балів, підрахунок балів проводиться медичним персоналом за записами в медичній документації. Існує також версія у вигляді анкети, яка заповнюється пацієнтом або медичним персоналом за результатами 10-хвилинного опитування пацієнта – The Self Reported-CCI (SR-CCI). Наявність таких захворювань, як гострий інфаркт міокарда, серцева недостатність, ураження периферичних судин, деменція, цереброваскулярні захворювання, хронічні захворювання легень, захворювання сполучної тканини, виразкова хвороба, хронічні захворювання печінки, ЦД, оцінюється в 1 бал, наявність геміплегії, порушення функції нирок – помірного або тяжкого ступеня, ЦД з ураженням органів-мішеней, злоякісних новоутворень, лейкозу, лімфом – 2 бали, порушення функції печінки помірного або тяжкого ступеня – 3 бали, СНІДу та метастазів злоякісного новоутворення – 6 балів. Висо-



ке значення ССІ є прогностичною ознакою щодо ризику смерті та збільшення обсягу медичних послуг. Згодом було запропоновано кілька модифікацій ССІ, зокрема, прив'язка нозологічної форми до коду захворювання відповідно до МКХ, а також створено варіант індексу з урахуванням віку пацієнта – Combined Age-CCI (CA-CCI) [51]. Запропоновано також електронні калькулятори для визначення ризику смерті за індексом CA-CCI [Charlson comorbidity index calculator. [https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-\(CCI\)-Calculator-765.html](https://www.thecalculator.co/health/Charlson-Comorbidity-Index-(CCI)-Calculator-765.html)]. Використання ССІ у клінічній практиці дає можливість медичному персоналу провести стратифікацію ризику пацієнтів та розподілити їх на групи для планування обсягів медичної допомоги [51]. Доведена ефективність використання ССІ для оцінювання ризику смерті серед різних груп пацієнтів – при онкологічній патології, захворюваннях нирок тощо. У клінічних дослідженнях було доведено позитивну кореляцію між величиною ССІ і загальним станом здоров'я (за результатами оцінювання клінічного стану хворих лікарем) та іншими індексами коморбідності, зокрема, індексами Kaplan – Feinstein та CIRS, алгоритм підрахунку яких складніший. При проведенні наукових досліджень було доведено прогностичний зв'язок ССІ з такими показниками, як смертність, повторна госпіталізація, тривалість госпіталізації, розвиток порушень функціонального стану [51]. Його широко використовують при проведенні лонгітудинальних досліджень для кількісної характеристики мультиморбідності у групах обстежених. До недоліків можна віднести відсутність у алгоритмі підрахунку деяких захворювань, що впливають на прогноз, зокрема анемії, а також відсутність градацій тяжкості окремих захворювань, зокрема при серцевій недостатності або цереброваскулярних хворобах, та низьку прогностичну цінність в інтервалі менше 6 місяців. Іншим аспектом, який потрібно брати до уваги при використанні ССІ, є вдосконалення технології медичних втручань порівняно з 1984 роком, зокрема – щодо лікування ІХС, ЦД, що мало позитивний вплив на показники смертності від цих захворювань. Створена з урахуванням цього факту модифікація індексу Charlson із залученням 12 показників мала добру інформативність щодо прогнозу госпіталізованих пацієнтів в Австралії, Канаді, Франції, Японії, Швейцарії та Новій Зеландії [48].

Важливе медико-соціальне значення має збільшення поширеності коморбідності у хворих із ССЗ [12, 24, 58, 59]. При лонгітудинальному спостереженні за пацієнтами з ІХС було показано позитивну кореляцію між коморбідністю, яку оцінювали за величиною індексу Charlson, та тривалістю життя. Прогностичне значення індексу

Charlson практично збігалось з прогностичним значенням фракції викиду лівого шлуночка за результатами коронарографії [52]. Найнесприятливіший вплив на прогноз у пацієнтів із ССЗ мали ЦД, ниркова недостатність, хронічне обструктивне захворювання легенів та ураження периферичних артерій [52]. Опубліковані у 2016 р. результати дослідження, проведеного в Словенії, показали негативний вплив на загальний стан здоров'я та показник якості життя пацієнтів з ІХС хронічної серцевої недостатності, атеросклеротичного ураження периферичних артерій, наявності тривожності та/або депресії [59].

Для пацієнтів старших вікових груп із ССЗ велике значення має оцінка геріатричних синдромів [12, 44], до яких належить група клінічних станів, які не можна визначити як окремі нозологічні форми, – таких як порушення рівноваги та координації, порушення когнітивної функції, дезорієнтація, астенія, втрата апетиту, схильність до формування трофічних виразок та пролежнів, фізичне виснаження, уповільнена реакція, хворобливість, деморалізація та апатія [12]. Наявність цих симптомів призводить до погіршення якості життя, інвалідизації, збільшення кількості госпіталізацій та рівня смертності пацієнтів старших вікових груп [16]. Геріатричні синдроми часто недооцінюють при наданні медичної допомоги пацієнтам похилого віку як в амбулаторних умовах, так і в стаціонарі [47]. Зокрема важливим аспектом для пацієнтів похилого віку є посилення деяких із цих симптомів при застосуванні медикаментозних препаратів базової терапії АГ та серцевої недостатності [24].

Результати досліджень щодо поширеності коморбідних станів у пацієнтів з ІХС різної статі суперечливі, що, ймовірно, обумовлено вибором груп обстежених [6, 27, 57]. У Рочестерському епідеміологічному проекті показано, що загальна частота наявності двох та більше захворювань із хронічним перебігом була дещо вищою в жінок порівняно з чоловіками, при цьому частота трьох і більше захворювань статистично значуще не відрізнялася [57]. Аналогічні результати щодо вищого рівня коморбідності серед жінок отримано при аналізі обсягу виплат медичних послуг за програмою Medicare [12]. Серед учасників цієї програми виявлено також різний профіль коморбідності – в пацієнтів чоловічої статі з більшою частотою трапляються такі захворювання, як рак, хронічна ниркова недостатність, дисліпідемія, а в жінок – артрит та депресія [12]. Опублікований у 2017 р. метааналіз також засвідчив більшу частоту коморбідності серед пацієнтів жіночої статі [27]. В інших дослідженнях визначено більшу поширеність коморбідності серед пацієнтів чоловічої статі [8, 50]. У деяких дослідженнях не виявлено

відмінностей щодо рівня коморбідності в пацієнтів різної статі, водночас виявлено різний профіль коморбідності: у жінок з найбільшою частотою траплялися АГ, фібриляція передсердь, порушення вуглеводного обміну, захворювання щитоподібної залози, бронхіальна астма та варикозна хвороба, а у чоловіків – атеросклеротичне ураження артерій нижніх кінцівок, хронічний гепатит та сечокам'яна хвороба. При цьому за результатами коронароангіографії не виявлено значущих відмінностей між групами за кількістю уражених артерій та наявністю прогностично несприятливого трисудинного ураження [6].

Проведені в Україні дослідження щодо поширеності коморбідних захворювань у хворих на ІХС також показали високу частоту виявлення подібних станів. Так, серед пацієнтів, внесених до Українського реєстру гострого інфаркту міокарда, АГ виявлена у 79 %, ЦД – у 19,1 %, хронічна серцева недостатність – у 24 %. Крім цього, у 1,9 % учасників реєстру діагностовано онкологічні захворювання, а у 6,1 % – хронічне обструктивне захворювання легень [5]. Офіційні дані Центру медичної статистики МОЗ України свідчать про зростання протягом останніх років питомої ваги комбінації ІХС з АГ у структурі ІХС у всіх вікових групах населення [7]. Дослідження пацієнтів з АГ показали зростання у них частоти поєднаної патології з віком: до 49 років переважає один коморбідний стан (переважно захворювання шлунково-кишкового тракту – 72,9 %), у віці понад 50 років – два і більше супутніх захворювань [1]. Автори зазначають, що прогностичне значення щодо розвитку фатальних подій у хворих на АГ має наявність хронічної хвороби нирок, патології печінки і органів шлунково-кишкового тракту, ЦД 2-го типу та таких чинників ризику, як тютюнокуріння та гіпертрофія лівого шлуночка [1]. У пацієнтів з АГ, у яких ССІ становить  $\geq 4$ , а індекс СІRS  $\geq 2,5$ , виявлено вищий рівень ризику SCORE [1]. За результатами аналізу медичних карток пацієнтів ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС поєднання двох захворювань виявлено у 28,5 %, трьох та більше – у 44 % [2]. Найпоширенішими комбінаціями були поєднання захворювань серцево-судинної системи і органів травлення. Виявлено також зростання коморбідності з віком: у пацієнтів віком понад 60 років  $\geq 3$  захворювань виявлено у 63 % чоловіків та 64 % жінок [2]. Аналіз результатів ретроспективної оцінки історій хвороби 900 пацієнтів з АГ з високим серцево-судинним ризиком, які лікувалися в умовах стаціонару ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України» за період з 2012 до 2013 р., показав вищий рівень коморбідності в пацієнтів чоловічої статі – середній по групі рівень індексу Charlson у чоловіків становив

( $4,97 \pm 0,11$ ) бала, у жінок – ( $4,60 \pm 0,12$ ) бала ( $p=0,031$ ). З найбільшою частотою АГ поєднувалася із неалкогольною жировою хворобою печінки – 78,1 % обстежених, ЦД – 27,5 %, ожирінням – 19,2 %, жовчнокам'яною хворобою – 10,2 %, виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки – 7,5 % [3].

Надзвичайно актуальною проблемою для клінічної практики є використання рекомендацій доказової медицини для лікування пацієнтів з мультиморбідністю. Важливо зауважити, що доказова база щодо заходів з доведеною ефективністю, яка представлена в клінічних настановах та стандартах, описує медичне втручання переважно при ізольованих захворюваннях та клінічних станах. Як правило, наявність супутньої патології є критерієм вилучення пацієнта з наукових досліджень, і, як наслідок, інформація щодо раціонального обсягу заходів діагностики та лікування таких захворювань при наявності коморбідності практично відсутня [15]. У реальній клінічній практиці це призводить до поліпрагмазії, і в більшості випадків питання пріоритету в лікуванні комбінації хвороб емпірично вирішується не лікарем, а самим пацієнтом, з урахуванням симптомів, які найбільше впливають на якість життя та функціональні обмеження, наприклад болю [28]. Проблема мультиморбідності надзвичайно актуальна для лікування пацієнтів старших вікових груп із серцево-судинною патологією [12, 60], але, як правило, особи похилого віку становлять менше 10 % учасників будь-якого клінічного дослідження, незважаючи на те, що їх частка серед учасників реєстрів дорівнює 25–32 % [60]. Більше половини клінічних досліджень щодо лікування ІХС не залучали жодного учасника віком понад 75 років [35]. Комплексний аналіз п'яти клінічних настанов NICE щодо обсягу медичних втручань при захворюваннях та станах, які часто трапляються в реальній клінічній практиці, – ЦД 2-го типу, вторинна профілактика після перенесеного інфаркту міокарда, остеоартрит, хронічне обструктивне захворювання легень та депресія – показав, що поєднане використання положень чинних рекомендацій у пацієнта з мультиморбідністю призводить до поліпрагмазії, при цьому жодна з вказаних настанов не дає рекомендацій щодо визначення пріоритетів для пацієнта [28]. Аналогічний аналіз клінічних настанов щодо 16 найпоширеніших хронічних захворювань, проведений у Канаді з використанням інструменту AGREE, показав, що з усього переліку лише три з них (18,8 %) надавали рекомендації щодо обсягу медичних втручань у пацієнтів з коморбідністю [25]. Оpubлікований у 2012 р. аналіз матеріалів рандомізованих контрольованих досліджень Кохрейнівської бази, проведених упро-

довж 1944–2009 рр., щодо лікування пацієнтів з хронічними захворюваннями показав, що у 21 % з них вік був критерієм вилучення [14]. Крім того, критерієм вилучення в більшості досліджень була наявність супутньої патології. Інформація щодо лікування супутніх захворювань була надана тільки в 16,9 % випадків, а аналіз впливу коморбідності на результат лікування – лише в одному дослідженні [14]. Існує необхідність у проведенні проспективних когортних досліджень щодо поширеності та складових мультиморбідності в різних вікових групах та визначенні заходів з доведеною ефективністю – щодо результатів медичного втручання та використання ресурсів системи охорони здоров'я – для тих комбінацій, які трапляються у клінічній практиці з найбільшою частотою [32]. При організації таких досліджень важливо визначити критерії відбору пацієнтів та критерії оцінювання ефективності медичних втручань [54], вони мають враховувати зміни функціонального статусу та якості життя, обсяг медичних втручань, досягнення цільового рівня показників, виконання заходів самоконтролю, прихильність до лікування, зміни моделі поведінки щодо здорового способу життя, поінформованість пацієнта щодо індивідуального плану лікування, участь у процесі прийняття клінічного рішення та надання медичної допомоги [55].

Потреба в клінічних настановах щодо поліморбідності особливо актуальна для гериатричної практики, де часто виникає потреба у визначенні пріоритетів надання медичної допомоги [34, 64]. У деяких клінічних настановах обговорюються окремі аспекти цих питань – так наприклад, у настановах щодо лікування АГ Європейської асоціації кардіологів наведено рекомендації щодо вибору антигіпертензивних препаратів залежно від супутньої патології [18], а у більшості настанов щодо профілактики ССЗ рекомендується визначати обсяг медичних втручань залежно від рівня загального ризику, а не від рівня окремо взятих показників [54, 64].

У 2012 р. у США опубліковано консенсус щодо пацієнтів з мультиморбідністю, авторами якого були Американська асоціація гериатрів та Американська асоціація цукрового діабету [10]. Серед програмних документів щодо організації медичної допомоги пацієнтам із множинними захворюваннями, можна також назвати програму Департаменту охорони здоров'я та соціальних послуг США 2010 р. [45], клінічні настанови NICE 2016 р. [41] та рапорт ВООЗ 2016 р., в якому обговорюються питання безпеки надання медичної допомоги при наявності мультиморбідності [43].

У програмі Департаменту охорони здоров'я та соціальних послуг США наголошується, що особливу увагу потрібно приділяти заходам, спрямо-

ваним на профілактику розвитку захворювань з хронічним перебігом, в першу чергу, через впровадження здорового способу життя [45]. Програмою передбачено підвищення поінформованості медичної спільноти щодо тактики ведення пацієнтів з мультиморбідністю, зокрема, з використанням заходів, спрямованих на залучення пацієнтів до прийняття рішення щодо обсягу медичної допомоги, а також – визначення критеріїв якості та ефективності медичної допомоги в повсякденній клінічній практиці [45].

У клінічній настанові NICE 2016 р. щодо мультиморбідності (NG56) визначені загальні принципи оптимізації медичної допомоги, при цьому велику увагу приділено питанням уникнення поліпрагмазії та покращання якості життя [41]. Серед запропонованих заходів важливе значення має урахування індивідуальних пріоритетів пацієнта щодо мети проведення медичного втручання та обсягу медичної допомоги (наприклад, відсутність залежності від інших осіб в побуті, можливість продовжувати працювати, зменшення кількості препаратів планового лікування тощо). Важлива роль відводиться визначенню координатора процесу медичної допомоги – для створення індивідуального плану комплексного медичного втручання, в тому числі, з урахуванням рекомендацій спеціалістів різного профілю. Основний обсяг заходів покладається на лікаря загальної практики. На базі цієї клінічної настанови у 2017 р. NICE було створено стандарт якості медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю – Quality Standard N 153 Multimorbidity [42]. Основними показниками якісної медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю є:

- оцінювання лікарем загальної практики наявності в пацієнта мультиморбідного стану;
- обговорення з пацієнтом з мультиморбідністю індивідуальних цілей та пріоритетів щодо лікування захворювань при складанні індивідуального плану медичних втручань;
- узгодження з пацієнтом відповідальної особи серед медичного персоналу, що визначає комплексний план медичних втручань;
- проведення зміни режиму лікування пацієнтом лише після обговорення з відповідальним за комплексний план лікування [42].

Окрім стандарту QS153, NICE рекомендує використовувати в пацієнтів з мультиморбідністю також інші, зокрема Quality Standard N 120 – щодо оптимізації медикаментозної терапії [37].

Консенсус щодо пацієнтів з мультиморбідністю Американської асоціації гериатрів та Американської асоціації цукрового діабету 2012 р. не є класичними клінічними настановами – в документі проводиться аналіз наявних на той момент

публікацій з проблеми мультиморбідності та описано загальні принципи, на які слід опиратися при прийнятті клінічного рішення, але не наведено рівень доказів запропонованих рекомендацій. Основні аспекти, яким рекомендується приділяти увагу, – залучення пацієнта до процесу прийняття клінічного рішення, урахування при визначенні обсягу медичної допомоги очікуваної тривалості життя, функціонального статусу, якості життя, оцінка можливості виконання пацієнтом рекомендацій щодо комплексного лікування з використанням стандартизованих шкал, вибір стратегії з урахуванням потенційної користі та шкоди медичних втручань і їх впливу на якість життя пацієнта [10].

З огляду на важливе значення оптимізації медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю, експертами ВООЗ у 2016 р. було створено відповідні рекомендації [43]. Роль координаторів медичних послуг відводиться лікарям первинної медичної допомоги, тому велика увага приділяється питанням безпеки медичної допомоги в закладах первинного рівня. Лікар первинної ланки – лікар загальної практики та/або сімейний лікар – має забезпечити координацію діагностичних та лікувальних заходів, взаємодію спеціалістів та служб при необхідності організації інтегрованої допомоги, а також – проводити моніторинг стану таких пацієнтів. Лікар загальної практики проводить інтеграцію рекомендацій, наданих спеціалістами, до планового лікування з оцінюванням індивідуальних потреб пацієнта. Серед організаційних заходів експерти ВООЗ вказують на необхідність забезпечення взаємодії системи первинної медичної допомоги з медичними закладами, що надають спеціалізовану допомогу, органами соціальної служби, а також – її інтеграції в систему медичної освіти. ВООЗ рекомендує враховувати мультиморбідність при навчанні медичних працівників та формуванні професійних навичок. Серед організаційних заходів важливе значення мають ті, які сприяють підтримці наступності медичної допомоги. Важливу роль у забезпеченні доступу до інформації щодо пацієнта з мультиморбідністю відіграють сучасні інформаційні технології, зокрема, електронні медичні карти та історії хвороби, які зберігають інформацію не лише щодо медичних аспектів стану здоров'я, а і щодо соціальних та економічних складових та дозволяють оцінювати загальний стан здоров'я. Створення єдиної електронної системи медичних записів, зокрема електронних медичних карток та історій хвороби пацієнта, дозволяє контролювати маршрут медичної інформації, забезпечити наступність допомоги та ефективну взаємодію між спеціалістами різного профілю [64]. Іншим рекомендованим організаційним заходом є використання для стаціонарного

лікування таких пацієнтів відділень загальної терапії або багатопрофільних медичних закладів [43]. Вагомий вплив на результати лікування пацієнтів з мультиморбідністю має прихильність до виконання рекомендацій медичного персоналу. Лікарям рекомендується уникати складних багатокomпонентних схем лікування, не вводити до лікування препарати з недоведеною ефективністю, не піддаватися тенденції лікувати всі діагностовані захворювання, зважено підходити до обсягу корекції чинників ризику, широко використовувати заходи немедикаментозної корекції та системи нагадування [43].

Удосконалення медичної допомоги хворим із мультиморбідністю на сучасному етапі безпосередньо пов'язано з формуванням пацієнт-орієнтованого підходу, який базується на 4 принципах – індивідуальна оцінка захворювань, оцінка очікуваної тривалості життя та соціальних потреб пацієнта, узгодження плану лікування, поліпшення взаємодії пацієнт-лікар (терапевтичний альянс) [19]. Визначення ефективності такого підходу було предметом низки досліджень, у тому числі, проведених з використанням засад доказової медицини. У 2012 р. у Кохрейнівській базі було знайдено 10 рандомізованих контрольованих досліджень щодо організації медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю на етапі первинної допомоги [54], у 2015 р. їх кількість збільшилася до 18 [55]. Характеристику втручань, які проводилися при наданні медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю, визначали відповідно до класифікації ЕРОС (Cochrane Effective Practice and Organisation of Care) 2002 р. [55]:

1. Професійні втручання – спрямовані на зміну моделі поведінки медичного персоналу (наприклад, підвищення поінформованості лікарів та медичних сестер з питань мультиморбідності).
2. Фінансові (економічні) – забезпечення фінансової підтримки окремих визначених заходів, процедур з метою досягнення цільових показників.
3. Організаційні – застосування визначених алгоритмів надання медичної допомоги.
4. Пацієнт-орієнтовані втручання – такі як навчання пацієнта та його заохочення до виконання заходів самоконтролю захворювання.
5. Регуляторні втручання – зміна нормативної бази, наприклад щодо відшкодування витрат або переліку заходів обов'язкового обсягу медичної допомоги.

Серед 18 рандомізованих контрольованих досліджень у 12 було описано організаційні заходи, в інших – пацієнт-орієнтовані втручання [55]. Серед організаційних заходів, запропонованих для пацієнтів з мультиморбідністю, можна навес-

ти приклад Канадської провінції Квебек, де було проведено імплементацію підрозділів сімейної медицини (the Family Medicine Groups) з визначенням функціональних обов'язків лікарів та середнього медичного персоналу. Іншим прикладом є досвід впровадження у центрах первинної допомоги Великобританії патронажних програм (the community matrons programme), в яких роль координатора медичних послуг у пацієнтів з мультиморбідністю відіграє медична сестра. Аналіз проведених досліджень показав, що використання як організаційних, так і пацієнт-орієнтованих втручань приводило до позитивного результату у випадку використання заходів, спрямованих на контроль конкретних чинників ризику – наприклад, при ЦД або ІХС – або окремих складових процесу медичної допомоги – наприклад, оптимізацію режиму медикаментозного лікування або покращання визначених обмежень функціонального статусу [55].

Відповідно до результатів метааналізів досліджень, підходи до надання медичної допомоги пацієнтам з мультиморбідністю мають ґрунтуватися на таких аспектах, як планування, спільне прийняття клінічного рішення та впровадження заходів самоконтролю перебігу захворювання [32]. У 2018 р. було опубліковано результати рандомізованого контрольованого дослідження, в якому оцінювали ефективність застосування комплексного підходу – так званої 3D-моделі – при наданні медичної допомоги 5253 пацієнтам з мультиморбідністю лікарями первинної ланки у Великій Британії [19]. Складовими запропонованої моделі, яка базується на використанні пацієнт-орієнтованого підходу, було три групи пріоритетних заходів – Dimensions of health, Depression та Drugs. До

першої групи – здоров'я (Dimensions of health) – віднесли індивідуальну оцінку пріоритетів та потреб пацієнта, оцінку якості життя та функціонального статусу та визначення пріоритетних щодо лікування захворювань, до другої – Depression – скринінг та лікування депресивних розладів, до третьої – Drugs – оптимізацію режиму лікування (застосування простих схем, підвищення прихильності, надання рекомендацій у написаному вигляді) [19]. Критерієм оцінки ефективності використання 3D-моделі були рівень задоволеності пацієнтів, який оцінювали за допомогою стандартизованих опитувальників. У дослідженні також оцінювали поінформованість медичного персоналу щодо мультиморбідності. За результатами дослідження було виявлено, що більшість лікарів первинної медичної допомоги – 88 % – підтримують засади пацієнт-орієнтованого втручання, а 95 % вважають важливим компонентом наступності медичної допомоги. Однак результати опитування пацієнтів засвідчили недостатню увагу медичного персоналу саме до цих аспектів – наступності медичної допомоги, координації медичних послуг, врахування потреб пацієнта при складанні плану індивідуальних втручань, зокрема, щодо поліпрагмазії та визначення пріоритетності втручань [19].

Таким чином, проблема мультиморбідності стає однією з пріоритетних для системи охорони здоров'я і потребує свого вирішення. Поліпшення результатів медичних втручань у таких пацієнтів передбачає проведення клінічних досліджень, які зможуть надати доказову базу для визначення переліку найефективніших заходів для їх подальшого впровадження у клінічну практику [13, 21, 32, 43].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Д.Д., Г.М.; збір матеріалу, написання тексту – Г.М., І.Г., Т.Л.; редагування тексту – Т.Л., І.Г.*

## Література

1. Букач О.П., Антонюк М.В., Сидорчук Л.П. та ін. Коморбідна патологія у хворих на артеріальну гіпертензію в амбулаторно-поліклінічній практиці // Буковинський медичний вісник. – 2013. – Т. 17, № 4 (68). – С. 26–31.
2. Коломоєць М.Ю., Вашеняк О.О. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці // Укр. мед. часопис. – 2012. – № 4 (90). – С. 23–27.
3. Несен А.О., Чирва О.В., Валентинова І.А. та ін. Коморбідні патологічні стани у хворих високого кардіоваскулярного ризику // Укр. журн. медицини, біології та спорту. – 2016. – № 2 (2). – С. 147–150.
4. Нургазізова А.К. Происхождение, развитие и современная трактовка понятий «коморбидность» и «полиморбидность» // Казанский мед. журн. – 2014. – № 2. – С. 292–296.
5. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Даншан Н. Украинский регистр острого инфаркта миокарда как фрагмент Европейского: характеристика больных, организация медицинской помощи и госпитальная терапия // Укр. мед. часопис. – 2011. – № 1. – С. 20–24.
6. Сумин А.Н., Корок Е.В., Щеглова А.В., Барбараш О.Л. Коморбидность у больных ишемической болезнью сердца: гендерные особенности // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – № 13 (5). – С. 622–629.
7. Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: аналітично-статистичний посібник / Під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького. – Київ, 2014. – 278 с.
8. Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Деев А.Д. и др. Сочетания ишемической болезни сердца с другими неинфекцион-

- ними захворюваннями в популяції взрослого населення: асоціації з віком і факторами ризику // Кардіоваскулярна терапія і профілактика.– 2015.– № 4.– С. 44–51.
9. Almirall J., Fortin M. The coexistence of terms to describe the presence of multiple concurrent diseases // *J. Comorbidity.*– 2013.– Vol. 3.– P. 4–9.
  10. American Geriatrics Society Expert Panel on the Care of Older Adults with Multimorbidity: Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians // *J. Am. Geriatr. Soc.*– 2012.– Vol. 60.– P. E1–25.
  11. Barnett K., Mercer S.W., Norbury M. et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study // *Lancet.*– 2012.– Vol. 380 (9836).– P. 37–43. doi: [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2).
  12. Bell S.P., Saraf A.A. Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease // *Clin. Geriatr. Med.*– 2016.– Vol. 32 (2).– P. 215–226. doi: [10.1016/j.cger.2016.01.013](https://doi.org/10.1016/j.cger.2016.01.013).
  13. Bouchard C., Antunes-Correa L.M., Ashley E.A. et al. Personalized preventive medicine: genetics and the response to regular exercise in preventive interventions // *Prog. Cardiovasc. Dis.*– 2015.– Vol. 57 (4).– P. 337–346. doi: [10.1016/j.pcad.2014.08.005](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2014.08.005).
  14. Boyd C., Fortin M. Future of multimorbidity research: How should understanding of multimorbidity inform health system design? // *Public Health Rev.*– 2010.– Vol. 32 (2).– P. 451–474.
  15. Boyd C.M., Vollenweider D., Puhan M.A. Informing evidence-based decision-making for patients with comorbidity: availability of necessary information in clinical trials for chronic diseases // *PloS one.*– 2012.– Vol. 7 (8).– P. e41601. doi: [10.1371/journal.pone.0041601](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041601).
  16. Buurman B.M., Hoogerduijn J.G., de Haan R.J. et al. Geriatric conditions in acutely hospitalized older patients: prevalence and one-year survival and functional decline // *PloS one.*– 2011.– Vol. 6 (11).– P. e26951. doi: [10.1371/journal.pone.0026951](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026951).
  17. Campbell-Scherer D. Multimorbidity: a challenge for evidence-based medicine // *Evid. Based. Med.*– 2010.– Vol. 15.– P. 165–166.
  18. Carvalho A.K., Menezes A.M.B., Camelier A. et al. Prevalence of self-reported chronic diseases in individuals over the age of 40 in São Paulo, Brazil: the PLATINO Study Cad // *Saúde Pública, Rio de Janeiro.*– 2012.– Vol. 28 (5).– P. 905–912.
  19. Chaplin K., Bower P., Man M.S. et al. Understanding usual care for patients with multimorbidity: baseline data from a cluster-randomised trial of the 3D intervention in primary care // *BMJ Open.*– 2018.– Vol. 8.– e019845. doi: [10.1136/bmjopen-2017-019845](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019845).
  20. Charlson M., Pompei P., Ales K., Mackenzie C. A new method for classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation // *J. Chronic. Dis.*– 1987.– Vol. 40.– P. 373–383.
  21. Chung J.S., Young H.N., Moreno M.A. et al. Patient-centred outcomes research: brave new world meets old institutional policies // *Fam. Pract.*– 2017.– Vol. 34 (3).– P. 296–300. doi: [10.1093/fampra/cmw129](https://doi.org/10.1093/fampra/cmw129).
  22. Dawes M. Comorbidity: we need a guideline for each patient not a guideline for each disease // *Family Practice.*– 2010.– Vol. 27.– P. 1–2.
  23. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39, Issue 33.– P. 3021–3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339).
  24. Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C. et al. Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease // *Amer. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 15, 71 (19).– P. 2149–2161. doi: [10.1016/j.jacc.2018.03.022](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.022).
  25. Fortin M., Contant E., Savard C. et al. Canadian guidelines for clinical practice: an analysis of their quality and relevance to the care of adults with comorbidity // *BMC Family Practice.*– 2011.– Vol. 12.– P. 74. URL: <http://www.biomedcentral.com/1471-2296/12/74>.
  26. Gordon M.J., Churnetski M., Alqahtani H. et al. Comorbidities predict inferior outcomes in chronic lymphocytic leukemia treated with ibrutinib // *Cancer.*– 2018.– Vol. 124 (15).– P. 3192–3200.
  27. Holzer B.M., Siebenhuener K., Bopp M., Minder C.E. Evidence-based design recommendations for prevalence studies on multimorbidity: improving comparability of estimates // *Popul. Health Metr.*– 2017.– Vol. 15 (1).– Vol. 9. doi: [10.1186/s12963-017-0126-4](https://doi.org/10.1186/s12963-017-0126-4).
  28. Hughes L.D., McMurdo M.E., Guthrie B. Guidelines for people not for diseases: the challenges of applying UK clinical guidelines to people with multimorbidity // *Age Ageing.*– 2013.– Vol. 42 (1).– P. 62–69. doi: [10.1093/ageing/afs100](https://doi.org/10.1093/ageing/afs100).
  29. Huntley A.L., Johnson R., Purdy S. et al. Measures of Multimorbidity and Morbidity Burden for Use in Primary Care and Community Settings: A Systematic Review and Guide // *Ann. Fam. Med.*– 2012.– Vol. 10.– P. 134–141. doi: [10.1370/afm.1363](https://doi.org/10.1370/afm.1363).
  30. Jakovljević M., Ostojić L. Comorbidity and multimorbidity in medicine today: challenges and opportunities for bringing separated branches of medicine closer to each other // *Psychiatr Danub.*– 2013.– Vol. 25 (Suppl. 1).– P. 18–28.
  31. Kaplan M.H., Feinstein A.R. The importance of classifying initial co-morbidity in evaluating the outcome of diabetes mellitus // *J. Chronic. Dis.*– 1974.– Vol. 27.– P. 387–404.
  32. Kastner M., Cardoso R., Lai Y. et al. Effectiveness of interventions for managing multiple high-burden chronic diseases in older adults: a systematic review and metaanalysis // *CMAJ.*– 2018.– Vol. 190.– P. E1004–12.
  33. Kilby P., Osborn I.V., Nothelle S. et al. Cumulative Illness Rating Scale (CIRS) can be Used to Predict Hospital Outcomes in Older Adults // *J. Geriatr. Med. Gerontol.*– 2017.– Vol. 3.– P. 030. doi: [10.23937/2469-5858/1510030](https://doi.org/10.23937/2469-5858/1510030).
  34. Kingston A., Robinson L., Booth H. et al. Projections of multimorbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model // *Age and Ageing.*– 2018.– Vol. 47.– P. 374–380.
  35. Lee P.G., Cigolle C., Blaum C. The Co-Occurrence of Chronic Diseases and Geriatric Syndromes: The Health and Retirement Study // *J. Amer. Geriatrics Society.*– 2009.– Vol. 57 (3).– P. 511–516.
  36. Lefevre T., d'Ivernois J.F., De Andrade V. et al. What do we mean by multimorbidity? An analysis of the literature on multimorbidity measures, associated factors, and impact on health services organization // *Revue d'Epidemiologie et de Sante Publique.*– 2014.– Vol. 62.– P. 305–314.
  37. Medicine optimisation: Quality Standard N 120.– 2016.– URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs120>.
  38. Meraer S.W., Gunn J., Wyke S. Improving the health of people with multimorbidity: the need for prospective cohort

- studies // *J. Comorbidity*.– 2011.– Vol. 1.– P. 4–7.
39. Mercer S.W., Zhou Y., Humphris G.M. et al. Multimorbidity and socioeconomic deprivation in primary care consultations // *Ann. Fam. Med.*– 2018.– Vol. 16.– P. 127–131.
  40. Millar E., Stanley J., Gurney J. et al. Effect of multimorbidity on health service utilisation and health care experiences // *J. Primary Health Care.* – 2018.– Vol. 10 (1).– P. 44–53.
  41. Multimorbidity: clinical assessment and management NICE guideline (NG56).– 2016.– URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng56>.
  42. Multimorbidity: Quality Standard № 153.– URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/qs153>.
  43. Multimorbidity: Technical Series on Safer Primary Care.– Geneva: World Health Organization, 2016.– Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
  44. Multimorbidity: a priority for global health research. Academy of Medical Sciences Report. April, 2018. URL: <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy-projects/multi-morbidity>.
  45. Multiple Chronic Conditions – A Strategic Framework: Optimum Health and Quality of Life for Individuals with Multiple Chronic Conditions / U.S. Department of Health and Human Services.– Washington, DC, 2010.– URL: [https://www.hhs.gov/sites/default/files/ash/initiatives/mcc/mcc\\_framework.pdf](https://www.hhs.gov/sites/default/files/ash/initiatives/mcc/mcc_framework.pdf).
  46. Navickas R., Petric V.K., Feigl A.B., Seychell M. Multimorbidity: what do we know? What should we do? // *J. Comorbidity*.– 2016.– Vol. 6 (1).– P. 4–11.
  47. Perry R.G., Mitchell J.A., Hawkins J., Johnson-Lawrence V. The Role of Age and Multimorbidity in Shaping Older African American Men’s Experiences with Patient–Provider Communication // *Geriatrics*.– 2018.– Vol. 3 (4).– P. 74.
  48. Quan H., Li B., Couris C.M. et al. Updating and Validating the Charlson Comorbidity Index and Score for Risk Adjustment in Hospital Discharge Abstracts Using Data From 6 Countries // *Am. J. Epidemiol.*– 2011.– Vol. 173.– P. 676–682.
  49. Ramond-Roquin A., Fortin M. Editorial Towards increased visibility of multimorbidity research // *J. Comorbidity*.– 2016.– Vol. 6 (2).– P. 42–45.
  50. Rocca W.A., Boyd C.M., Grossardt B.R. et al. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined American population: patterns by age, sex, and race/ethnicity // *Mayo Clin. Proc.*– 2014.– Vol. 89 (10).– P. 1336–1349. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010.
  51. Roffman C.E., Buchanan J., Garry T., Allison G.T. Charlson Comorbidities Index // *J. Physiotherapy*.– 2016.– Vol. 62.– P. 171.
  52. Sachdev M., Sun J.L., Tsiatis A.A. et al. The prognostic importance of comorbidity for mortality in patients with stable coronary artery disease // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2004.– Vol. 43, Issue 4.– P. 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2003.10.031>.
  53. Salisbury C. Multimorbidity: redesigning health care for people who use it // *Lancet*.– 2012.– Vol. 380 (9836).– P. 7–9.
  54. Smith S.M., Soubhi H., Fortin M. et al. Managing patients with multimorbidity: systematic review of interventions in primary care and community settings // *BMJ*.– 2012.– P. 345.
  55. Smith S.M., Wallace E., O’Dowd T., Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings // *Cochrane Database of Systematic Reviews*.– 2016, Issue 3. No.CD006560. doi: 10.1002/14651858.CD006560.pub3. [www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com).
  56. Spitzer W.O. The teacher’s teacher: a personal tribute to Alvan R. Feinstein // *J. Epidemiol. Community Health*.– 2002.– Vol. 56.– P. 328–329.
  57. St Sauver J.L., Boyd C.M., Grossardt B.R. et al. Risk of developing multimorbidity across all ages in an historical cohort study: differences by sex and ethnicity // *BMJ Open*.– 2015.– Vol. 5 (2).– P. e006413. doi: 10.1136/bmjopen-2014-006413
  58. Tauseef A., Fareed W., Bugti A. et al. Frequency of comorbidities and risk factors among ischaemic heart disease patients in Karachi – perspective from three tertiary care hospitals // *J. Pak. Med. Assoc.*– 2015.– Vol. 65 (2).– P. 235–238.
  59. Tušek-Bunc K., Petek D. Comorbidities and characteristics of coronary heart disease patients: their impact on health-related quality of life // *Health and Quality of Life Outcomes*.– 2016.– Vol. 14.– P. 159. <https://doi.org/10.1186/s12955-016-0560-1>.
  60. Verheugt F.W. The GRACE registry: how real-life evidence contributes to acute coronary syndrome guidelines // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 17.– D29–D31.
  61. Wallace E., Salisbury C., Guthrie B. et al. Managing patients with multimorbidity in primary care // *Br. Med. J.*– 2015.– Vol. 350.– h176.
  62. Xu X., Mishra G.D., Jones M. Evidence on multimorbidity from definition to intervention: An overview of systematic reviews // *Ageing. Res. Rev.*– 2017.– Vol. 37.– P. 53–68. doi: 10.1016/j.arr.2017.05.003.
  63. Zemedikun D.T., Gray L.J., Khunti K. et al. Patterns of multimorbidity in middle-aged and older adults: an analysis of the UK Biobank data // *Mayo Clin Proc.*– 2018.– Vol. 93 (7).– P. 857–866.
  64. Zulman D.M., Asch S.M., Martins S.B. et al. Quality of care for patients with multiple chronic conditions: the role of comorbidity interrelatedness // *J. Gen. Int. Med.*– 2014.– Vol. 29 (3).– P. 529–537.

## Мультиморбидность как клиническая проблема

Д.Д. Дячук, Г.З. Мороз, И.Н. Гидзинская, Т.С. Ласица

ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» Государственного управления делами, Киев

Мультиморбидность – наличие у одного пациента нескольких заболеваний с хроническим течением. Наличие мультиморбидной патологии оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов, приводит к возникновению трудностей в диагностике и лечении, увеличению сроков госпитализации и частоты непрофильной госпитализации больных, затрудняет оценку эффективности назначенного лечения. В обзоре обобщены сведения о распространенности мультиморбидности, приведен перечень заболеваний, которые с наибольшей частотой встречаются у таких пациентов, в том числе, при наличии сердечно-сосудистых заболеваний. Приведено описа-

ние организационных основ оказания медицинской помощи пациентам с мультиморбидностью, исходя из рекомендаций ВОЗ, Американской ассоциации гериатров и клинических руководств NICE (NG56). Среди вопросов, требующих решения, важную роль играет разработка стандартизированных подходов к комплексной оценке состояния здоровья пациентов с мультиморбидностью и критериев оценки эффективности проведенных медицинских вмешательств.

**Ключевые слова:** мультиморбидность, коморбидность, индексы коморбидности, сердечно-сосудистые заболевания, медицинская помощь пациентам с коморбидностью.

### **Multimorbidity in clinical practice**

**D.D. Dyachuk, G.Z. Moroz, I.M. Hydzynska, T.S. Lasitsya**

State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» State Government Affairs, Kyiv, Ukraine

Multimorbidity is defined as two or more chronic conditions in the same individual. It is associated with significant impacts on quality of life, poor functional status, enhancement of the challenges of medical care and cost implications, unnecessary hospitalizations, increases the terms of hospital stay, and affects the evaluation of the interventions effectiveness. The article reviews the prevalence of multimorbidity, combinations of conditions in people with multimorbidity, especially, in patients with cardiovascular diseases. This review also identifies the emerging evidence to support policy for the management of people with multimorbidity and common comorbidities as presented in WHO manual, Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity of the American Geriatrics Society and NICE clinical guidelines (NG56). The paper outlined key problems posed by current healthcare organization and experienced by patients with multimorbidity – the need for the development of accurate and reliable methods of comorbidity assessment and evidence-based outcome measurement criteria and tools.

**Key words:** multimorbidity, comorbidity, comorbidity index, cardiovascular diseases, managing patients with multimorbidity.



## До 100-річчя академіка Л.Т. Малої



**13** січня 2019 року виповнилося 100 років від дня народження видатної людини Любові Трохимівни Малої. Саме видатної людини, тому що складно сказати, чого в Любові Трохимівни було більше – таланту адміністратора, прозорливості лікаря, інтуїції вченого, мудрості вчителя чи величезної працьовитості й самодисципліни. Все це, так гармонійно з'єднавшись в одній людині, визначило унікальність особистості Л.Т. Малої, Героя Соціалістичної Праці, Героя України, академіка Національної академії наук, Академії медичних наук України, Російської академії медичних наук, заслуженого діяча науки і техніки України, лауреата Державної премії СРСР та Державної премії України і дивовижної людини.

Життя Любові Трохимівни було нелегким, сповненим випробувань і перемог. Народилася в селянській родині в селі Копані Оріхівського району Запорізької області. У страшні роки голодомору батько Трохим Євдокимович (якого Любов Трохимівна вважала наймудрішою людиною), незважаючи щойно збудований новий будинок, щоб врятувати сім'ю (трьох дітей) переїжджає в Запоріжжя. Як згадувала Любов Трохимівна – «тому що в місті людині, яка працює, давали картки на хліб. А ще я з молодшим братом іноді співала на базарі, і нас там годували». Потім було навчання в Харківському медичному інституті і робота лікарем амбулаторії та лікарні села Петровеньки Краснолучанського району Ворошиловградської (нині Луганської) області (1938–1941 рр.). І знову

випробування – Друга світова війна. Любов Трохимівна перебувала в рядах Радянської Армії, з 1941 до 1943 р. – у складі військ діючих Південного, Північно-Кавказького і Закавказького фронтів. Служила військовим лікарем, заступником начальника сортувального госпіталю, евакогоспіталів № 1602 і № 3416, заступником начальника лікувального відділу Харківського військового округу. Нагороджена медалями «За бойові заслуги», «За участь у героїчній обороні Кавказу», «За перемогу над Німеччиною у Великій Вітчизняній війні». Участь у війні загартувала молодого лікаря, розкрила організаторські здібності та посилила бажання вчитися і вдосконалюватися. Тож після війни майор медичної служби Л.Т. Мала знову повернулася в стіни Харківського медичного інституту, де працювала до останнього дня свого життя. Кандидатську дисертацію «Туберкулінодіагностика в клініці внутрішніх хвороб» захистила в 1950 р., а вже через 4 роки виконала докторську дисертацію «Про зміну серцево-судинної системи при туберкульозі». Згадуючи про цей час, Любов Трохимівна говорила, що все її життя проходило або в клініці, або в бібліотеці. А ще з особливою теплою відгукувалася про наукового консультанта професора С.Л. Штейнберга, сім'я якого стала для неї рідною, а портрет учителя висів у кабінеті Любові Трохимівни все її життя. «Він був суворий, талановитий і надзвичайно доброзичливий. Він виліпив з мене не тільки лікаря, а й людину». І результат був гідним: характеризує

докторську дисертацію Л.Т. Малої, академік АМН СРСР О.Л. М'ясников відзначив: «Можна з упевненістю сказати, що ні у вітчизняній, ні в зарубіжній літературі подібної роботи, виконаної настільки ретельно і широко, немає».

Любов Трохимівна була дуже діяльною людиною – домігшись якогось результату, вона визначала нові завдання. Так, ставши завідувачем кафедри, Л.Т. Мала створила проблемну лабораторію. З її ініціативи було відкрито перше в Україні спеціалізоване інфарктне відділення з блоком інтенсивної терапії на базі 27-ї клінічної лікарні м. Харкова. Пізніше, завдяки величезній праці та наполегливості академіка Л.Т. Малої, був створений Харківський філіал Інституту кардіології, який згодом був реорганізований в Інститут терапії. Л.Т. Мала стала першим директором Інституту терапії АМН України.

Тільки дуже цілеспрямована і талановита людина може мати такий послужний список. З 1946 р. працювала в Харківському медичному інституті: клінічний ординатор (1946–1949), аспірант (1949–1952), докторант (1952–1954), доцент (1954–1955). З 1955 р. – завідувач кафедри терапії санітарно-гігієнічного та педіатричного факультетів, з 1961 р. – завідувач кафедри госпітальної терапії і одночасно (з 1962) науковий керівник проблемної кардіологічної лабораторії того ж інституту. З 1986 р. – директор філії НДІ кардіології, пізніше – Інститут терапії АМН України.

Не було напрямків у кардіології, які б не цікавили вченого Л.Т. Малу. Це і атеросклероз, і інфаркт міокарда, і гіпертонічна хвороба, і серцева недостатність, і порушення ритму, і клінічна фармакологія. У Любові Трохимівни було особливе чуття до нових і перспективних напрямків медицини. Повертаючись з міжнародних конгресів, вона проводила ретельний аналіз почутого, знахо-

дила найбільш важливе і пропонувала нові теми наукових досліджень. Тож не дивно, що в академіка Л.Т. Малої величезна кількість учнів. Під її керівництвом виконано 38 докторських і 186 кандидатських дисертацій. Навіть через роки, в колишніх країнах СРСР (Грузія, Молдова, Узбекистан, Казахстан) є учні, які з великою теплотою і вдячністю згадують свого Вчителя Любов Трохимівну Малу і мають у своєму кабінеті її портрет. Л.Т. Мала була активним учасником усіх з'їздів терапевтів і кардіологів України та СРСР, головою X з'їзду терапевтів України, багаторазово виступала з науковими доповідями на європейських та міжнародних конгресах інтерністів та кардіологів. Її перу належить понад 600 наукових праць, у тому числі 24 монографії.

Лікарську, наукову і педагогічну діяльність Л.Т. Мала успішно поєднувала з активною громадською позицією. Була членом Комітету радянських жінок, членом Міжнародної асоціації інтерністів, членом президії Всесоюзного наукового товариства кардіологів, заступником голови Всесоюзного наукового товариства терапевтів.

За великі заслуги в розвитку охорони здоров'я, багаторічну плідну науково-педагогічну діяльність Л.Т. Малій було присвоєно звання Героя Соціалістичної Праці і Героя України. Любов Трохимівна нагороджена орденами Трудового Червоного Прапора, Вітчизняної війни II ступеня, Богдана Хмельницького III ступеня, Ярослава Мудрого V ступеня та 14 медалями. Почесний громадянин м. Харкова.

Сьогодні пам'ять про дивовижну людину Любов Трохимівну Малу живе не тільки в серцях людей, яким пощастило знати її особисто, доторкнутися до її багатогранного таланту, бути її учнем, а і в назві проспекту та вулиці в Харкові, Інституту терапії і навіть житлового комплексу.

## До відома авторів

### Правила, яких необхідно дотримуватися, надсилаючи статті до редакції «Українського кардіологічного журналу»

1. Надсилаючи статтю в «Український кардіологічний журнал», автор дає свою згоду на розміщення опублікованих статей або метаданих у реферативних наукометричних базах, до яких входить журнал (зокрема Google Академія, «Наукова періодика України», РИНЦ, системі CrossRef та ін.), а також на сайті «Українського кардіологічного журналу» ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).

2. Стаття (українською, англійською або російською мовою) повинна супроводжуватися офіційним направленням від установи, в якій виконана робота, і мати на першій сторінці візу наукового керівника. У кінці статті повинні стояти підписи всіх авторів. Сторінки із зазначеною інформацією слід відсканувати і надіслати електронною поштою у форматі *.jpg* або *.pdf*.

3. У вихідних даних статті обов'язково потрібно вказувати: 1) назву статті; 2) ініціали та прізвище автора (-ів); 3) установу, з якої вийшла робота (якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, необхідно позначити установи цифрами 1, 2, 3... і відповідно до нумерації поставити цифри біля прізвищ авторів); 4) місто; 5) ключові слова; 6) індекс УДК.

4. У кінці статті обов'язково потрібно вказати прізвище, ім'я, по батькові, поштову та електронну адресу, номер телефону, науковий ступінь, вчене звання, посаду автора статті, який відповідає за листування. Ці дані публікуватимуться в журналі. Також необхідно додати номер телефону, за яким редакція може оперативно зв'язатися з авторами статті.

5. У кінці статті обов'язково потрібно надати трьома мовами (українською, російською та англійською) прізвище, ім'я, по батькові всіх авторів статті, назви установ, в яких вони працюють, міста, наукові ступені, вчені звання, посади, контактні дані. **За правильність написання прізвищ відповідальність несуть автори статті.** Транслітерацію необхідно виконувати відповідно до Постанови Кабінету Міністрів України № 55 від 27 січня 2010 р. «Про впорядкування транслітерації українського алфавіту латиницею». Звертаємо увагу, що від правильності подання даних залежатиме статистика цитування публікацій у міжнародних наукометричних системах.

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідомляє про отримання гранту від компанії N на про-

ведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами, яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – до 3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок. **Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'яз-

ково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

12. **Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначати **прізвища всіх авторів без винятку.** Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подаються латиницею, повторюються в списку References, але роз-

ділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему СІ і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

### Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури<sup>1</sup>

Для статей кирилицею:

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація. – 2014. – Т. 18, № 4. – С. 8–11.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna farmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18(4):8–11(in Ukr.).

Для статей латиницею:

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*. – 2008. – Vol. 117 (8). – P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

#### **Список 1 – Література (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)**

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь. – Київ: Четверта хвиля, 2011. – 192 с.

#### **Список 2 – References (згідно зі стандартом СВЕ)**

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу ([www.ucardioj.com.ua](http://www.ucardioj.com.ua)).