

ISSN 1608-635X (Print)  
ISSN 2664-4479 (Online)



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, категорія «Б»  
(Наказ Міністерства освіти і науки України № 1301 від 15.10.2019 р.)

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

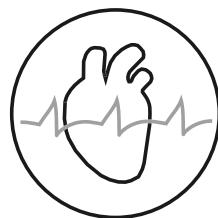
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**26**

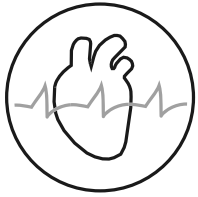
Номер  
**6**

**2019**



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

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. Є. 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 (Луцьк)

**Міжнародна наглядова рада:**

M. Banach (Польща)

J.-P. Bassand (Франція)

S. Goto (Японія)

I. Gusak (США)

R. Hatala (Словаччина)

H. Katus (Німеччина)

M. Kosiborod (США)

V. Tchimburiдзе (Грузія)

A. Torbicki (Польща)

F. Verheugt (Нідерланди)

M. Viigimaa (Естонія)

P. Widimsky (Чехія)

**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

м. Київ, Україна, 03039

**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 23.12.2019 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 24

**Передплатний індекс 74520**

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

### Оригінальні дослідження / Original research

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

Особенности перкутанного лечения пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших в стационар в разные сроки от начала заболевания

**М.Ю. Соколов, Ю.Н. Соколов,  
Ю.В. Кашуба**

**11** Features of percutaneous therapy in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients who were admitted to hospital at different times since the onset of symptoms

**M.Yu. Sokolov, Yu.M. Sokolov,  
Yu.V. Kashuba**

Вплив ранньої ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на функцію ендотелію у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

**О.М. Пархоменко, А.О. Степура,  
Я.М. Лутай, О.І. Іркін, Д.О. Білий**

**27** Effect of early hypolipidemic therapy of different intensity on endothelial function in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation

**O.M. Parkhomenko, A.O. Stepura,  
Y.M. Lutay, O.I. Irkin, D.O. Bilyi**

Клініко-гемодинамічні предиктори когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

**О.О. Нудченко, М.М. Долженко**

**39** Clinical and hemodynamic predictors of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease

**O.O. Nudchenko, M.M. Dolzhenko**

#### Серцева недостатність / Heart failure

Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

**Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська,  
С.В. Федьків, В.І. Коваль, П.М. Бабіч**

**53** Clinical prognosis for 12 months and its predictors in patients with chronic heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction

**L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska,  
S.V. Fedkiv, V.I. Koval, P.M. Babich**

**Легенева гіпертензія / Pulmonary hypertension**

Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих із підозрою на легеневу гіпертензію. Частина 1. Методологія виконання процедури, нозологія захворювань та вазодилаторний тест

Ю.М. Сіренко, І.О. Живило, Г.Д. Радченко

**65** Diagnostic value of right heart and pulmonary artery catheterization in patients with suspected pulmonary hypertension. Part 1. Methodology of the procedure, nosology of the diseases and vasoreactivity testing

Yu.M. Sirenko, I.O. Zhyvylo,  
G.D. Radchenko

**Випадок із практики / Case report**

Резистентна артеріальна гіпертензія в пацієнта з феохромоцитомою/парагангліомою

Л.А. Міщенко, Л.В. Безродна, О.О. Матова,  
О.А. Товкай, П.О. Ліщинський,  
А.В. Ратушняк, К.І. Сербенюк,  
В.Б. Безродний, О.В. Гулкевич

**77** Resistant arterial hypertension in patient with pheochromocytoma/paraganglioma

L.A. Mishchenko, L.V. Bezrodna,  
O.O. Matova, O.A. Tovkay,  
P.O. Lishchynskyi, A.V. Ratushnyak,  
K.I. Serbeniuk, V.B. Bezrodnyi,  
O.V. Gulkevych

**Інформація / Information**

Підсумки рецензування статей в «Українському кардіологічному журналі» за 2019 рік

До відома авторів

**86** The results of reviewing articles of the «Ukrainian Journal of Cardiology» in 2019

**87** Information for authors

## Мета журналу

---

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

## Редакційна політика

---

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

2. Рішення редакції про прийняття статей до друку базується на висновку незалежного рецензента та аналізі відповідності роботи правилам публікації. При цьому редакція керується принципами неупередженості, конфіденційності та академічної доброчесності. Положення про видавничу етику міститься на сайті журналу ([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 вводиться до змісту журналу. У разі виникнення дискусії між автором і рецензентом редакція – для прийняття об'єктивного висновку – призначає ще одного рецензента. Усі спірні питання розглядаються на засіданні редколегії.

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

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



Найближча науково-практична конференція  
ДУ «Національний науковий центр "Інститут кардіології  
імені академіка М.Д. Стражеска" НАМН України»

Конференція, присвячена академіку  
Миколі Дмитровичу Стражеску

**«Актуальні питання сучасної кардіології»**

**14–15 лютого 2020 року, м. Київ**

# Особенности перкутанного лечения пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших в стационар в разные сроки от начала заболевания

М.Ю. Соколов, Ю.Н. Соколов, Ю.В. Кашуба

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

**Цель работы** – оценить влияние коронарной реваскуляризации (коронарного стентирования, КС) на выживаемость пациентов, перенесших инфаркт миокарда без элевации сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), при выполнении вмешательства в разные сроки от начала заболевания.

**Материалы и методы.** В исследование включен 101 пациент с NSTEMI. Ургентно (от 0 до 72 ч с момента развития заболевания) обследованы 29 больных. Остальные 72 пациента были госпитализированы в плановом порядке, а диагноз NSTEMI был установлен им в период от 4 до 180 суток до момента проведения коронарорентрикулографии или КС.

**Результаты и обсуждение.** Пациенты после КС лучше переносили физическую нагрузку, у них реже возникали рецидивы стенокардии напряжения и инфаркт миокарда по сравнению с группой контроля, в которой реваскуляризацию не проводили. Общая выживаемость пациентов с NSTEMI за период наблюдения 48 мес была статистически значимо ( $p < 0,0048$ ) выше у больных, которым выполняли КС, чем в группе контроля: соответственно 95 и 80 %. Кумулятивная выживаемость без MACE у ургентных и плановых больных в течение 48 мес наблюдения была статистически значимо ( $p = 0,002$ ) выше у пациентов, которым проводили КС: 78 % по сравнению с 50 % в группе контроля. Также кумулятивная выживаемость без MACE на протяжении 48 мес у пациентов, перенесших NSTEMI в сроки от 4 до 180 суток до госпитализации, которым было проведено КС в плановом порядке, была статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0036$ ): соответственно 81 и 50 %. У пациентов после перкутанных вмешательств статистически значимо улучшалась функция левого желудочка, и через 48 мес наблюдения количество больных без нарушений сегментарной сократимости увеличилось с 82,4 до 92,4 %. Пациенты с NSTEMI, у которых была впервые выявлена дисгликемия (без диагностированного сахарного диабета), чаще имели тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий по сравнению с больными с нормальным углеводным обменом.

**Выводы.** Проведение КС у пациентов, перенесших NSTEMI, в разные сроки от начала заболевания, статистически значимо повышало как общую, так и кумулятивную выживаемость больных. При этом отмечено позитивное влияние КС на кумулятивную выживаемость без MACE не только в группе ургентных больных, но и у пациентов, перенесших NSTEMI в сроки от 4 до 180 суток до госпитализации.

**Ключевые слова:** коронарное стентирование, острый коронарный синдром без элевации сегмента ST, дисгликемия, функция левого желудочка, выживаемость.

**И**нвазивная стратегия стала стандартом лечения пациентов с высоким риском [28]. Этот подход позволяет оперативно диагностировать ишемическую болезнь сердца (ИБС) как основное заболевание, выявить поражения, которые представляют угрозу для жизни, выбрать оптимальную стратегию антитромбоцитарной терапии, а также определить анатомические особенности коронарной артерии (КА) и возможность проведения перкутанного коронарного вмешательства (ПКВ) или аортокоронарного шунтирования (АКШ). На процесс принятия решения существенно влияют многочисленные факторы, включающие клиническую картину, наличие сопутствующей патологии, стратификацию риска, а также факторы высокого риска, специфичные для метода реваскуляризации, – такие как общая слабость пациентов, когнитивные расстройства, ожидаемая продолжительность жизни, а также функциональные и анатомические осложнения ИБС.

У 40 % пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI) и с обструктивной ИБС и у 25 % пациентов с острой окклюзией КА [13] обнаруживают множественные комбинированные атеросклеротические бляшки [4, 16, 10, 30], поэтому идентификация критического поражения сосудов является крайне важной. Корреляция с электрокардиографическими или эхокардиографическими изменениями, а также применение оптической когерентной томографии у 25 % пациентов с NSTEMI с ангиографически подтвержденными нормальными эпикардальными КА [20, 21, 34] могут быть полезными при идентификации критических поражений сосудов или могут исключить другие механизмы – такие как диссекция или гематомы (инфаркт миокарда (ИМ) с необструктивным поражением КА) [14, 22, 31].

Рутинная инвазивная стратегия у пациентов с NSTEMI привела к улучшению клинических результатов [1], а преимущество проявилось, как правило, у биомаркер-положительных пациентов [7] и пациентов с другими факторами высокого риска. Необходимо также принять во внимание, что применение радиального доступа, стентов нового поколения, покрытых лекарственным средством, а также более эффективных ингибиторов P2Y<sub>12</sub>-рецепторов, безусловно, улучшало результаты лечения пациентов в исследованиях и подчеркивало преимущество инвазивных технологий лечения пациентов с NSTEMI [37, 36].

Временные интервалы от начала симптомов до проведения интервенционных процедур, основанные на результатах рандомизированных исследований, в большинстве случаев понятны и очевидны [28], в частности, при раннем вмешательстве было выявлено уменьшение рецидивирующей или

рефрактерной ишемии и продолжительности пребывания в клинике [15, 23]. Недавно обновленный метаанализ отдельных опубликованных и неопубликованных данных (n=5324; средний период наблюдения – 180 дней) показал, что раннее вмешательство также может быть ассоциировано со снижением уровня смертности [12]. В этом метаанализе выявлена статистически значимая тенденция к снижению уровня смертности при применении ранней инвазивной стратегии по сравнению с отложенной инвазивной стратегией у неселективных пациентов с NSTEMI. Уровень выживаемости при применении ранней инвазивной стратегии оказался более высоким в подгруппах с высоким риском, включая пациентов с повышенным уровнем кардиологических биомаркеров в начале заболевания, сахарным диабетом (СД), индексом по шкале риска Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) > 140 в возрасте 75 лет и старше, хотя результаты тестов на взаимосвязь были небедительными.

Имплантация элютинг-стентов нового поколения является стандартной стратегией лечения, даже если двойная антитромбоцитарная терапия не может быть назначена в течение более 1 месяца после вмешательства [25, 29, 36, 38]. Трансрадиальный доступ также стал стандартным подходом для лечения пациентов с NSTEMI [37]. Двойную антитромбоцитарную терапию рекомендуется применять в течение 12 мес независимо от типа стента, однако у пациентов с высоким риском развития ишемии, у которых случались кровотечения, возможно продолжение двойной антитромбоцитарной терапии. Нет никаких доказательств наличия дополнительного преимущества тромболитиков у пациентов с NSTEMI, которым проводят ПКВ [33]. Определение показателя фракционного резерва кровотока (fractional flow reserve, FFR) считается золотым стандартом инвазивной функциональной оценки степени тяжести поражения КА. Определение FFR показало себя целесообразным, надежным, безопасным и эффективным у больных с многососудистым поражением КА на фоне симптомов NSTEMI [11, 17, 39].

Полную реваскуляризацию гемодинамически значимых поражений следует проводить у пациентов с многососудистым поражением, у больных с NSTEMI, поскольку, по данным рандомизированных исследований, отдаленные результаты лечения пациентов с неполной реваскуляризацией несколько хуже [2, 6, 7, 9, 40]. Кроме того, необходимо отметить тот факт, что полная одноэтапная реваскуляризация чаще показывает лучшие результаты лечения по сравнению многоэтапным ПКВ.

Риск развития перипроцедуральных осложнений ПКВ, которые определяются как ИМ или повреждение миокарда (подтвержденное измене-



ние в специфических тестах крови), остается более высоким у пациентов с NSTEMI, чем у стабильных пациентов [18, 35]. Как и при ИМ с подъемом сегмента ST, рутинное лечение некритических повреждений сосудов во время первичного вмешательства методом ПКВ опасно для пациентов с кардиогенным шоком на фоне NSTEMI, что подтверждается недавно опубликованными данными исследования CULPRIT-SHOCK [32].

Примерно 5–10 % больных с NSTEMI требуют проведения АКШ [27]. Такие пациенты рассматриваются как технически сложные с учетом их высокого риска по сравнению с пациентами, которым проводят elective АКШ [8]. При отсутствии данных рандомизированных исследований оптимальный срок для проведения АКШ четко не определен, но часто АКШ не является неотложным, и у больных с NSTEMI этот срок должен определяться индивидуально. Риск развития ишемических событий, предположительно связанный с субоптимальной антитромбоцитарной терапией в период ожидания хирургического вмешательства, составляет < 0,1 %, тогда как при периоперационных геморрагических осложнениях, связанных с применением антитромбоцитарных препаратов, составляет > 10 % [19]. Пациентам с продолжающейся ишемией или гемодинамической нестабильностью, которым показано АКШ, следует проводить неотложную операцию с учетом воздействия антитромбоцитарной терапии.

Данные рандомизированного сравнения ПКВ и АКШ у пациентов с NSTEMI отсутствуют. Имеющиеся на сегодня данные косвенно свидетельствуют о том, что критерии, которые учитываются при принятии решения относительно метода реваскуляризации у пациентов с поражением КА, должны применяться у стабилизированных пациентов с NSTEMI [3, 5, 6, 41]. Недавний анализ данных отдельных пациентов из исследований BEST, PRECOMBAT и SYNTAX, посвященный сравнению клинических последствий АКШ и ПКВ у 1246 пациентов со стабилизированным NSTEMI и многососудистым поражением или поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА) [3], показал, что 5-летняя частота развития первичных событий (смерть, ИМ или инсульт) была несколько ниже в группе проведения АКШ, чем в группе ПКВ (13,4 по сравнению с 18 %;  $p=0,036$ ). Результаты этого метаанализа подтверждают концепцию, согласно которой принципы использования хирургических методов лечения стабильных пациентов должны быть применены и к стабилизированным пациентам с NSTEMI.

Для сложных случаев рекомендуется коллективное обсуждение командой кардиологов и кардиохирургов (Heart team) и использование шкалы

SYNTAX [24], учитывая способность этой методики прогнозировать основные важные события: смерть, ИМ и повторные реваскуляризации у пациентов с NSTEMI и многососудистым поражением, которым проводят ПКВ, в частности, у пациентов с многососудистым поражением КА и СД [26].

**Цель работы** – оценить влияние коронарной реваскуляризации (коронарного стентирования) на выживаемость пациентов, перенесших инфаркт миокарда без элевации сегмента ST, при выполнении вмешательства в разные сроки от начала заболевания.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включен 101 пациент с NSTEMI, госпитализированный в разные сроки с момента развития заболевания. Ургентно (от 0 до 72 ч с момента развития заболевания) обследованы 29 больных. Остальные 72 пациента были госпитализированы в плановом порядке, а диагноз NSTEMI им был установлен в период от 4 до 180 суток до момента проведения коронароангиографии (КВГ) или коронарного стентирования (КС). Эти плановые пациенты, в отличие от группы ургентных, на момент госпитализации, имели симптоматику стабильной стенокардии напряжения III функционального класса (ФК) и III ФК и покоя.

На *рис. 1* показан количественный состав пациентов, включенных в исследование, в зависимости от сроков развития острого коронарного синдрома (ОКС) до момента поступления в стационар. Как и следовало ожидать, среди госпитализированных доминируют пациенты, поступившие в стационар от 4 до 30 суток от начала симптомов заболевания. Это связано с более сложным алгоритмом диагностики NSTEMI по сравнению, например, с клиническими проявлениями острого коронарного синдрома со стойкой элевацией сегмента ST.

Для анализа эффективности КС пациенты, включенные в исследование, были разделены на следующие группы:

– 1-я группа (группа стентирования) – пациенты с NSTEMI, поступившие в клинику в ургентном либо в плановом порядке, у которых в результате проведения КВГ обнаружено стенозирующее (либо окклюзирующее) поражение одной или нескольких КА и было выполнено КС одним или несколькими стентами;

– 2-я группа (контрольная группа) – пациенты с NSTEMI, поступившие в клинику в ургентном либо в плановом порядке, которым после проведения КВГ не выполняли КС;

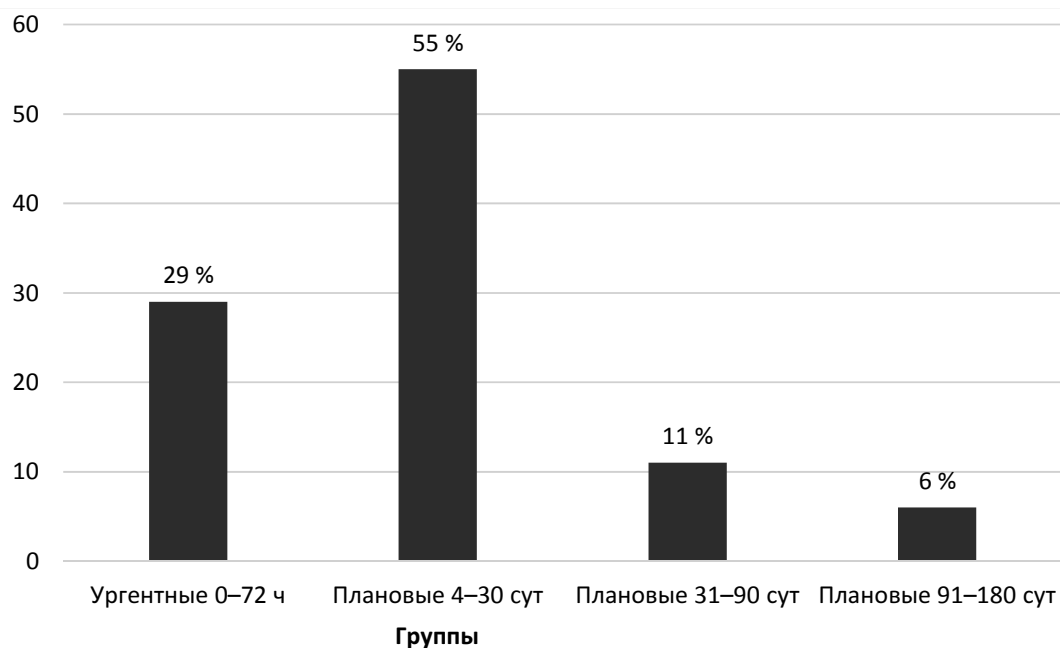


Рис. 1. Распределение пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST в зависимости от времени проведения перкутанного вмешательства.

– 3-я группа (группа АКШ) – пациенты с NSTEMI, поступившие в клинику в ургентном либо в плановом порядке, у которых в результате проведения КВГ обнаружено тяжелое многососудистое поражение КА. Пациентам этой группы была рекомендована хирургическая реваскуляризация миокарда (АКШ) в условиях специализированного стационара.

Основными критериями исключения из исследования были: наличие обострения эрозивного гастрита, язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки в стадии обострения или с рецидивирующим желудочно-кишечным кровотечением, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) давностью до 1 месяца, прогрессирующая почечная недостаточность, существенное повышение клиренса креатинина в плазме крови, гипергликемия (более 12 ммоль/л), выраженная анемия либо индивидуальная непереносимость йодсодержащих контрастных веществ.

Всем пациентам была выполнена диагностическая КВГ – инвазивное контрастное исследование КА и сократительной функции левого желудочка (ЛЖ) сердца, проводящееся под рентгенологическим контролем в специально оборудованной катетеризационной лаборатории с использованием йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ («Ультравист» (300, 370), контрастное вещество йопромид в разных формах). Рутинно применяли трансфеморальный или трансрадиальный сосудистые доступы.

**Коронаровентрикулография.** Использование методики КВГ позволяет подтвердить диагноз

ИБС, выполнить оценку состояния коронарного русла, определить количество, характер, локализацию, выраженность и распространенность поражения КА, наличие коллатерального кровообращения, а главное, позволяет определить инфарктобусловившую КА и выполнить качественный анализ поражения КА. КВГ позволяет обнаружить и ряд косвенных признаков повреждения атеросклеротических бляшек, таких как изъязвление и неровность внутреннего контура артерии, замедление наполнения контрастным веществом (по классификации TIMI), крупный дефект в структуре эндотелиального слоя, что важно для выбора метода лечения. В некоторых случаях ангиографическое исследование артерии дополняется внутрипросветными технологиями визуализации стенки артерии (внутрисосудистое ультразвуковое исследование, оптическая когерентная томография; *рис. 2*). Часто подобные внутрисосудистые исследования помогают определить причины тромбообразования (например, десквамация эндотелия, при отсутствии существенных стенозов и атеросклеротических бляшек) и, что очень важно, обосновать длительную антитромбоцитарную терапию у пациентов с ОКС для предотвращения новых коронарных событий, причинами которых могут быть подобные, бессимптомные внутрисосудистые образования (*см. рис. 2Б*).

**Кардиоспецифические ферменты.** Кардиальные тропонины играют центральную роль в диагностике и стратификации риска пациентов с NSTEMI. Повышение уровня кардиальных тропонинов отражает повреждение кардиомиоцитов,

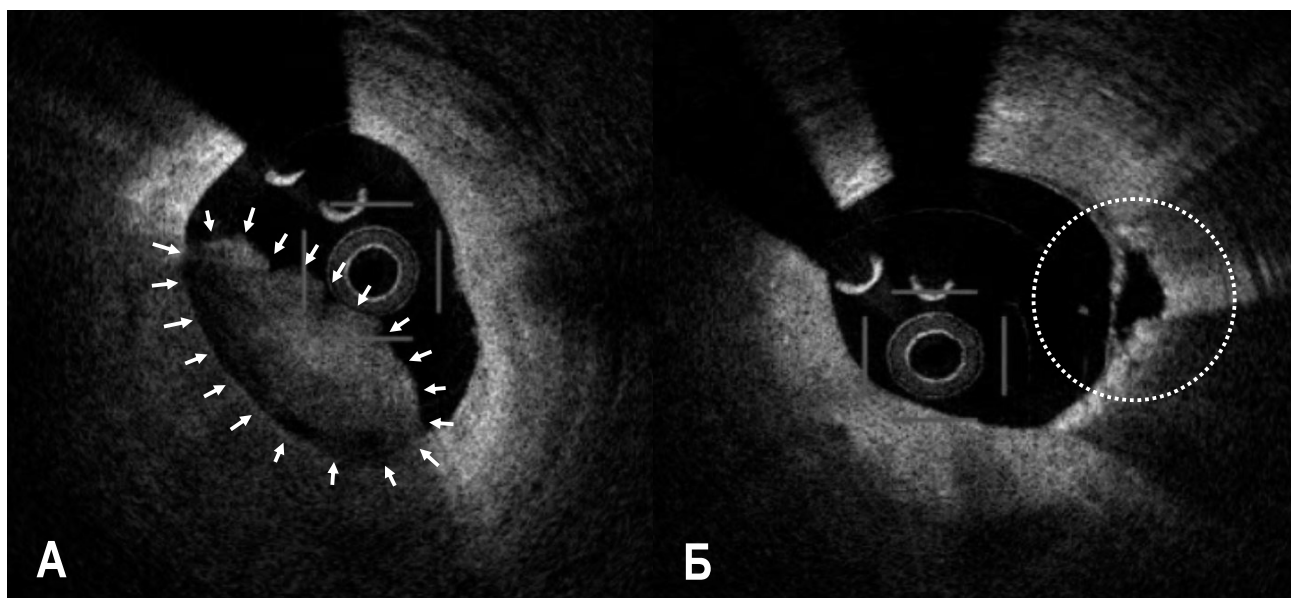


Рис. 2. Результат оптичної когерентної коронарної томографії: пацієнт з симптомами інфаркта міокарда без елевации сегмента ST, дослідження проводили перед стентуванням пораненого сегмента. А – на внутрисудистій томограмі визначається внутріпросветний тромб, з однієї сторони фіксований до стінки КА, а з іншої – вільно контактуючий з просветом суду. Нерівний контур тромба, з дефектами заповнення, підтверджує його недавній період існування в просветі КА; Б – сусідній сегмент КА з місцем внутрисудистого тромбоутворення, в якому визначаються чіткі ознаки руйнування стінки артерії (дефект ендотеліального шару, без помітного звуження просвета суду і ознак сформованої атеросклеротическої бляшки).

яке при NSTEMI може бути пов'язано з дистальною емболізацією тромбоцитарними тромбами, утворюючися в області розриву або ерозії атеросклеротическої бляшки. Відповідно, тропонін можна розглядати як суррогатний маркер активного тромбоутворення. При наявності ішемії міокарда (біль в груді, зміни на ЕКГ і поява ознак порушення скоротливої функції серця) збільшення рівня тропоніна вказує на некроз міокарда (від незначительних об'ємів до критических величин).

У пацієнтів з ІМ рівень тропоніна починає збільшуватися в течение приблизно 4 ч після появи симптомів. Вміст тропоніна може залишатися підвищеним в течение 2 нед, внаслідок протеолізу кардіомиоцитів. У пацієнтів з NSTEMI рівень тропоніна звичайно нормалізується через 48–72 ч. Рівень тропоніна може бути нормальним тільки на дуже ранній стадії ІМ. Якщо провести повторне дослідження в течение 3 ч після появи симптомів, то чутливість діагностики ІМ наближається до 100 %.

**Ехокардіографія.** Всім пацієнтам проводили ультразвукове дослідження функції ЛЖ серця за стандартною методикою. Для того щоб оцінити регіонарну скоротливість міокарда ЛЖ,

візуалізувався ендокард на всьому протязі. Для локалізації ураження використовують схеми ділення міокарда на 15, або 16 сегментів. Виділяють також три типи порушення регіонарної скоротливості ЛЖ: гіпокінез, який представляє собою зниження амплітуди руху і утолщення міокарда досліджуваної області; акінез, для якого характерно повне відсутство руху і утолщення міокарда досліджуваної області; і дискінез, коли досліджуваний ділянку ЛЖ рухається в напрямку, протилежному нормальному. Різні типи порушення регіонарної скоротливості ЛЖ характерні для ряду клініческих станів.

Гіперглікемія при поступленні – це потужний предиктор смертності і серцевої недостатності навіть у пацієнтів без СД. Рівні глікемії натощак в началі госпіталізації дозволяють передсказати ризик смерті краще, ніж рівні глюкози при поступленні. Крім того, зміни рівнів глікемії натощак в течение перебування в стаціонарі тісно асоціюються з іходами, а стійко порушена глікемія натощак вказує на несприятливий прогноз.

**Шкала GRACE.** Шкала GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) дозволяє оці-

Таблиця 1

**Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших urgently**

Показатель	Количество пациентов (n=29)
Мужчины	20 (69 %)
Женщины	9 (31 %)
Возраст, годы	63,5±0,9
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	28,6±0,2
Артериальная гипертензия в анамнезе	28 (97 %)
СД в анамнезе	2 (7 %)
ИБС в анамнезе	17 (59 %)
Острый ИМ в анамнезе	4 (14 %)
ОНМК в анамнезе	2 (7 %)
Очень высокий риск (> 170 баллов)	9 (31 %)
Высокий риск (140–170 баллов)	4 (14 %)
Средний риск (109–140 баллов)	13 (45 %)
Низкий риск (менее 109 баллов)	3 (10 %)
I класс по Killip	0
II класс по Killip	10 (35 %)
III класс по Killip	19 (65 %)

Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – как  $M \pm SD$ .

нить риск летальности и развития ИМ как на госпитальном этапе, так и в течение последующего полугодия, а также определить оптимальный способ лечения конкретного больного. Шкала разработана на основе данных более чем 11 тыс. пациентов и подтверждена в исследовании GUSTO-III.

В момент поступления в стационар пациента с NSTEMI при помощи данной шкалы оценивается риск развития ближайших (в процессе госпитального лечения) негативных сердечно-сосудистых событий (смерть, ИМ) при условии выбора консервативной стратегии лечения.

Стратификация риска в шкале GRACE основана на клинических характеристиках: 1) возраст; 2) частота сердечных сокращений; 3) систолическое артериальное давление; 4) степень сердечной недостаточности по классификации Killip; 5) наличие остановки сердца на момент поступления пациента в стационар; 6) оценка изменений на ЭКГ; 7) оценка изменений биохимических марке-

Таблиця 2

**Клиническая характеристика пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших в плановом порядке**

Показатель	Количество пациентов (n=72)
Мужчины	49 (68 %)
Женщины	23 (32 %)
Возраст, годы	59,4±0,8
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,5±0,2
Артериальная гипертензия в анамнезе	65 (90 %)
СД в анамнезе	18 (25 %)
ИБС в анамнезе	43 (60 %)
Острый ИМ в анамнезе	10 (14 %)
ОНМК в анамнезе	7 (10 %)
II ФК	4 (5 %)
III ФК	25 (34 %)
III ФК и покоя	4 (5 %)
Острый ИМ без зубца Q (> 72 ч)	51 (70 %)
Дисгликемия (впервые выявленная)	8 (11 %)
Негативный зубец T	44 (61 %)

Категорийные показатели приведены как количество случаев и доля, количественные – как  $M \pm SD$ .

ров: кардиоспецифических ферментов и уровня креатинина сыворотки крови.

Клиническая характеристика пациентов, поступивших urgently и в плановом порядке, приведена в *табл. 1 и 2*.

Среди пациентов, поступивших urgently, было 20 мужчин и 9 женщин. Средний возраст пациентов составил 63,5 года (от 43 до 84 лет). Всем urgently пациентам при поступлении определяли количество баллов по шкале GRACE, в результате чего они были разделены на следующие группы: с очень высоким риском (более 170 баллов по шкале GRACE) – 9 пациентов; с высоким риском, госпитальная летальность более 3 % (140–170 баллов) – 4 пациента; со средним риском, госпитальная летальность 1–3 % (109–140 баллов по шкале GRACE) – 13 пациентов; с низким риском, госпитальная летальность менее 1 % (менее 109 баллов) – 3 пациента.

Ангинозные боли рецидивировали у 25 пациентов, нарушения сердечного ритма наблюдались у 8 пациентов. Сердечная недостаточность по клас-

сификации Killip зареєстрована у 8 пацієнтів. Фібринолітична терапія проведена 2 больними. При аналізі ЕКГ нестійка елевация сегмента ST була виявлена у 10 пацієнтів, депресія сегмента ST – у 13 пацієнтів і отрицательный зубец T – у 6 пацієнтів. Повышение уровня тропонина виявлено у 16 пацієнтів. СД имели 2 пацієнта. Нарушение углеводного обмена (дисглікемія) было впервые выявлено у 7 больним.

Всем пацієнтам была выполнена КВГ с последующим количественным и качественным анализом.

При аналізі коронарограмм ургентных пацієнтів выявлено 10 больним с поражением одной КА, у 8 – было поражено две КА, 11 пацієнтів имели многососудистое поражение. Поражение ствола ЛКА выявлено у 4 больним, поражение передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) ЛКА – у 24 пацієнтів, поражение огибающей ветви (ОВ) ЛКА – у 15 пацієнтів, поражение правой КА (ПКА) – у 20 пацієнтів. КС выполнили 25 больним. Трем больним после диагностической КВГ было рекомендовано выполнить АКШ ввиду тяжелого многососудистого поражения КА. У одного пацієнта на ангиограмме обнаружен пограничный стеноз около 50 % в инфарктоусловившей КА. Для уточнения было выполнено внутрисосудистое ультразвуковое исследование. После детального анализа стеноз определен как гемодинамически незначимый, и реваскуляризация миокарда не проводилась.

Среди 72 обследованных плановых больним было 49 мужчин и 23 женщины. Средний возраст пацієнтов составил  $(59,4 \pm 0,8)$  года (от 39 до 75 лет). В этой группе 15 лиц перенесли нестабильную стенокардию, 51 пацієнт перенес острый ИМ без зубца Q сроком более 72 ч от момента возникновения симптомов заболевания, из них 19 обследованных пацієнтов страдали ранней постинфарктной стенокардией. У 33 пацієнтов зареєстрована стенокардия напряжения II ФК, III ФК и III ФК и покоя. СД страдало 18 больним, один из которых получал инсулин. Дисглікемія впервые была обнаружена у 8 пацієнтов.

При аналізі коронарограмм плановых пацієнтов выявлено 23 пацієнта с поражением одной КА, у 22 пацієнтов было поражено две КА, 21 больний имел многососудистое поражение. У 6 больним признаков коронарного атеросклероза не выявлено. Поражение ствола ЛКА обнаружено у 6 пацієнтов, поражение ПМЖВ ЛКА – у 62 пацієнтов, поражение ОВ ЛКА – у 28 пацієнтов, поражение ПКА – у 38 пацієнтов.

Всего за время исследования КС было выполнено 69 ургентным и плановым пацієнтам со NSTEMI. 35 пацієнтам, в соответствии с показа-

ниями, было имплантировано несколько (от 2 до 5) стентов разных моделей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Одной из задач нашего исследования было определить влияние коронарной реваскуляризации (в основном КС) на выживаемость пацієнтов с NSTEMI по сравнению с группой контроля. Для этого всех пацієнтов разделили на несколько групп.

Группа А состояла из больним, которым провели коронарную реваскуляризацию в разные периоды от начала симптомов NSTEMI ( $n=81$ , КС – 69 пацієнтов, АКШ – 12 пацієнтов). Группа Б (группа контроля) состояла из пацієнтов, которым, кроме КВГ, в разные периоды от начала симптомов NSTEMI не проводили процедур реваскуляризации ( $n=20$ ).

При сравнении общей выживаемости пацієнтов с NSTEMI, которым провели коронарную реваскуляризацию в разные периоды от начала симптомов, и больним, которым провели только КВГ, обнаружено статистически значимое ( $p<0,0048$ ) преимущество в группе А. Пацієнты после реваскуляризации лучше переносили физическую нагрузку, реже испытывали рецидивы стенокардии и ИМ. Выживаемость в группе А в течение 48 мес составила 95 %, в то время как выживаемость в группе Б за тот же период наблюдения составила 80 % ( $p<0,0048$ ; рис. 3).

Подобный позитивный эффект объясняется, прежде всего, восстановлением кровотока по инфарктзависимой КА и функционально адекватным восстановлением кровотока в других КА, что обеспечило отдаленный эффект процедуры реваскуляризации. Восстановление кровотока и стабильное ремоделирование просвета КА, особенно той, которая вызвала ишемию миокарда и симптомы NSTEMI, способствует заживлению воспаленной и частично разрушенной атеросклеротической бляшки, а при благоприятном воздействии активных противовоспалительных препаратов (при использовании DES) – и прекращению ее развития, что благоприятно влияет на выживаемость пацієнтов после процедуры реваскуляризации.

Мы изучили кумулятивную выживаемость без серьезных кардиальных событий (major adverse cardiac events, MACE) у пацієнтов в группе А ( $n=81$ ), которым была выполнена реваскуляризация миокарда в ургентном и в плановом порядке. В MACE вошли следующие показатели: смерть, связанная с сердечно-сосудистым событием, повторный нефатальный ИМ, рецидив стенокардии, повторный ОКС, повторная КВГ по ишемическим

показанням, повторное КС и ОНМК. На *рис. 4* показана выживаемость пациентов группы А по сравнению с группой Б (контроля;  $n=20$ ), в которой после проведения КВГ реваскуляризацию миокарда не выполняли. Обнаружено, что кумулятивная выживаемость в группе А была статистически значимо выше, чем в группе Б ( $p=0,002$ ). Эти различия наблюдали с первых суток пребывания в стационаре и на протяжении 48 мес наблюдения. Как и ожидалось, различия по частоте МАСЕ между группами А и Б (в основном за счет летальности) были уже с первых суток от момента госпитализации в клинику за счет пациентов с очень высоким и высоким риском при расчетах по шкале GRACE. На фоне обязательной стандартной медикаментозной терапии рецидивы стенокардии (III ФК и III ФК и покоя) наблюдали чаще в группе Б, хотя и в группе А рецидив стенокардии был выявлен у 2 пациентов, стентированных ранее urgently, которым были имплантированы стенты без лекарственного покрытия. Это потребовало повторного выполнения диагностической КВГ и имплантации DES. Малочисленную группу пациентов, которым было рекомендовано и выполнено АКШ в urgente порядке, отдельно не рассматривали. Эти больные имели исходно тяжелое многососудистое поражение КА, и выполнение им КС было не показано. В целом, КС у пациентов, перенесших NSTEMI, позитивно повлияло на

кумулятивную выживаемость без МАСЕ в течение 48 мес наблюдения.

Изучена кумулятивная выживаемость без МАСЕ пациентов, перенесших NSTEMI и госпитализированных в плановом порядке – в разные сроки от момента возникновения симптомов заболевания (от 4 до 180 суток). В группу А вошли пациенты, обследованные и прошедшие лечение в плановом порядке, которым была выполнена реваскуляризация миокарда ( $n=53$ ). В группу Б (группу контроля) – пациенты, которым реваскуляризация миокарда не выполнялась ( $n=20$ ). Установлено, что кумулятивная выживаемость в группе А была статистически значимо выше ( $p<0,0036$ ), чем в группе Б (*рис. 5*). Как и в группе urgente пациентов, различия в кумулятивной выживаемости наблюдали уже с первых суток после проведения реваскуляризации миокарда и на протяжении 48 мес. Различия в группах А и Б по частоте МАСЕ на фоне обязательной стандартной медикаментозной терапии, включающей двойную антитромбоцитарную терапию, прослеживались в течение всего периода наблюдения, в основном за счет повторных эпизодов ОКС, завершившихся нестабильной стенокардией, и рецидивов стенокардии напряжения III ФК, а также возникновения стенокардии III ФК и покоя. В группе А подобные осложнения течения ИБС наблюдались реже и в основном у пациентов, исходно страдаю-

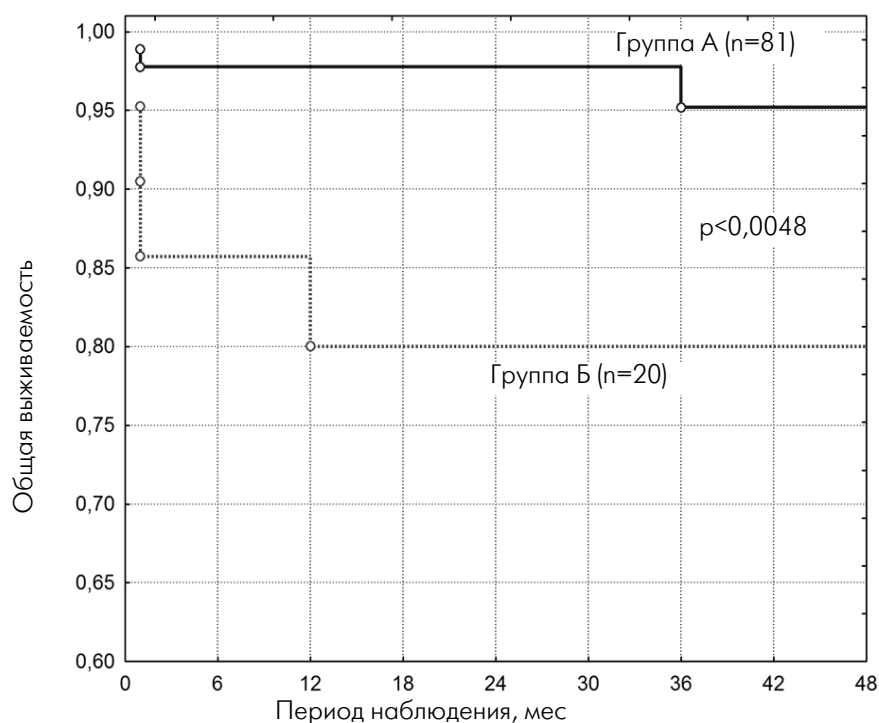


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов с NSTEMI после реваскуляризации и в группе контроля (метод Каплана – Мейера). Для оценки различий между группами использовали тест Гехана – Вилкоксона.

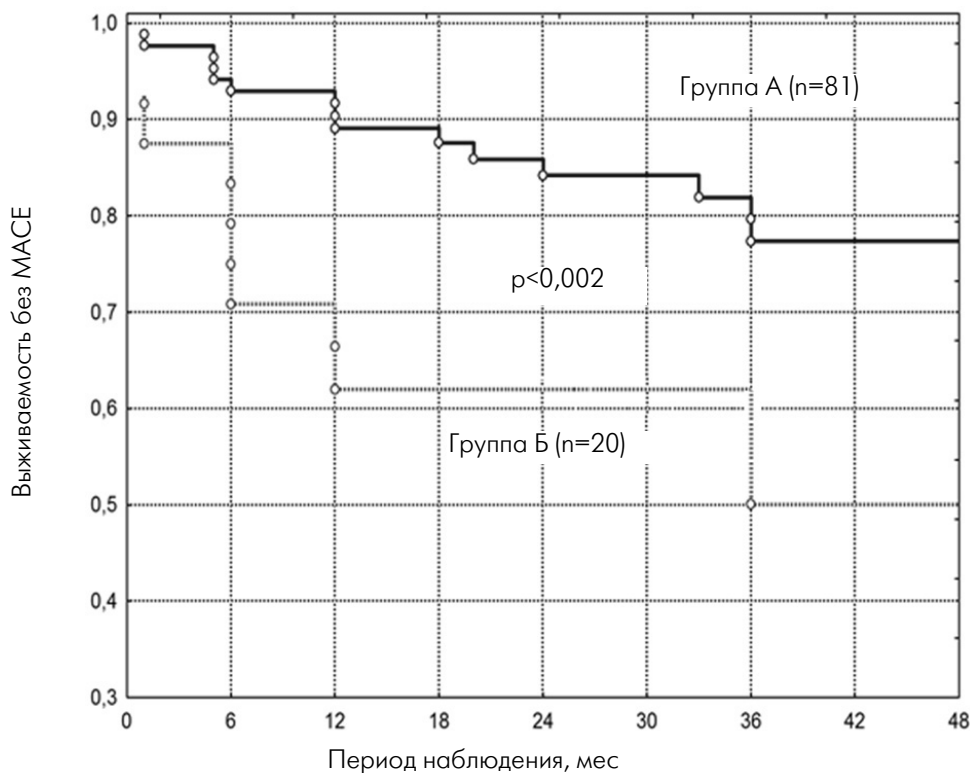


Рис. 4. Вживаемость без МАСЕ пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших ургентно и в плановом порядке, после реваскуляризации и в группе контроля (метод Каплана – Мейера). Для оценки различий между группами использовали тест Гехана – Вилкоксона.

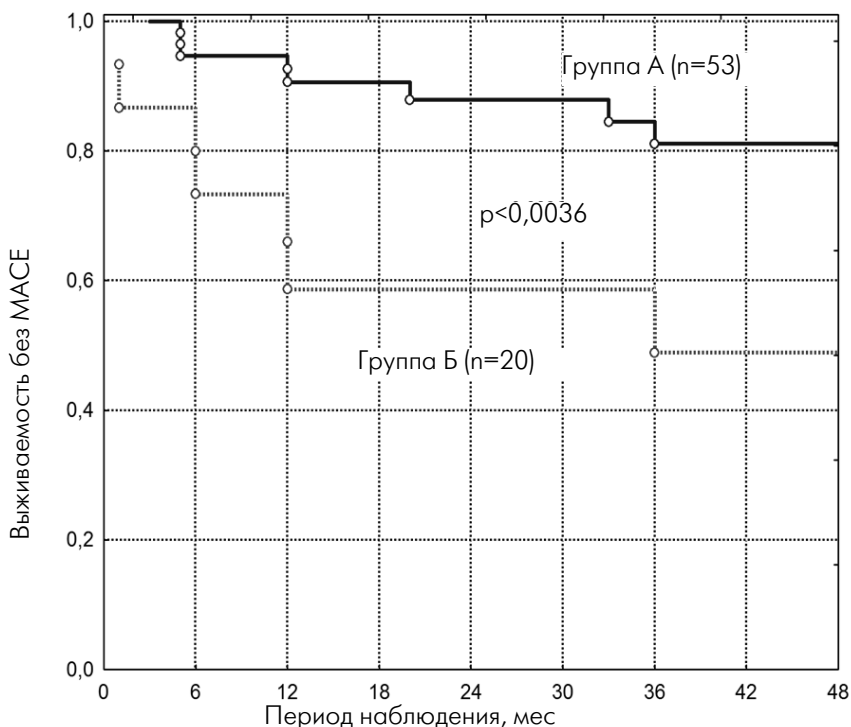


Рис. 5. Вживаемость без МАСЕ пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, поступивших в плановом порядке, после реваскуляризации и в группе контроля (метод Каплана – Мейера). Для оценки различий между группами использовали тест Гехана – Вилкоксона.

щих СД или впервые выявленным нарушением углеводного обмена и, соответственно, имеющих более агрессивное течение коронарного атеросклероза. В таких случаях повторно выполняли диагностическую КВГ, при которой были выявлены стенозы *de novo*, либо ранее имеющиеся пограничные стенозы вновь обследованы и расценены как гемодинамически значимые, что потребовало выполнения КС с установкой DES. Статистически значимых различий по другим конечным точкам, таким как повторный нефатальный ИМ и ОНМК, не отмечали.

Рассматривая данные, связанные с изменением сегментарной сократимости миокарда у пациентов с NSTEMI (n=81, ургентных и плановых) до проведения КС (рис. 6), мы обнаружили, что 82,4 % обследованных больных не имели нарушений сегментарной сократимости. У 16,5 % пациентов наблюдалась гипокинезия сегментов миокарда, которые кровоснабжались из бассейна инфарктобусловившей КА. Это связано с наличием очага ишемии в той области миокарда, кровоснабжение которой резко снизилось или временно прекратилось. 1,1 % больных имели акинезию и/или дискинезию. В течение периода наблюдения после коронарной реваскуляризации пациентам проводили контрольные эхокардиографические исследования. На 10 % увеличилось количество пациентов, не имеющих нарушений сегментарной сократимости (до 92,4 %). Восстановление региональной сократительной функции миокарда связано с отсутствием необратимого повреждения миокарда и восстановлением нормального коронарного кровотока. У 6,8 % пациентов обнаружены гипокинезы, что, вероятно, связано с гибернацией миокарда и стойким снижением как сегментарной

сократимости, так и функции ЛЖ сердца. Процент необратимо поврежденных сегментов миокарда, связанных с некрозом, практически не изменился. Показатели эхокардиографического исследования представлены в табл. 3.

**Дисгликемия.** Результаты исследования показывают существенную зависимость течения коронарного атеросклероза от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена. В нашем исследовании мы использовали более детальное разделение пациентов по степени дисгликемии: нормальный углеводный обмен, нарушенная толерантность к глюкозе и СД. На диаграмме (рис. 7) показано, что у пациентов с нарушением углеводного обмена чаще возникает многососудистое поражение КА, чем у больных с нормальным углеводным обменом. При этом у последних чаще выявляют изолированное поражение ПМЖВ ЛКА, в то время как у пациентов с нарушением углеводного обмена, как правило, поражение ПМЖВ сопровождается наличием стенозов и в других сосудах, то есть в ПКА и ОВ ЛКА. По данным нашего исследования, частота поражения основного ствола ЛКА была одинаковой у пациентов с СД и пациентов с нормальным углеводным обменом (см. рис. 7).

Однако анализ данных относительно количества гемодинамически значимых поражений КА на одного пациента показал неожиданные результаты. Общее количество поражений КА у больных с дисгликемией (состояние, когда показатели глюкозы крови при поступлении выше нормы с последующей нормализацией в период госпитализации) и СД статистически значимо выше, чем у больных с нормальным углеводным обменом (рис. 8). Так, общее количество стенозов КА на

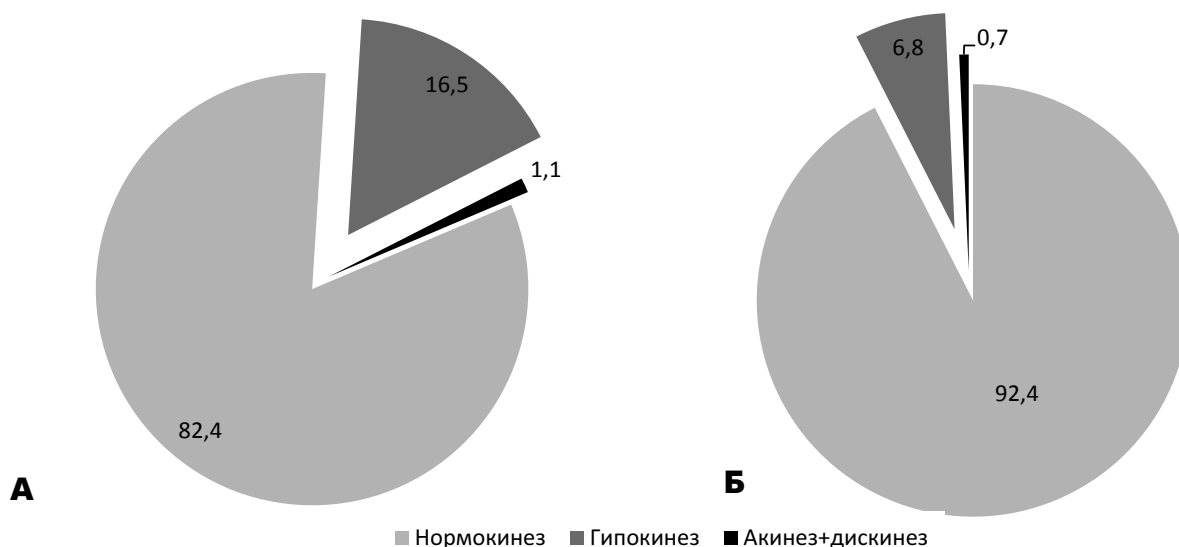


Рис. 6. Результаты анализа изменений в сократительной способности миокарда у пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST: А – до проведения коронарного стентирования; Б – после проведения коронарного стентирования.



Таблиця 3

**Изменения основных показателей функции и объемов левого желудочка до и после реваскуляризации у пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, M±SD**

Показатель	Группа 1 (n=81)	Группа 2 (n=44)	Группа 3 (n=12)	Группа 4 (n=25)
КДО, мм <sup>3</sup>				
До реваскуляризации	112,1±23,9	107,4±19,9	134,4±38,4	116,1±19,9
После реваскуляризации	108,4±23,9	104,5±17,8	142,5±45,7	106,5±19,8
КСО, мм <sup>3</sup>				
До реваскуляризации	49,6±16,9	45,9±11,1	74,3±33,4	49,9±13,6
После реваскуляризации	46,4±18,9**	42,6±12,4	78,8±40,0	45,4±15,6**
Индекс КДО				
До реваскуляризации	60,1±14,2	60,8±15,6	74,6±20,5	60,3±13,9
После реваскуляризации	57,8±16,3*	59,5±17,0	79,8±25,0	55,7±14,6**
Индекс КСО				
До реваскуляризации	27,5±11,1	27,9±12,5	42,9±17,4	26,9±11,2
После реваскуляризации	25,6±13,2	26,8±14,9	45,6±21,2	24,8±12,3*
ФВ, %				
До реваскуляризации	56,2±6,1	57,5±4,9	51,3±10,0	55,6±5,8
После реваскуляризации	58,9±7,0***	60,8±5,3***	49,3±12,6	58,9±6,8*

Группа 1 – все процедуры реваскуляризации (КС – 69 пациентов, АКШ – 12 пациентов); группа 2 – плановое стентирование; группа 3 – АКШ; группа 4 – ургентное стентирование. КДО – конечнодиастолический объем; КСО – конечносистолический объем. Различия показателей статистически значимы по сравнению с таковыми в соответствующей группе до реваскуляризации: \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001.

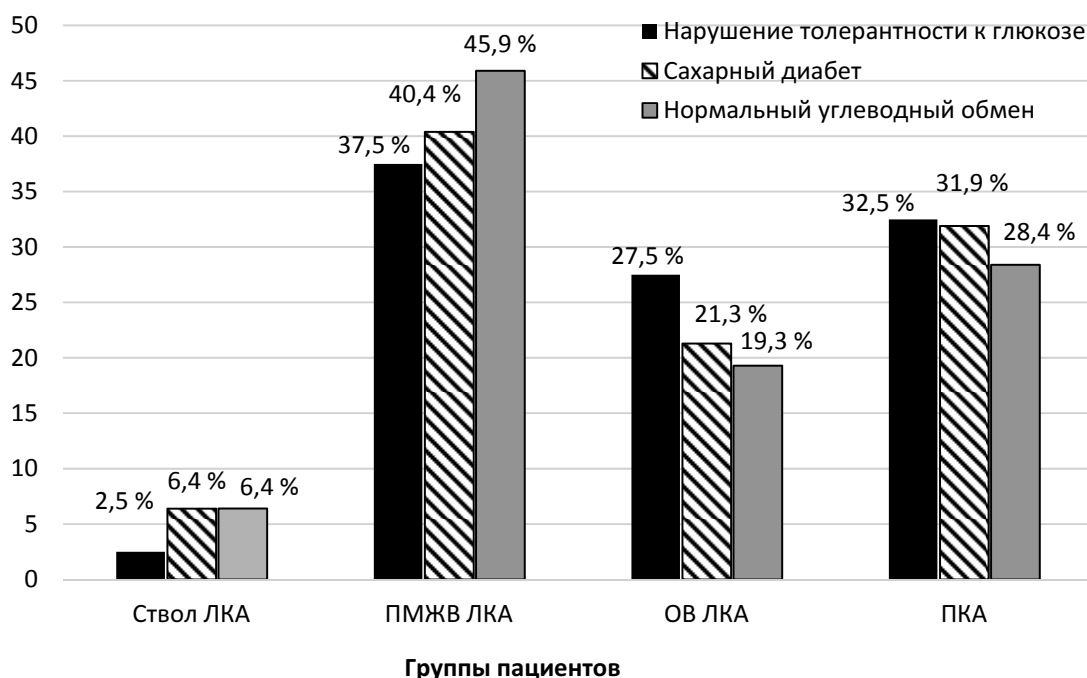


Рис. 7. Степень и распространенность ангиографических признаков коронарного атеросклероза у пациентов с различной степенью гликемии.

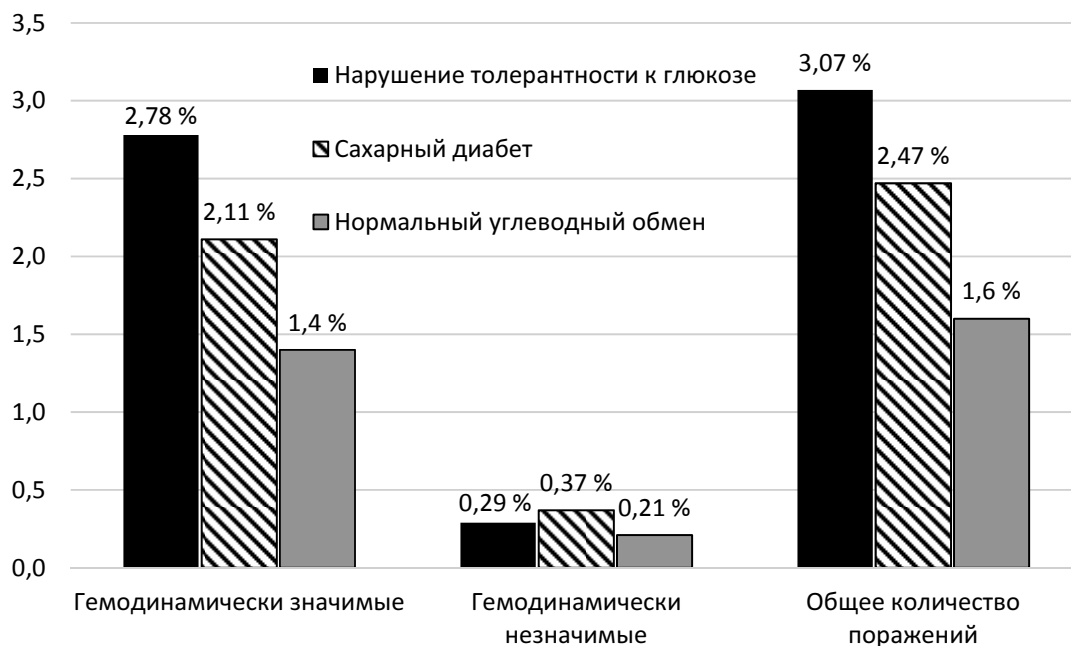


Рис. 8. Степень и распространенность атеросклероза коронарных артерий у пациентов с различной степенью гликемии.

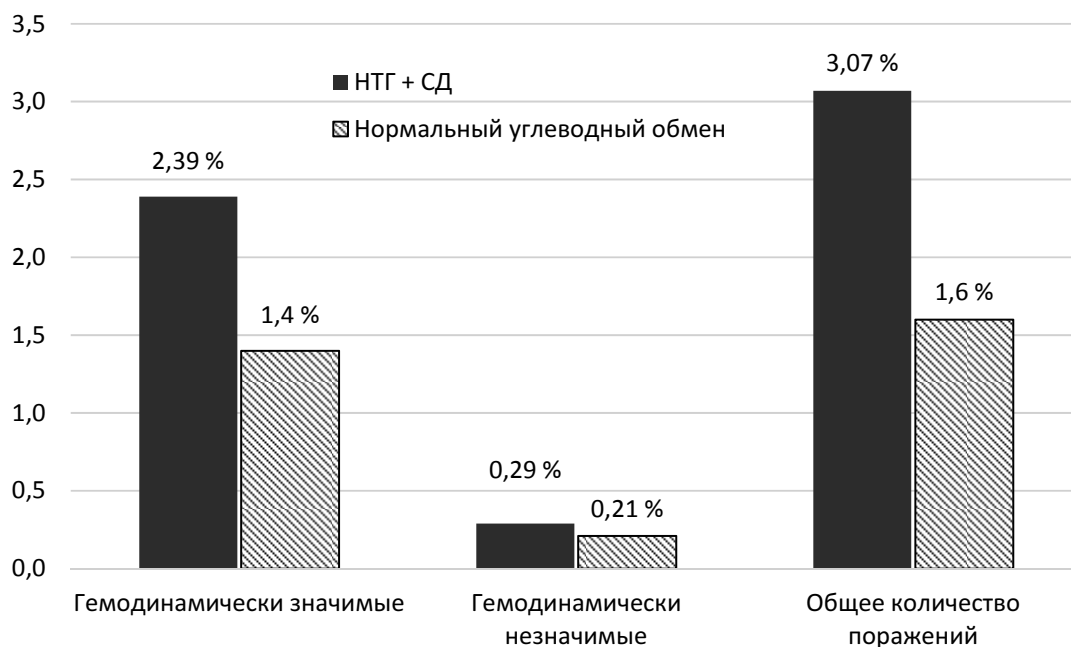


Рис. 9. Степень и распространенность атеросклероза коронарных артерий у пациентов с различной степенью гликемии (пациенты с нарушением толерантности к глюкозе и сахарным диабетом объединены в одну группу – НТГ + СД).

одного больного с дисгликемией (нарушенной толерантностью к глюкозе) составляет 3,07, у пациентов с СД – 2,47, в то время как для больных с нормальной гликемией этот показатель составляет лишь 1,6.

Обращая внимание на гемодинамическую значимость стенозов КА, необходимо отметить, что гемодинамически значимые стенозы преобладают у больных с дисгликемией. Этот показатель в пересчете на каждого пациента превышает даже количество гемодинамически значимых поражений у

пациентів с СД, при этом процент гемодинамічно незначимих стенозов практично однаков во всех трьох групах. Это хорошо видно на *рис. 9*, на котором больные с СД и дисглікемією об'єднані в одну групу.

Таким образом, даже изредка встречаемые показатели гиперглікемії у пациентов с ИБС требуют пристального внимания, поскольку могут быть предиктором наличия большего количества гемодинамічно значимых поражений у пациентов с NSTEMI. Вероятно, этот факт объясняется недостаточно внимательным обследованием пациентов с дисглікемією, что в результате обуславливает низкий уровень диагностики СД и последующей адекватной терапии указанного состояния. А сам стресс, который пациент испытывает при наличии болевого синдрома, интенсивной терапии при ургентной госпитализации в стационар (то есть естественный синтез контринсулярных гормонов) является как бы условным тестом на толерантность к глюкозе и если пациент его «не проходит», то существует высокая вероятность, что толерантность к глюкозе у этого пациента нарушена. Подобные «недиагностированные» пациенты могут иметь более серьезные последствия, чем пациенты с диагностированным СД (даже с исходно более глубокими изменениями), так как больные с установленным диагнозом СД получают специфическое лечение и придерживаются диеты, а пациенты, у которых диагноз СД не установлен, этих мер не принимают.

## ВЫВОДЫ

1. Общая выживаемость пациентов с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, госпитализированных в разные сроки от начала симптомов заболевания, была статистически значимо выше у больных, которым выполнялось коронарное стентирование, по сравнению с группой контроля, в которой реваскуляризации не проводили ( $p < 0,0048$ ). Пациенты после коронарного стентирования лучше переносили физическую нагрузку, у них реже возникали рецидивы стенокардии напряжения и инфаркт миокарда по сравнению с группой контроля. За 48 мес наблюдения общая выживаемость стентированных больных составила 95 %, а в группе контроля – 80 %.

2. Кумулятивная выживаемость без МАСЕ среди ургентных и плановых больных в течение 48 мес наблюдения была статистически значимо выше у пациентов, которым проводилось коронарное стентирование, и составила 78 % по сравнению с 50 % в группе контроля ( $p = 0,002$ ). Различия по частоте МАСЕ между группой коронарного стентирования и группой контроля (в основном за счет летальности)

были уже с первых суток от момента госпитализации в клинику за счет пациентов с очень высоким и высоким риском, определенным по шкале GRACE.

3. Кумулятивная выживаемость без МАСЕ у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда без стойкой элевации сегмента ST в сроки от 4 до 180 суток до госпитализации, которым было проведено коронарное стентирование в плановом порядке, была статистически значимо выше, чем в группе контроля ( $p < 0,0036$ ). Различия в кумулятивной выживаемости на протяжении 48 мес наблюдения составили в группе стентирования 81 %, а в контрольной группе – 50 %. Различия в группах по частоте МАСЕ наблюдались в основном за счет повторных клинических проявлений острого коронарного синдрома, завершившихся нестабильной стенокардией, и рецидивов стенокардии напряжения III функционального класса, а также возникновения стенокардии III функционального класса и покоя. В группе стентированных пациентов подобные осложнения наблюдались статистически значимо реже и в основном у тех больных, которые исходно имели сахарный диабет или впервые выявленное нарушение углеводного обмена. Статистически значимых различий по другим конечным точкам, таким как повторный нефатальный инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, не отмечалось.

4. Через 48 мес наблюдения после коронарного стентирования на 10 % увеличилось количество пациентов, не имеющих нарушений сегментарной сократимости (с 82,4 до 92,4 %). У 6,8 % пациентов сохранялись зоны сегментарной гипокинезии, это на 10 % меньше по сравнению с исходным количеством гипокинетичных сегментов миокарда. Доля необратимо поврежденных сегментов миокарда, связанных с некрозом, практически не изменилась (1,1 % исходно и 0,7 % через 48 мес наблюдения).

5. Ургентные и плановые пациенты с инфарктом миокарда без элевации сегмента ST, у которых была впервые выявлена дисглікемія, чаще имели тяжелое многососудистое поражение коронарных артерий, по сравнению с больными с нормальным углеводным обменом. Общее количество поражений коронарных артерий у них было статистически значимо выше, чем у больных с нормальным углеводным обменом, как в группе гемодинамически значимых, так и в группе гемодинамически незначимых стенозов. Результаты исследования показывают существенную зависимость течения коронарного атеросклероза от наличия у пациентов нарушений углеводного обмена. Таким образом, выявление нарушений углеводного обмена на ранних стадиях заболевания имеет большое значение для своевременного назначения и проведения адекватного лечения, а также снижения риска рецидивов ишемической болезни сердца.

*Конфликта інтересов нет.*

*Участие авторов: обзор литературы, написание проекта статьи – М.С.; редактирование текста, обсуждение и подготовка выводов статьи – Ю.С., проведение перкутанных вмешательств в основной группе пациентов – М.С., Ю.С.; сбор материала, систематизация материала в электронных таблицах, проведение неинвазивных обследований и коронарография большей части пациентов, подготовка списка литературы – Ю.К.*

**Литература**

- Bavry A.A., Kumbhani D.J., Rassi A.N. et al. Benefit of early invasive therapy in acute coronary syndromes: A meta-analysis of contemporary randomized clinical trials // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2006.– Vol. 48.– P. 1319–1325. doi: 10.1055/s-2007-966648 10.1016/j.jacc.2006.06.050.
- Cannon C.P., Weintraub W.S., Demopoulos L.A. et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)–Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban // New Engl. J. Med.– 2001.– Vol. 344.– P. 1879–1887. doi: 10.1056/nejm200106213442501.
- Chang M., Lee C.W., Ahn J.M. et al. Comparison of outcome of coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stent implantation for non-ST-elevation acute coronary syndrome // Am. J. Cardiol.– 2017.– Vol. 120.– P. 380–386. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.04.038.
- Cheruvu P.K., Finn A.V., Gardner C. et al. Frequency and distribution of thin-cap fibroatheroma and ruptured plaques in human coronary arteries: A pathologic study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 940–949. doi: 10.1016/j.jacc.2007.04.086.
- Farkouh M.E., Domanski M., Sleeper L.A. et al. FREEDOM Trial Investigators. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes // New Engl. J. Med.– 2012.– Vol. 367.– P. 2375–2384. doi: 10.1007/s11883-014-0426-0.
- Farooq V., Serruys P.W., Garcia-Garcia H.M. et al. The negative impact of incomplete angiographic revascularization on clinical outcomes and its association with total occlusions: The SYNTAX (Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery) trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 61.– P. 282–294. doi:10.1016/j.jacc.2012.10.017.
- Fox K.A., Clayton T.C., Damman et al. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome a meta-analysis of individual patient data // J. Am. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 55.– P. 2435–2445. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.007.
- Fukui T., Tabata M., Morita S. et al. Early and long-term outcomes of coronary artery bypass grafting in patients with acute coronary syndrome versus stable angina pectoris // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2013.– Vol. 145.– P. 1577–1583. doi: 10.1016/j.jtcvs.2012.05.043.
- Genereux P., Palmerini T., Caixeta A. et al. SYNTAX score reproducibility and variability between interventional cardiologists, core laboratory technicians, and quantitative coronary measurements // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2011.– Vol. 4.– P. 553–561. doi: 0.1161/circinterventions.111.961862.
- Goldstein J.A., Demetriou D., Grines C.L. et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2000.– Vol. 343.– P. 915–922. doi: 10.1056/nejm200009283431303.
- Hakeem A., Edupuganti M.M., Almomani A. et al. Long-term prognosis of deferred acute coronary syndrome lesions based on nonischemic fractional flow reserve // J. Am. Coll. Cardiol.– 2016.– Vol. 68.– P. 1181–1191. doi: 10.1016/j.jacc.2016.06.035.
- Jobs A., Mehta S.R., Montalescot G. et al. Optimal timing of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: A meta-analysis of randomised trials // Lancet.– 2017.– Vol. 390.– P. 737–746. doi: 10.1016/s0140-6736(17)31490-3.
- Kastrati A., Neumann F.J., Schulz S. et al. ISAR-REACT 4 Trial Investigators. Abciximab and heparin versus bivalirudin for non-ST-elevation myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 365.– P. 1980–1989. doi:10.1056/nejmoa1109596.
- Kato M., Dote K., Sasaki S. et al. Presentations of acute coronary syndrome related to coronary lesion morphologies as assessed by intravascular ultrasound and optical coherence tomography // Int. J. Cardiol.– 2013.– Vol. 165.– P. 506–511. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.09.032.
- Katritsis D.G., Siontis G.C., Kastrati et al. Optimal timing of coronary angiography and potential intervention in non-ST-elevation acute coronary syndromes // Eur. Heart J. 2011.– Vol. 32.– P. 32–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehq276.
- Kerensky R.A., Wade M., Deedwania P. et al. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory // J. Am. Coll. Cardiol.– 2002.– Vol. 39.– P. 1456–1463. doi:10.1016/s1062-1458(02)00761-4.
- Layland J., Oldroyd K.G., Curzen N. et al. FAMOUS-NSTEMI Investigators. Fractional flow reserve vs. angiography in guiding management to optimize outcomes in non-ST-segment elevation myocardial infarction: The British Heart Foundation FAMOUS-NSTEMI randomized trial // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 100–111. doi:10.1093/eurheartj/ehu338.
- Lindholm D., Varenhorst C., Cannon C.P. et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: Results from the PLATO trial // Eur. Heart J.– 2014.– Vol. 35.– P. 2083–2093. doi: 10.1093/eurheartj/ehu160.
- Malm C.J., Hansson E.C., Akesson J. et al. Preoperative platelet function predicts perioperative bleeding complications in ticagrelor-treated cardiac surgery patients: A prospective observational study // Br. J. Anaesth.– 2016.– Vol. 117.– P. 309–315. doi: 10.1093/bja/aew189.
- Mehta S.R., Granger C.B., Boden et al. TIMACS Investigators.

- Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.*– 2009.– Vol. 360.– P. 2165–2175. doi: 10.1056/nejmoa0807986.
21. Montalescot G., Bolognese L., Dudek D. et al. ACCOAST Investigators. Pretreatment with prasugrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 369.– P. 999–1010. doi: 10.1056/nejmoa1308075.
  22. Motreff P., Malcles G., Combaret N. et al. How and when to suspect spontaneous coronary artery dissection: Novel insights from a single-centre series on prevalence and angiographic appearance // *Euro Intervention.*– 2017.– Vol. 12.– P. e2236–e2243. doi: 10.4244/eij-d-16-00187.
  23. Navarese E.P., Gurbel P.A., Andreotti F. et al. Optimal timing of coronary invasive strategy in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2013.– Vol. 158.– P. 261–270. doi: 10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00006.
  24. Palmerini T., Genereux P., Caixeta et al. Prognostic value of the ESC/EACTS SYNTAX score in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention: Analysis from the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 57.– P. 2389–2397. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.032.
  25. Raber L., Kelbaek H., Ostojic M. et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: The COMFORTABLE AMI randomized trial // *JAMA.*– 2012.– Vol. 308.– P. 777–787. doi: 10.1001/jama.2012.12474.
  26. Ramanathan K., Abel J.G., Park J.E. et al. Surgical versus percutaneous coronary revascularization in patients with diabetes and acute coronary syndromes // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2017.– Vol. 70.– P. 2995–3006. doi: 10.1016/j.jacc.2017.10.029.
  27. Ranasinghe I., Alprandi-Costa B., Chow V. et al. Risk stratification in the setting of non-ST elevation acute coronary syndromes 1999-2007 // *Amer. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 617–624. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.04.005.
  28. Roffi M., Patrono C., Collet J.P. et al. Scientific Document ESC Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 267–315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
  29. Sabate M., Raber L., Heg D. et al. Comparison of newer-generation drug-eluting with bare-metal stents in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: A pooled analysis of the EXAMINATION (clinical Evaluation of the Xience-V stent in Acute Myocardial InfARction) and COMFORTABLE-AMI (Comparison of Biolimus Eluted From an Erodible Stent Coating With Bare Metal Stents in Acute STElevation Myocardial Infarction) trials // *JACC Cardiovasc. Interv.*– 2014.– Vol. 7.– P. 55–63. doi: 10.1016/j.jcin.2013.07.012.
  30. Shishehbor M.H., Venkatachalam S., Sun Z. et al. A direct comparison of early and late outcomes with three approaches to carotid revascularization and open heart surgery // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62.– P. 1948–1956. doi: 10.1016/j.jacc.2013.03.094.
  31. Tanaka A., Shimada K., Tearney G.J. et al. Conformational change in coronary artery structure assessed by optical coherence tomography in patients with vasospastic angina // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2011.– Vol. 58.– P. 1608–1613. doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.046.
  32. Thiele H., Akin I., Sandri M. et al. PCI strategies in patients with acute myocardial infarction and cardiogenic shock // *New Engl. J. Med.*– 2017.– Vol. 377.– P. 2419–2432. doi: 10.1056/nejmc1802622.
  33. Thiele H., de Waha S., Zeymer U. et al. Effect of aspiration thrombectomy on microvascular obstruction in NSTEMI patients: The TATORT-NSTEMI trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 64.– P. 1117–1124. doi: 10.1016/j.jacc.2014.05.064.
  34. Thiele H., Rach J., Klein N. et al. LIPSIA-NSTEMI Trial Group. Optimal timing of invasive angiography in stable non-ST-elevation myocardial infarction: The Leipzig Immediate versus early and late Percutaneous coronary Intervention trial in NSTEMI (LIPSIA-NSTEMI Trial) // *Eur. Heart J.*– 2012.– Vol. 33.– P. 2035–2043. doi: 10.1093/eurheartj/ehr418.
  35. Tricoci P., Huang Z., Held C. et al. Thrombin-receptor antagonist vorapaxar in acute coronary syndromes // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 366.– P. 20–33. doi: 10.1056/nejmoa1109719.
  36. Urban P., Meredith I.T., Abizaid A. et al. Polymer-free drug-coated coronary stents in patients at high bleeding risk // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 373.– P. 2038–2047. doi: 10.1056/nejmoa1503943.
  37. Valgimigli M., Gagnor A., Calabro P. et al. MATRIX Investigators. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: A randomised multicentre trial // *Lancet.*– 2015.– Vol. 385.– P. 2465–2476. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00292-6.
  38. Valgimigli M., Tebaldi M., Borghesi et al. Two-year outcomes after first- or second-generation drug-eluting or bare-metal stent implantation in all-comer patients undergoing percutaneous coronary intervention: A pre-specified analysis from the PRODIGY study (PROlonging Dual Antiplatelet Treatment After Grading stent-induced Intimal hyperplasia study) // *JACC Cardiovasc. Interv.*– 2014.– Vol. 7.– P. 20–28. doi: 10.1016/j.jcin.2013.09.008.
  39. Van Belle E., Baptista S.B., Raposo L. et al. PRIMER-FFR Study Group. Impact of Routine Fractional Flow Reserve on Management Decision and 1-Year Clinical Outcome of Patients With Acute Coronary Syndromes: PRIMEFFR (Insights From the POST-IT [Portuguese Study on the Evaluation of FFR-Guided Treatment of Coronary Disease] and R3F [French FFR Registry] Integrated Multicenter Registries – Implementation of FFR [Fractional Flow Reserve] in Routine Practice) // *Circ. Cardiovasc. Interv.*– 2017.– Vol. 10.– P. e004296. doi: 10.1161/circinterventions.116.004296.
  40. Wallentin L., Lagerqvist B., Husted et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease // *Lancet.*– 2000.– Vol. 3.– P. 9–16. doi: 10.1016/s0140-6736(00)02427-2.
  41. Windecker S., Stortecky S., Stefanini G.G. et al. Revascularisation versus medical treatment in patients with stable coronary artery disease: Network meta-analysis // *BMJ.*– 2014.– Vol. 348.– P. g3859. doi: 10.1136/bmj.g4605.

## Особливості перкутанного лікування пацієнтів з інфарктом міокарда без підйому сегмента ST, госпіталізованих у різні терміни від початку захворювання

М.Ю. Соколов, Ю.М. Соколов, Ю.В. Кашуба

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

**Мета роботи** – оцінити вплив коронарної ревазуляризації (коронарного стентування, КС) на виживаність пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда без підйому сегмента ST (non-ST-segment elevation myocardial infarction, NSTEMI), при виконанні втручання в різні терміни від початку захворювання.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 101 пацієнта з NSTEMI. Ургентно (від 0 до 72 год від моменту розвитку захворювання) обстежено 29 хворих. Решта 72 пацієнти були госпіталізовані планово, а діагноз NSTEMI був встановлений їм у період від 4 до 180 днів до моменту проведення коронарорентрикулографії або КС.

**Результати та обговорення.** Пацієнти після КС краще переносили фізичне навантаження, у них рідше виникали рецидиви стенокардії напруження та інфаркт міокарда порівняно з групою контролю, в якій ревазуляризацію не проводили. Загальна виживаність пацієнтів з NSTEMI за період спостереження 48 міс була статистично значуще ( $p < 0,0048$ ) вищою у хворих, у яких виконували КС, ніж у групі контролю: відповідно 95 і 80 %. Кумулятивна виживаність без MACE в ургентних і планових хворих протягом 48 міс спостереження була статистично значуще ( $p = 0,002$ ) вищою в пацієнтів, яким проводили КС: 78 % порівняно з 50 % у групі контролю. Також кумулятивна виживаність без MACE протягом 48 міс у пацієнтів, які перенесли NSTEMI в терміни від 4 до 180 днів до госпіталізації і яким було проведено КС планово, була статистично значуще вищою, ніж у групі контролю ( $p < 0,0036$ ): відповідно 81 і 50 %. У пацієнтів після перкутанних втручань статистично значуще поліпшувалася функція лівого шлуночка, і через 48 міс спостереження кількість хворих без порушень сегментарної скоротливості збільшилася з 82,4 до 92,4 %. Пацієнти з NSTEMI, у яких була вперше виявлена дисглікемія (без діагностованого цукрового діабету), частіше мали тяжке багатосудинне ураження коронарних артерій порівняно з хворими з нормальним вуглеводним обміном.

**Висновки.** Проведення КС у пацієнтів, які перенесли NSTEMI, у різні терміни від початку захворювання, статистично значуще підвищувало як загальну, так і кумулятивну виживаність хворих. При цьому відзначено позитивний вплив КС на кумулятивну виживаність без MACE не тільки в групі ургентних хворих, а й у пацієнтів, які перенесли NSTEMI у терміни від 4 до 180 днів до госпіталізації.

**Ключові слова:** коронарне стентування, гострий коронарний синдром без елевачії сегмента ST, дисглікемія, функція лівого шлуночка, виживаність.

## Features of percutaneous therapy in non-ST-segment elevation myocardial infarction patients who were admitted to hospital at different times since the onset of symptoms

М.Ю. Sokolov, Yu.M. Sokolov, Yu.V. Kashuba

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

**The aim** – to evaluate the effect of coronary revascularization (coronary stenting, CS) on the survival of non-ST-segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) patients during interventions at different times since the onset of the disease.

**Materials and methods.** The study involved 101 patients with NSTEMI. 29 patients were examined urgently (from 0 to 72 h since the onset of the disease). The remaining 72 patients were hospitalized as scheduled and NSTEMI diagnosis was made between 4 and 180 days before coronary ventriculography or CS.

**Results and discussion.** Patients after CS better tolerated physical activity, they less frequently experienced relapse of angina pectoris and myocardial infarction in comparison with the control group, in which revascularization was not performed. The overall survival of patients with NSTEMI over the 48-month observation period was statistically significantly ( $p < 0.0048$ ) higher in patients who underwent CS than in the control group: 95 % and 80 %, respectively. The cumulative survival without MACE of urgent and planned patients significantly ( $p = 0.002$ ) increased during 48 months of observation in patients who underwent CS and amounted to 78 % compared to 50 % in the control group. Also in the period from 4 to 180 days, the cumulative survival without MACE of NSTEMI patients who underwent SC in a planned manner was significantly higher compared with the control group ( $p < 0.0036$ ): 81 % and 50 %, respectively. In patients after percutaneous interventions, the function of the left ventricle significantly increased and after 48 months of follow-up, the number of patients without disturbances of segmental contractility increased from 82.4 % to 92.4 %. Patients with NSTEMI, who were first diagnosed with dysglycaemia (without diagnosed diabetes mellitus), were more likely to have severe multivessel coronary disease compared with patients who had normal carbohydrate metabolism.

**Conclusions.** Carrying out CS in NSTEMI patients at different times since the onset of the disease statistically significantly increased both overall and cumulative survival of patients. At the same time, the positive effect of CS on cumulative survival without MACE was noted not only in the group of urgent patients, but also in patients who underwent NSTEMI in the period from 4 to 180 days before hospitalization.

**Key words:** coronary stenting, acute coronary syndrome without ST segment elevation, dysglycaemia, left ventricular function, survival.

# Вплив ранньої ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на функцію ендотелію у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST

О.М. Пархоменко, А.О. Степура, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, Д.О. Білий

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

**Мета роботи** – оцінити вплив різних режимів ліпідознижувальної терапії на зміни функції ендотелію в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 135 пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з діагнозом ГІМ з елевацією сегмента ST у перші 12 год (у середньому  $(4,7 \pm 1,0)$  год) від появи симптомів захворювання. Методом конвертів пацієнтів розділили на 4 групи, яким відразу при госпіталізації і до проведення реваскуляризації – черезшкірного коронарного втручання – призначали ліпідознижувальну терапію. До 1-ї групи увійшло 26 осіб, яким призначали комбінацію аторвастатину в дозі 10 мг та езетимібу – 10 мг, до 2-ї – 24 пацієнти, що приймали аторвастатин у дозі 40 мг, до 3-ї – 43 хворих, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, до 4-ї – 42 пацієнти, яким призначили комбінацію аторвастатину в дозі 40 мг і езетимібу – 10 мг. Базисну терапію формували відповідно до чинних рекомендацій Європейського товариства кардіологів і національних протоколів діагностики. Групи не відрізнялися за основними клініко-анамнестичними характеристиками і методами лікування. Визначення реактивної гіперемії за допомогою проби з потокозалежною вазодилатацією (ПЗВД) проводили в 1-шу, на 10-ту та 90-ту добу від початку захворювання.

**Результати та обговорення.** Застосування високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії з використанням аторвастатину в дозі 80 мг (3-тя група) і аторвастатину в дозі 40 мг та езетимібу в дозі 10 мг (4-та група) мало більший ліпідознижувальний ефект порівняно із середньоінтенсивною терапією (1-ша та 2-га групи) у динаміці спостереження. У пацієнтів 3-ї групи реєстрували зменшення середнього рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) на 10-ту та 90-ту добу, а його зниження досягало значень, нижчих за рекомендовані, –  $(1,75 \pm 0,11)$  ммоль/л. У 4-й групі на 10-ту добу також реєстрували статистично значуще зниження ХСЛПНЩ, а до 90-ї доби він становив  $1,55$  ммоль/л. Середнього рівня ХСЛПНЩ, нижчого за цільовий, було досягнуто тільки в 3-й і 4-й групах. Нормалізацію функції ендотелію (приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД понад 10%) статистично значуще частіше реєстрували в пацієнтів, які досягли на 90-ту добу цільового рівня ХСЛПНЩ менше  $1,8$  ммоль/л.

**Висновки.** Для нормалізації функції ендотелію (приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД) при проведенні ліпідознижувальної терапії у хворих, які перенесли ГІМ, необхідно досягнення цільових значень ХСЛПНЩ до 90-ї доби захворювання, що можливо лише при проведенні високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії. Відсутність поліпшення функції ендотелію під час спостереження у сталої кількості хворих дозволяє припустити наявність додаткових, можливо генетичних, факторів, на які не впливають застосовані методи лікування.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, гострий інфаркт міокарда, ендотелій, ліпідознижувальна терапія, аторвастатин, езетиміб.

Ендотелій судин відіграє важливу роль у підтриманні судинного гомеостазу. У 1980 р. R.F. Furchgott і J.V. Zawadzki вперше продемонстрували роль ендотелію в регуляції артеріального судинного тонусу [13]. Порушення функції ендотелію в атеросклеротично змінених артеріях у відповідь на внутрішньокоронарне введення ацетилхоліну вперше виявили А. Selvini та співавтори у 1986 р. [8]. Ці дослідження стали основою нового розуміння атеросклерозу, який до цього розглядали виключно як морфологічне захворювання. Уперше було приділено увагу функціональним виявам атеросклерозу, таким як парадоксальна вазоконстрикція на введення вазодилатувальних речовин, в основі якої лежить глибоке порушення функції ендотелію. Пізніше були розроблені нові, менш інвазивні, методики для оцінки ступеня ендотеліальної дисфункції, в яких як сурогатний маркер функціонального стану ендотелію частіше використовували функцію артерій плеча та передпліччя [4, 7, 25].

На цей час розроблено багато методів оцінювання функції ендотелію. Кожен із них має свої переваги й недоліки. В їх основу покладено єдиний принцип – здорові артерії (коронарні або плечові) відповідають на реактивну гіперемію (потокозалежна вазодилатація, ПЗВД) або інтраартеріальне введення ендотеліозалежних вазодилатувальних речовин (ацетилхолін, брадикінін або серотонін) розширенням, що обумовлено вивільненням оксиду азоту та/або інших вазодилатувальних речовин з ендотеліальних клітин [9, 24]. Завдяки синтезу ендотеліозалежних факторів констрикції і релаксації контролюються тонус судинної стінки, тромбоутворення, клітинна проліферація і атерогенез [3, 13].

Уже досить добре вивчені особливості порушень вазорегуляторної функції ендотелію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, гіперхолестеринемією, курінням, цукровим діабетом [3, 15, 26, 29]. Ендотеліальна дисфункція (перша ланка в патофізіології кардіоренального континууму, в основі якого лежить ураження судин, що прогресує і яке посилюється дією факторів ризику) призводить до розвитку ниркової недостатності, а також до збільшення кількості серцево-судинних загострень після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ) [1, 8, 37].

Дисфункція ендотелію пов'язана з дефіцитом синтезу оксиду азоту – найважливішого чинника-регулятора судинного тонусу, від якого залежать структурні зміни судинної стінки. Ендотелій нормально функціонує, безперервно виробляючи оксид азоту. Це необхідно для підтримання нормального базального тонусу судин [3, 26, 31, 36]. В умовах патології подібна ендотеліозалежна вазодилатація знижена або взагалі відсутня. Утім реак-

ція на різні судинні проби обумовлена як функціональним статусом артерій, так і станом артерій резистивного типу на рівні мікроциркуляції [24].

Останнім часом проба з ПЗВД плечової артерії завдяки неінвазивності стала однією з найбільш використовуваних методик для визначення ендотеліальної функції [11]. Позитивними характеристиками цієї методики є її прогностична цінність, легкість використання в динаміці, низька вартість і відсутність додаткового ризику для пацієнта. Серед основних недоліків проби можна виділити необхідність ретельної підготовки пацієнта і залежність від оператора [8, 11, 18]. ПЗВД визначає здатність артерій відповідати вивільненням ендотеліального оксиду азоту при реактивній гіперемії (потокозалежне вивільнення) після 5-хвилинної оклюзії плечової артерії манжетною для вимірювання артеріального тиску. Цю пробу вперше використали *in vivo* D.S. Celermajer та співавтори [4]. Пізніше було показано, що зміни діаметра плечової артерії при проведенні проби з ПЗВД в основному реалізуються за рахунок NO-залежних механізмів, хоча також можуть брати участь інші фактори вазодилатації [21, 22, 23, 39].

**Мета роботи** – оцінити вплив різних режимів ліпідознижувальної терапії на зміни функції ендотелію в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 135 пацієнтів, госпіталізованих до відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України з діагнозом ГІМ з елевацією сегмента ST у перші 12 год (у середньому  $(4,7 \pm 1,0)$  год) від появи симптомів захворювання. Діагноз ГІМ встановлювали на підставі даних клінічних, електрокардіографічних і біохімічних обстежень відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України.

У дослідження не залучали пацієнтів з гострим інфекційними запальними захворюваннями, серцевою недостатністю ІБ–ІІІ стадій, інсультом, а також тяжкими супутніми захворюваннями (онкологічні захворювання, системні захворювання сполучної тканини, неконтрольований цукровий діабет, виражена ниркова, печінкова недостатність).

Хворі не отримували статини до розвитку ГІМ. Методом конвертів пацієнти були розділені на чотири групи. До 1-ї групи увійшло 26 осіб, яким призначали комбінацію аторвастатину в дозі



Таблиця 1

**Лікування хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST**

Показник	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
Фармакоінвазивна стратегія	4 (15,4 %)	4 (16,7 %)	7 (16,3 %)	6 (14,3 %)
Первинна ПТКА	22 (84,6 %)	20 (83,3 %)	36 (83,7 %)	36 (85,7 %)
Гепарини	26 (100 %)	24 (100 %)	43 (100 %)	42 (100 %)
Подвійна антитромбоцитарна терапія (ацетилсаліцилова кислота та клопідогрель)	26 (100 %)	24 (100 %)	43 (100 %)	42 (100 %)
Інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту / блокатори рецепторів ангіотензину	24 (92,3 %)	22 (91,6 %)	40 (93,0 %)	41 (97,6 %)
Блокатори мінералокортикоїдних рецепторів	11 (42,3 %)	11 (45,8 %)	19 (44,18 %)	22 (52,4 %)
Бета-адреноблокатори	26 (100 %)	23 (95,8 %)	42 (97,67 %)	41 (97,62 %)
Кверцетин (внутрішньовенна форма)	26 (100 %)	24 (100 %)	43 (100 %)	42 (100 %)

10 мг й езетимібу в дозі 10 мг, до 2-ї – 24 пацієнти, що приймали аторвастатин у дозі 40 мг, до 3-ї – 43 хворих, які отримували аторвастатин у дозі 80 мг, до 4-ї – 42 пацієнти, яким призначили комбінацію аторвастатину в дозі 40 мг і езетимібу – 10 мг.

Хворі отримували стандартне лікування згідно з чинними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування ГКС зі стійкою елевацією сегмента ST.

Обов'язковими умовами проведення ПЗВД у 1-шу добу були: клінічно стабільний стан пацієнта, відсутність ознак вираженої гострої серцевої недостатності (набряк легенів або кардіогенний шок) та інфузії нітропрепаратів в останні 3 год. Усі пацієнти, залучені в дослідження, на 10-ту та 90-ту добу не вживали їжу, напої, що містять алкоголь, кофеїн або поліфеноли, не курили протягом мінімум 6 год та не застосовували пероральні нітропрепарати упродовж щонайменше 24 год до дослідження.

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням таблиць Microsoft Excel 2010 і статистичних програм SPSS (версія 12, США). Статистичну значущість відмінностей визначали на основі t-критерію Стьюдента. Для порівняння показників відносних часток у групах використовували парний критерій Вілкоксона. Різницю показників при  $p < 0,05$  вважали статистично значущою. Результати представляли у вигляді  $M \pm m$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Дані щодо лікування пацієнтів, залучених у дослідження, наведено в *табл. 1*.

Загальна кількість реперфузійних методик у всіх групах статистично значуще не відрізнялася. Фармакоінвазивний підхід у лікуванні хворих, тобто застосування тромболітичної терапії, після якої проводили іннерваційне втручання, у всіх групах теж не відрізнявся. Усі пацієнти отримували гепаринотерапію. Подвійна антитромбоцитарна терапія в усіх чотирьох групах також не відрізнялася. Інгібітори ренін-альдостеронової системи приймали всі пацієнти всіх груп. У 1-й і 2-й групах хворі статистично значуще частіше отримували нітрогліцерин внутрішньовенно, ніж у 3-й та 4-й: у 1-й – 8 (30,7 %), 2-й – 13 (54,1 %), 3-й – 1 (2,33 %), 4-й – 1 (2,38 %). Бета-адреноблокатори одержували 100 % пацієнтів 1-ї групи, 95,8 % – 2-ї, 97,67 % – 3-ї, 97,62 % – 4-ї (хворим призначали бісопролол і карведилол), статистично значущих відмінностей за частотою призначення  $\beta$ -адреноблокаторів у групах не було.

Для визначення індексу маси тіла використовували антропометричні показники: хворим вимірювали зріст, масу тіла.

Клініко-анамнестичну характеристику досліджуваних хворих з ГІМ представлено в *табл. 2*.

Пацієнти 3-ї групи були молодшими порівняно з іншими, проте різниця не була статистично

Таблиця 2

**Клініко-анамнестична характеристика досліджуваних хворих**

Показник	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
Вік, роки	56,0±1,8	57,0±1,8	54,0±1,4	56,0±1,6
Чоловіки	21 (81 %)	21 (83,3 %)	37 (86 %)	35 (83 %)
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	27,67±0,51	28,61±0,72	28,53±0,71	28,53±0,62
Гіперхолестеринемія в анамнезі	3 (11,5 %)	2 (8,3 %)	4 (9,3 %)	4 (9,5 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	9 (34 %)	5 (21 %)	8 (18 %)	10 (23 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	1 (3,8 %)	2 (8,3 %)	5 (11,6 %)	2 (5 %)
ХСН в анамнезі	2 (7,69 %)	3 (12,5 %)	1 (2,33 %)	1 (2,38 %)
Артеріальна гіпертензія	18 (69,2 %)	15 (62,5 %)	29 (67 %)	28 (68 %)
Цукровий діабет	3 (12,5 %)	1 (5 %)	3 (7 %)	6 (14,2 %)
ПТКА в анамнезі	3 (11,54 %)	2 (7,41 %)	2 (4,65 %)	2 (4,76 %)
АКШ в анамнезі	0	0	1 (3,85 %)	0 (0 %)
Передня локалізація ГІМ	13 (50 %)	14 (58 %)	26 (61 %)	27 (64 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – у вигляді  $M \pm m$ . Статистично значущої різниці показників між групами не виявлено. ХСН – хронічна серцева недостатність; ПТКА – перкутанна транслюмінальна коронарна ангіопластика; АКШ – аортокоронарне шунтування.

значущою (див. табл. 2). Більшість пацієнтів в усіх групах були чоловічої статі. Індекс маси тіла в усіх групах у середньому не відрізнявся. Більше курців було в 4-й групі (59 %), у 3-й – 55,8 %, у 1-й і 2-й – по 50 %. Оцінюючи час від початку захворювання до госпіталізації, виявили, що він був меншим у пацієнтів 4-ї групи (в середньому 4,14 год), у хворих 2-ї групи становив 4,42 год, 3-ї – 4,78 год, 1-ї – 5,06 год.

До госпіталізації стабільну стенокардію напруження найчастіше спостерігали у хворих 1-ї групи (34 %), дещо рідше – в 4-й і 2-й (відповідно у 23 та 21 %), найрідше – в 3-й (18 %). Пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом було більше в 3-й (11,6 %) і 2-й (8,3 %) групах, значно менше – в 1-й і 4-й (відповідно 3,8 і 5 %). ХСН частіше реєстрували в 2-й групі (12,5 %), майже вдвічі рідше – в 1-й (7,69 %) і значно менше в 3-й і 4-й (відповідно 2,33 та 2,38 %). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі частіше реєстрували в 1-й групі (69,2 %). Пацієнтів із супутнім цукровим діабетом було більше в 4-й і 1-й групах (відповідно 14,2 і 12,5 %), у 2-й і 3-й – відповідно 5 і 7 %. Хворих, які раніше перенесли ПТКА, було більше в 1-й групі (11,54 %). Один пацієнт 3-ї групи в анамнезі переніс АКШ. Переважно передню локалізацію інфаркту міокарда спостерігали у 2-й, 3-й та 4-й групах (відповідно у 58; 61 та 64 % осіб), у 1-й – у 50 % (див. табл. 2).

За результатами дослідження в пацієнтів з ГІМ зі стійкою елевацією сегмента ST виявлено суттєве зниження приросту діаметра плечової артерії у відповідь на пробу з ПЗВД протягом 1-ї доби захворювання у всіх групах з подальшим збільшенням цього показника в динаміці спостереження. На 10-ту та 90-ту добу спостереження показники статистично значуще не відрізнялися між групами (табл. 3). Поліпшення стану ендотелію, можливо, було пов'язано з тим, що пацієнти приймали як холестеринознижувальну терапію, так і інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, здатні вплинути на обмін оксиду азоту [30], а також на зменшення рівня гострого стресу.

У динаміці госпітального періоду в пацієнтів 1-ї групи, які приймали комбінацію аторвастатину (10 мг) та езетимібу (10 мг), на 10-ту добу реєстрували статистично значуще збільшення ПЗВД (на 25,4 %).

У низці праць із вивчення ПЗВД у пацієнтів з ішемічною хворобою серця показано, що медіана приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД має прогностичне значення, тому приріст на 20 %, а також погіршення на 20 % були прийняті як граничний показник і в нашому дослідженні [16]. Поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД (зростання більш ніж на 20 % від початкового

Таблиця 3

**Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження ( $M \pm m$ )**

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
1-ша	6,7±1,4	6,8±1,4	6,6±1,5	7,1±1,6
10-та	8,4±1,9*	9,1±1,8*	8,5±1,7*	9,4±2,1*
90-та	9,7±1,8*	9,1±1,8*	8,8±2,1*	8,7±2,1*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у 1-шу добу ПІМ ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 4

**Динаміка приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження**

Динаміка ПЗВД	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
<b>10-та доба</b>				
Менше –20 %	10 (39 %)	9 (45 %)	8 (25 %)	12 (31 %)
Від –20 % до +20 %	7 (26 %)	1 (5 %)*	5 (16 %)	7 (18 %)
Понад +20 %	9 (35 %)	10 (50 %)	18 (59 %)*	19 (51 %)
<b>90-та доба</b>				
Менше –20 %	8 (38 %)	5 (38 %)	9 (32 %)	14 (38 %)
Від –20 % до +20 %	3 (14 %)	2 (16 %)	4 (14 %)	4 (12 %)
Понад +20 %	10 (48 %)	7 (50 %)	15 (54 %)	18 (50 %)

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-й групі ( $p < 0,05$ ).

рівня) спостерігали у 49 % випадків, відсутність змін (приріст у межах менше 20 % від початкового) – у 16 %. При спостереженні в постгоспітальний період на 90-ту добу зниження приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД зафіксовано у 36 % випадків, поліпшення – у 50 %, не виявлено змін – у 14 % (табл. 4).

При дослідженні приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у госпітальний період у 45 % пацієнтів 2-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг) спостерігали його зменшення, у 50 % – поліпшення, у 5 % – відсутність змін. На 90-ту добу поліпшення відзначалося у 50 % осіб, погіршення – у 38 %, відсутність динаміки – у 16 %.

У пацієнтів 3-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 80 мг) при проведенні проби з ПЗВД у госпітальний період у 59 % випадків відзначено поліпшення приросту діаметра плечової артерії, у 25 % – погіршення, у 16 % – відсутність змін. У

ранній постгоспітальний період поліпшення відзначали у 54 % осіб, погіршення – у 32 %, не виявлено змін – у 14 %.

У пацієнтів 4-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг та езетиміб у дозі 10 мг) у госпітальний період у 51 % хворого відзначено поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД, у 31 % – погіршення, у 18 % – відсутність динаміки. У постгоспітальний період на 90-ту добу поліпшення результатів проби зафіксовано в 50 % випадків, погіршення – у 38 %, відсутність динаміки – у 12 %. Статистично значущих відмінностей між групами в госпітальний період на 10-ту і 90-ту добу не виявлено. Поліпшення функції ендотелію на 10-ту і 90-ту добу зареєстровано не у всіх пацієнтів, але статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

При об'єднанні 1-ї і 2-ї груп (середньоінтенсивна ліпідознижувальна терапія, СЛТ) та 3-ї і 4-ї груп (високоінтенсивна ліпідознижувальна тера-

Таблиця 5

**Динаміка приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у госпітальний та постгоспітальний періоди спостереження залежно від інтенсивності ліпідознижувальної терапії**

Динаміка ПЗВД	10-та доба		90-та доба	
	СЛТ	ВЛТ	СЛТ	ВЛТ
Менше -20 %	19 (41 %)	20 (29 %)	7 (20 %)	23 (35 %)
Від -20 % до +20 %	8 (18 %)	15 (22 %)	7 (20 %)	8 (12 %)
Понад +20 %	19 (41 %)	37 (49 %)	21 (60 %)	33 (53 %)

Таблиця 6

**Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у динаміці спостереження залежно від досягнення цільових рівнів ХСЛПНЩ на 90-ту добу (M±m)**

ХСЛПНЩ на 90-ту добу	1-ша доба	10-та доба	90-та доба
> 1,8 ммоль/л	6,8±1,2	7,9±1,4	9,2±1,5*
≤ 1,8 ммоль/л	6,5±1,1	9,2±1,6*	10,6±1,7*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

пія, ВЛТ) виявлено, що в госпітальний період поліпшення приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД спостерігалось у 41 % випадків у групі СЛТ і у 53 % – у групі ВЛТ, а погіршення відбувалось у 41 % пацієнтів об'єднаної групи СЛТ і у 29 % – ВЛТ. Не виявлено динаміки результатів проби ПЗВД у 18 % пацієнтів групи СЛТ і у 22 % – групи ВЛТ (статистично значущих відмінностей не було).

У постгоспітальний період на 90-ту добу реєстрували поліпшення результатів проби з ПЗВД у 60 % пацієнтів групи СЛТ і у 52 % – групи ВЛТ, погіршення спостерігали у 20 % хворих групи СЛТ і у 35 % – групи ВЛТ. Відсутність змін на 90-ту добу спостереження реєстрували у 20 % пацієнтів групи СЛТ і у 12 % – групи ВЛТ. Статистично значущих відмінностей щодо результатів проби з ПЗВД між групами з різною інтенсивністю ліпідознижувальної терапії в госпітальний і постгоспітальний періоди не виявлено (табл. 5).

При вивченні приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД на різних етапах дослідження в кожній групі реєстрували його статистично значуще поліпшення в динаміці на 10-ту і 90-ту добу, але статистично значущої різниці між групами не виявлено. При дослідженні динаміки приросту статистично значущих відмінностей між групами також не зафіксовано. При порівнянні динаміки проби в об'єднаних групах СЛТ і ВЛТ статистично значущих відмінностей теж не виявлено.

Надалі аналізували динаміку приросту діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли рекомендованих рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), що, можливо, може відображати прихильність хворих до лікування, а також індивідуальну відповідь на ліпідознижувальну терапію.

При госпіталізації хворих у 1-шу добу ГІМ знижений приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД спостерігався і в групі осіб, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на 90-ту добу, і в групі з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л ((6,5±1,1) проти (6,8±1,2) %). Однак у пацієнтів, які досягли цільового значення ХСЛПНЩ на 90-ту добу, зафіксовано статистично значуще більший приріст діаметра плечової артерії в ранній госпітальний і постгоспітальний періоди.

Так, уже на 10-ту добу спостереження статистично значуще більший приріст реєстрували в осіб, які досягли рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на 90-ту добу ((9,2±1,6) проти (7,9±1,4) %; p<0,05). Статистично значуща різниця між групами зберігалася і на 90-ту добу: середній приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л, становив (10,6±1,7) % порівняно з (9,2±1,5) % у групі хворих, які не досягли цільового значення на 90-ту добу (p<0,05; табл. 6).

У осіб, які не досягли рекомендованих рівнів ХСЛПНЩ, відзначено збільшення показника ПЗВД усього лише на 16,2 % на 10-ту добу спосте-

Таблиця 7

**Динаміка рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності (M±m)**

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
1-ша	4,14±0,27	4,07±0,28	3,76±0,21	3,95±0,16
10-та	2,85±0,25*	2,8±0,24*	2,08±0,16*	2,09±0,14*
90-та	2,24±0,23*	2,12±0,17*	1,75±0,11*	1,55±0,09*

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в 1-шу добу (p<0,05).

Таблиця 8

**Частка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, які досягли рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності менше 1,8 ммоль/л під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності**

Доба	1-ша група (n=26)	2-га група (n=24)	3-тя група (n=43)	4-та група (n=42)
10-та	31,2 %	23,2 %	44,7 %	47,1 %
90-та	40 %	25 %	62 %	72 %

реження і на 35,3 % на 90-ту добу. Водночас у пацієнтів з рівнем ХСЛПНЩ, нижчим за рекомендоване значення, приріст діаметра плечової артерії на 10-ту добу ГІМ поліпшився на 40,9 % і був статистично значуще вищий порівняно з показником у осіб, які не досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ (p<0,05). На 90-ту добу спостереження приріст діаметра плечової артерії в пацієнтів, які досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ, поліпшився на 63,1 % і був статистично значуще вищий, ніж в осіб, які не досягли рекомендованого рівня ХСЛПНЩ (p<0,05).

У пацієнтів 1-ї групи, які приймали комбінацію аторвастатину (10 мг) та езетимібу (10 мг), середній рівень ХСЛПНЩ був нижчим від рекомендованого значення (< 1,8 ммоль/л) у 31,2 % осіб на 10-ту добу і у 45,9 % на 90-ту добу.

У хворих 2-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг) середній рівень ХСЛПНЩ знижувався більш інтенсивно, але, як і в 1-й групі, частка осіб, які досягли рекомендованого значення, була менше 50 %.

У пацієнтів 3-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 80 мг) спостерігалася статистично значуще зменшення середнього рівня ХСЛПНЩ на 10-ту і 90-ту добу, а його зниження часто досягало значень, нижчих за рекомендоване. До 90-ї доби зменшення середнього рівня ХСЛПНЩ досягало (1,75±0,11) ммоль/л. У пацієнтів 4-ї групи (які приймали аторвастатин у дозі 40 мг та езетимібу у дозі 10 мг) на 10-ту добу спостерігали статистично значуще зниження середнього рівня ХСЛПНЩ, а до 90-ї доби ГІМ він становив 1,55 ммоль/л. При

цьому середнього рівня ХСЛПНЩ, нижчого за цільове значення, було досягнуто тільки в 3-й і 4-й групах (табл. 7, 8).

Отримані результати свідчать, що терапія аторвастатином у низькій дозі (10 мг) у поєднанні з езетимібом у дозі 10 мг (1-ша група) протягом 90 днів спостереження після перенесеного ГІМ має таку ж ліпідознижувальну дію, як лікування аторвастатином у дозі 40 мг (2-га група). Це важливо при призначенні статинів у пацієнтів з недостатньою толерантністю до них або в осіб із хронічним гепатитом в анамнезі. Разом з тим досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу в цих групах відзначено в менш як 40 % випадків. Застосування ж більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії з використанням аторвастатину в дозі 80 мг (3-тя група) і аторвастатину в дозі 40 мг та езетимібу в дозі 10 мг (4-та група) зумовило більшу частоту досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ.

Частка осіб, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу, в 4-й групі була статистично значуще більшою (72 %), ніж у 1-й (40 %; p<0,05) і 2-й (25 %; p<0,05) групах. Частка пацієнтів, які досягли цільового значення ХСЛПНЩ, у 3-й групі (61 %) статистично значуще відрізнялася від такої у 2-й групі (25 %; p<0,01). При цьому 1-ша і 2-га група не відрізнялися за часткою хворих, які досягли цільових значень ХСЛПНЩ на 90-ту добу (відповідно 40 і 25 %; рисунок).

Приріст діаметра плечової артерії за результатами проби з ПЗВД у пацієнтів, які досягли цільового рівня ХСЛПНЩ ≤ 1,8 ммоль/л на

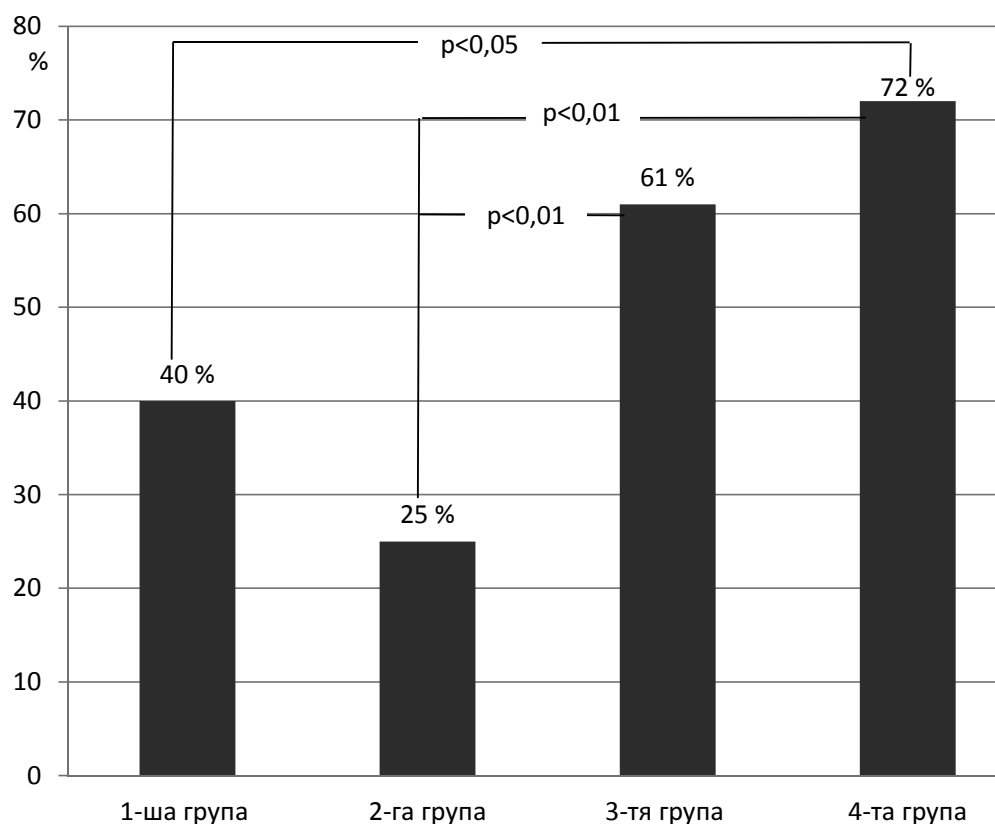


Рисунок. Частка пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST, які досягли рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності менше 1,8 ммоль/л під впливом ліпідознижувальної терапії різної інтенсивності на 90-ту добу.

Таблиця 9

Приріст діаметра плечової артерії (%) за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією в пацієнтів з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST у динаміці спостереження залежно від досягнення цільового рівня ХСЛПНЩ на 90-ту добу та зниження рівня ХСЛПНЩ на  $\geq 50\%$  від вихідного ( $M \pm m$ )

ХСЛПНЩ на 90-ту добу	1-ша доба	10-та доба	90-та доба
> 1,8 ммоль/л без зниження ХСЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного	6,9 $\pm$ 1,2	9,1 $\pm$ 2,1	9,7 $\pm$ 2,2
> 1,8 ммоль/л та зниження ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного	6,8 $\pm$ 1,0	8,2 $\pm$ 1,7*	8,6 $\pm$ 1,9*
$\leq 1,8$ ммоль/л або зниження ХСЛПНЩ $\geq 50\%$ від вихідного	6,1 $\pm$ 1,1	9,0 $\pm$ 1,8	9,5 $\pm$ 2,3
$\leq 1,8$ ммоль/л	6,5 $\pm$ 1,1	9,16 $\pm$ 1,6°	10,6 $\pm$ 1,7°

\* – різниця статистично значуща порівняно з відповідним показником у пацієнтів з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л без зниження ХСЛПНЩ на  $\geq 50\%$  від вихідного ( $p < 0,05$ ). ° – різниця статистично значуща порівняно з відповідним показником у пацієнтів з ХСЛПНЩ  $\leq 1,8$  ммоль/л або зниженням ХСЛПНЩ  $\geq 50\%$  від вихідного ( $p < 0,05$ ).

90-ту добу, статистично значуще відрізнявся від такого в осіб, які не досягли цільових значень. Разом з тим, приріст діаметра плечової артерії на 10-ту і 90-ту добу в пацієнтів з ХСЛПНЩ  $\leq 1,8$  ммоль/л або зниженням ХСЛПНЩ  $\geq 50\%$  від вихідного на 90-ту добу не відрізнявся від такого в осіб з ХСЛПНЩ > 1,8 ммоль/л без

зазначеного зниження (табл. 9). Це дозволяє припустити, що для характеристики ефективності ліпідознижувальної терапії після перенесеного ГІМ (за даними відновлення функції ендотелію) недостатньо зменшення ХСЛПНЩ на 50% і більше, а необхідно досягати цільових значень ХСЛПНЩ.

## ОБГОВОРЕННЯ

Нещодавно проведені масштабні клінічні випробування свідчать про те, що ендотеліальна функція не має значного прогностичного значення в когортних дослідженнях у здорових осіб і не є незалежним предиктором серцево-судинних подій у осіб із проміжним серцево-судинним ризиком [35]. Аналогічно результати дослідження Gutenberg Health Study показали, що неінвазивне визначення судинної функції навряд чи поліпшить прогностичну цінність шкали ризику Європейського товариства кардіологів [33]. Однак у пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних захворювань периферична ендотеліальна дисфункція значно корелює з розвитком серцево-судинних подій [27]. Систематичний огляд 15 когортних досліджень свідчить про значну кореляцію вимірювань ендотеліальної функції з діагностованим атеросклерозом коронарних судин у пацієнтів [14].

У нашому дослідженні продемонстровано позитивний вплив ліпідознижувальної терапії на функцію ендотелію при тривалому спостереженні у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST. Поліпшення функції ендотелію було зіставним у досліджуваних групах, як і в дослідженні BRAVER, а стратегія ліпідознижувальної терапії не мала переваг у відновленні функції ендотелію [10]. При цьому слід відзначити, що функція ендотелію є маркером різноманітних впливів, таких як прозапальні фактори, активність синтаз оксиду азоту, його біодоступність тощо, котрі залежать від конкретної клінічної ситуації. Стан ендотелію судин при застосуванні статинів і езетимібу у хворих на ІХС, які перенесли гострий інфаркт міокарда, може залежати від прихильності хворих до лікування після виписування зі стаціонару, індивідуальної варіабельності відповіді на прийом статинів і езетимібу, супутньої терапії. Так, приховати переваги інтенсивної ліпідознижувальної терапії на функцію ендотелію могли препарати, які призначалися разом зі статинами. Більшість наших хворих (понад 90 %) отримували інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, які також поліпшують функцію ендотелію, як і статини, мають непрямі антиоксидантні властивості та антизапальні ефекти, що приводять до поліпшення ендотеліальної функції [17, 34]. Крім того, 100 % обстежених хворих отримували в стаціонарі водорозчинну форму кверцетину, яка також впливає на активність системного запального процесу і поліпшує функцію ендотелію [2]. З огляду на властивість блокувальних P2Y<sub>12</sub>-рецепторів тромбоцитів та блокувальних мінералокортикоїдних рецепторів впливати на процеси запалення, не можна заперечити і значення такої терапії.

У сучасних рекомендаціях вказано на можливість додавання до терапії статинами езетимібу, який

напряму не впливає на метаболізм холестерину. У низці досліджень продемонстровано, що додавання езетимібу до статинів не тільки поліпшує гіполіпідемічний ефект, а й зменшує рівень окиснених форм ліпопротеїнів низької щільності та оксистеролів, зменшує дисфункцію ендотелію [37]. Такі додаткові ефекти езетимібу в поєднанні з дією статинів можуть привести до зменшення ризику виникнення серцево-судинних подій. Цей висновок підкріплений результатами дослідження IMPROVE-IT, який показав ефективність комбінації симвастатину та езетимібу порівняно з монотерапією симвастатином [6]. У нашому дослідженні такі властивості езетимібу дозволили поліпшити рівень холестерину при застосуванні в комбінації з ним менших доз аторвастатину, але не поліпшили функцію ендотелію.

Проведене нами дослідження має певні обмеження:

1. Ліпідознижувальну терапію призначали методом рандомізації, але не сліпим методом.
2. Супутня терапія з використанням водорозчинної форми кверцетину є стандартом лікування у клініці, що може впливати на результати дослідження функції ендотелію порівняно з іншими центрами.
3. Відсутність корекції результатів залежно від реальних, а не рекомендованих, доз статинів, які застосовувалися хворими після виписування зі стаціонару.
4. Невелика кількість обстежених хворих не дозволяє нівелювати потенційний ефект генетичних факторів на індивідуальну відповідь щодо впливу терапії статинами на стан ендотелію.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування у хворих із гострим інфарктом міокарда ранньої високоінтенсивної ліпідознижувальної терапії забезпечує поліпшення функції ендотелію в пацієнтів при тривалому спостереженні.
2. Незалежно від схеми призначеної ліпідознижувальної терапії у хворих із гострим інфарктом міокарда, подальше поліпшення функції ендотелію може бути орієнтоване на досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (менше 1,8 ммоль/л) до 90-ї доби спостереження, які забезпечують оптимальне відновлення функції ендотелію артеріальних судин.
3. Стійкий відсоток хворих із відсутністю після першої доби поліпшення функції ендотелію за результатами проби з потокозалежною вазодилатацією під час спостереження свідчить про наявність сталих, можливо генетичних, додаткових чинників, які регулюють функцію ендотелію і на які не впливають застосовані методи лікування.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Степура А.О. та ін. Клініко-прогностичне значення результатів проби з потік-залежною вазодилатацією у хворих із гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Медицина невідкладних станів.– 2014.– № 3 (58).– С. 35–44. doi: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\\_2014\\_3\\_8](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2014_3_8).
2. Лутай Я.М., Пархоменко О.М., Рижкова Н.О. та ін. Вплив терапії внутрішньовенним інгібітором 5-ліпоксигенази кверцетином на функцію ендотелію, вираженість системного запалення та прооксидантного стресу при гострому інфаркті міокарда з елевацією ST // Медицина невідкладних станів.– 2016.– № 1 (72).– С. 111–119. doi: [http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns\\_2016\\_1\\_19](http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2016_1_19).
3. Мойбенко О.О., Сагач В.Ф., Шаповал Л.М. та ін. Роль ендотелію та біологічно активних речовин ендотеліального походження в регуляції кровообігу і діяльності серця // Фізіол. журн.– 1997.– № 43 (1/2).– С. 3–18.
4. Anderson T.J., Gerhard M.D., Meredith I.T. et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis // Am. J. Cardiol.– 1995.– Vol. 75 (6).– P. 71B–74B. doi: [10.1016/0002-9149\(95\)80017-m](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80017-m).
5. Brunner H., Cockcroft J.R., Deanfield J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part II: Association with cardiovascular risk factors and diseases. A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // J. Hypertens.– 2005.– Vol. 23 (2).– P. 233–246. doi: [10.1097/00004872-200502000-00001](https://doi.org/10.1097/00004872-200502000-00001).
6. Cannon C.P., Blazing M.A., Giugliano R.P. et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // New Engl. J. Med.– 2015.– Vol. 372.– P. 2387–2397. doi: [10.1056/NEJMoa1410489](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1410489).
7. Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet.– 1992.– Vol. 340 (8828).– P. 1111–1115. doi: [10.1016/0140-6736\(92\)93147-f](https://doi.org/10.1016/0140-6736(92)93147-f).
8. Charakida M., Masi S., Luscher T.F. et al. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (23).– P. 2854–2861. doi: [10.1093/eurheartj/ehq340](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq340).
9. Díez-Delhoyo F., Gutiérrez-Ibañes E., Sanz-Ruiz R. Prevalence of microvascular and endothelial dysfunction in the nonculprit territory in patients with acute myocardial infarction // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2019.– Vol. 12 (2). doi: [10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257](https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.118.007257).
10. Dupuis J., Tardif J.-C., Rouleau J.-L. Intensity of lipid lowering with statins and brachial artery vascular endothelium reactivity after acute coronary syndromes (from the BRAVER Trial) // Am. J. Cardiol.– 2005.– Vol. 96 (9).– P. 1207–1213. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.06.057](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.057).
11. Flammer A.J., Luscher T.F. Human endothelial dysfunction: EDRFs // Pflugers Arch.– 2010.– Vol. 459 (6).– P. 1005–1013. doi: [10.1007/s00424-010-0822-4](https://doi.org/10.1007/s00424-010-0822-4).
12. Fonarow G.C., Wright R.S., Spencer F.A. et al. Effect of statin use within the first 24 hours of admission for acute myocardial infarction on early morbidity and mortality // Amer. J. Cardiol.– 2005.– Vol. 96 (5).– P. 611–616. doi: [10.1016/j.amjcard.2005.04.029](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.04.029).
13. Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // Nature.– 1980.– Vol. 288 (5789).– P. 373–376. doi: [10.1038/288373a0](https://doi.org/10.1038/288373a0).
14. Garcia M.M., Lima P.R., Correia L.C. Prognostic value of endothelial function in patients with atherosclerosis: systematic review // Arq. Bras. Cardiol.– 2012.– Vol. 99.– P. 857–865. doi: [10.1590/S0066-782X2012005000078](https://doi.org/10.1590/S0066-782X2012005000078).
15. Ghiadoni L., Taddei S., Virdis A. et al. Endothelial function and common carotid artery wall thickening in patients with essential hypertension // Hypertension.– 1998.– Vol. 32 (1).– P. 25–32. doi: [10.1161/01.hyp.32.1.25](https://doi.org/10.1161/01.hyp.32.1.25).
16. Gibbons G.H. Cardioprotective mechanisms of ACE inhibition. The angiotensin II-nitric oxide balance // Drugs.– 1997.– Vol. 54 (Suppl 5).– P. 1–11. doi: [10.2165/00003495-199700545-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-199700545-00003).
17. Gori T., Munzel T. Oxidative stress and endothelial dysfunction: therapeutic implications // Ann. Med.– 2011.– Vol. 43.– P. 259–272; doi: [10.3109/07853890.2010.543920](https://doi.org/10.3109/07853890.2010.543920).
18. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation // Hypertension.– 2010.– Vol. 55 (5).– P. 1075–1085. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.150821).
19. Harrison D.G., Armstrong M.L., Freiman P.C., Heistad D.D. Restoration of endothelium-dependent relaxation by dietary treatment of atherosclerosis // J. Clin. Invest.– 1987.– Vol. 80 (6).– P. 1808–1811. doi: [10.1172/JCI113276](https://doi.org/10.1172/JCI113276).
20. Heitzer T., Schlinzig T., Krohn K. et al. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease // Circulation.– 2001.– Vol. 104 (22).– P. 2673–2678. doi: [10.1161/hc4601.099485](https://doi.org/10.1161/hc4601.099485).
21. Joannides R., Haefeli W.E., Linder L. et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo // Circulation.– 1995.– Vol. 91 (5).– P. 1314–1319. doi: [10.1161/01.cir.91.5.1314](https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1314).
22. Joannides R., Richard V., Haefeli W.E. et al. Role of basal and stimulated release of nitric oxide in the regulation of radial artery caliber in humans // Hypertension.– 1995.– Vol. 26 (2).– P. 327–331. doi: [10.1161/01.hyp.26.2.327](https://doi.org/10.1161/01.hyp.26.2.327).
23. Lieberman E.H., Gerhard M.D., Uehata A. et al. Flow-induced vasodilation of the human brachial artery is impaired in patients < 40 years of age with coronary artery disease // Am. J. Cardiol.– 1996.– Vol. 78 (11).– P. 1210–1214. doi: [10.1016/s0002-9149\(96\)00597-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(96)00597-8).
24. Linder L., Kiowski W., Buhler F.R., Luscher T.F. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension // Circulation.– 1990.– Vol. 81 (6).– P. 1762–1767. doi: [10.1161/01.cir.81.6.1762](https://doi.org/10.1161/01.cir.81.6.1762).



25. Ludmer P.L., Selwyn A.P., Shook T.L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries // *New Engl. J. Med.*– 1986.– Vol. 315 (17).– P. 1046–1051. doi: 10.1136/hrt.77.4.297.
26. Luscher T.F., Noll G. The pathogenesis of cardiovascular disease: role of the endothelium as a target and mediator // *Atherosclerosis.*– 1995.– Vol. 118 (Suppl. S).– P. 81–90.
27. Matsuzawa Y., Sugiyama S., Sumida H. et al. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients // *J. Am. Heart Assoc.*– 2013.– Vol. 2 (6). doi: 10.1161/JAHA.113.000426.
28. Montone R.A., Niccoli G., Fracassi F. Patients with acute myocardial infarction and non-obstructive coronary arteries: safety and prognostic relevance of invasive coronary provocative tests // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 91–98. doi: 10.1093/eurheartj/ehx667.
29. Morizzo C., Kozakova M., Bartolomucci F. et al. Carotid artery remodeling is associated to coronary multivessel disease but not to clinical events in patients with stable ischemic heart disease // *J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 22.– P. S60–61.
30. Parker B.A., Tschakovsky M.E., Augeri A.L. et al. Heterogenous vasodilator pathways underlie flow-mediated dilation in men and women // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*– 2011.– Vol. 301 (3).– P. 1118–1126. doi: 10.1152/ajpheart.00400.2011.
31. Perticone F., Ceravolo R., Pujia A. et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients // *Circulation.*– 2001.– Vol. 104 (2).– P. 191–196. doi: 10.1161/01.cir.104.2.191.
32. Schachinger V., Britten M.B., Zeiher A.M. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease // *Circulation.*– 2000.– Vol. 101 (16).– P. 1899–1906. doi: 10.1161/01.cir.101.16.1899.
33. Schnabel R.B., Schulz A., Wild P.S. et al. Noninvasive vascular function measurement in the community: cross-sectional relations and comparison of methods // *Circ. Cardiovasc.*– 2011.– Im. 4.– P. 371–380. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.110.961557.
34. Steven S., Munzel T., Daiber A. Exploiting the pleiotropic antioxidant effects of established drugs in cardiovascular disease // *Int. J. Mol.*– 2015.– Vol. 16.– P. 18185–18223. doi: 10.3390/ijms160818185.
35. Suessenbacher A., Dorler J., Wunder J. et al. Comparison of brachial artery wall thickness versus endothelial function to predict late cardiovascular events in patients undergoing elective coronary angiography // *Am. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 111.– P. 671–675. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.020.
36. Taddei S. Aging and endothelial function // *Cardiologia.*– 1997.– Vol. 42 (12).– P. 1229–1236.
37. Takase S., Matoba T., Nakashiro S. Ezetimibe in Combination With Statins Ameliorates Endothelial Dysfunction in Coronary Arteries After Stenting // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.*– 2017.– Vol. 37.– P. 350–358. doi:10.1161/ATVBAHA.116.308388.
38. Tamai O., Matsuoka H., Itabe H. et al. Single LDL apheresis improves endothelium-dependent vasodilatation in hypercholesterolemic humans // *Circulation.*– 1997.– Vol. 95 (1).– P. 76–82. doi: 10.1161/01.cir.95.1.76.
39. 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. H2–12. doi: 10.1152/ajpheart.00471.2010.

### **Влияние ранней липидоснижающей терапии различной интенсивности на функцию эндотелия у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST**

**А.Н. Пархоменко, А.А. Степура, Я.М. Лутай, А.И. Иркин, Д.А. Белый**

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

**Цель работы** – оценить влияние различных режимов липидоснижающей терапии на изменение функции эндотелия у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST.

**Материалы и методы.** В исследование включили 135 пациентов, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. акад. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины с диагнозом ОИМ с элевацией сегмента ST в первые 12 ч (в среднем  $4,7 \pm 1,0$  ч) от появления симптомов заболевания. Методом конвертов пациенты были разделены на 4 группы, которым сразу при поступлении и до проведения реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства – назначали липидоснижающую терапию. В 1-ю группу вошли 26 лиц, которым назначали комбинацию аторвастатина в дозе 10 мг и эзетимиба – 10 мг, во 2-ю – 24 пациента, принимавших аторвастатин в дозе 40 мг, в 3-ю – 43 больных, получавших аторвастатин в дозе 80 мг, в 4-ю – 42 пациента, которым назначили комбинацию аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба – 10 мг. Базисная терапия формировалась в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов и национальными протоколами диагностики. Выделенные группы не отличались по основным клинико-анамнестическим характеристикам и методам лечения. Определение реактивной гиперемии с помощью пробы с потокозависимой вазодилатацией (ПЗВД) проводили в 1-е, на 10-е и 90-е сутки от начала заболевания.

**Результаты и обсуждение.** Применение высокоинтенсивной липидоснижающей терапии с использованием аторвастатина в дозе 80 мг (3-я группа) и аторвастатина в дозе 40 мг и эзетимиба в дозе 10 мг (4-я группа) имело больший липидоснижающий эффект по сравнению со среднеинтенсивной терапией (1-я и 2-я группы) в динамике наблюдения. У пациентов 3-й группы регистрировали уменьшение среднего уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) на 10-е и 90-е сутки, а его снижение достигало значений, ниже рекомендуемых, –  $(1,75 \pm 0,11)$  ммоль/л. В 4-й группе на 10-е сутки также регистрировали статистически значимое снижение ХСЛПНП, а на 90-е сутки он составлял 1,55 ммоль/л. Среднего уровня ХСЛПНП ниже целевого было достигнуто только в 3-й и 4-й

групах. Нормалізацію функції ендотеліа (приріст діаметра плечової артерії по результатам проби с ПЗВД більше 10 %) статистично значимо чаще реєстрували у пацієнтів, достигших на 90-е сутки целевого рівня ХСЛПНП менше 1,8 ммоль/л.

**Висновки.** Для нормалізації функції ендотеліа при проведенні ліпідоснижуючої терапії у больних, перенесших ОІМ, необхідно достиження целевих значень ХСЛПНП на 90-е сутки захворювання, що можливо лише при проведенні високоінтенсивної ліпідоснижуючої терапії. Відсутність удосконалення функції ендотеліа у постійного кількості больних при спостереженні дозволяє передположити наявність доповільних факторів, можливо генетических, на котрі не впливають використані методи лічення.

**Ключеві слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда, эндотелий, липидоснижающая терапия, аторвастатин, эзетимиб.

### Effect of early hypolipidemic therapy of different intensity on endothelial function in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation

О.М. Parkhomenko, А.О. Stepura, Y.M. Lutay, O.I. Irkin, D.O. Bilyi

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

**The aim** – to evaluate the effect of different hypolipidemic therapy on changes in endothelial function in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation (STEMI).

**Materials and methods.** The study enrolled 135 patients with STEMI within the 12 hours of symptoms onset (average  $4.7 \pm 1.0$ ) who were admitted to the intensive care unit at NSC «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology». Patients were distributed into 4 groups by envelope method. At the enrolment to the hospital patients were prescribed hypolipidemic therapy till the procedure of revascularization – percutaneous coronary intervention. The first (1st) group included 26 pts who were prescribed a combination of atorvastatin (10 mg) and ezetimibe (10 mg). The second (2nd) group included 24 pts, who were prescribed atorvastatin at a dose of 40 mg. The third (3rd) group included 43 pts, who received 80 mg of atorvastatin, the fourth (4th) group included 42 pts who were prescribed a combination of atorvastatin 40 mg and ezetimibe 10 mg. Basic therapy was formed according to the current guidelines of the European Society of Cardiologists and the National Diagnostic Protocols. The selected groups did not have difference in clinical and anamnestic characteristics and methods of treatment. Determination of reactive hyperemia using flow-dependent vasodilatation (FDV) was performed on the 1st and 10th days of the hospital period and within the 90th day of onset of the disease onset.

**Results and discussion.** Prescription of high-intensity lipid-lowering therapy using 80 mg of atorvastatin (group 3) and 40 mg of atorvastatin and 10 mg of ezetimibe (group 4) caused a greater lipid-lowering effect compared to the medium-intensity therapy (group 1 and 2) in the dynamics of observation. Group 3 patients experienced a significant decrease in low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) on the 10th and 90th days, and its decrease reached values below the recommended values (up to  $1.75 \pm 0.11$  mmol/L. In group 4 on we recorded a significant decrease in LDL cholesterol on the 10th day and by the 90th day it was 1.55 mmol/L. The mean LDL cholesterol level below the target was only reached in groups 3 and 4. Normalization of endothelial function (FDV greater than 10 %) was significantly more frequently observed in patients who reached less than 1.8 mmol/L by the 90th day of target LDL cholesterol.

**Conclusions.** For the normalization of endothelial function (increase in FDV) during hypolipidemic therapy in patients undergoing STEMI, it is necessary to achieve the target values of LDL cholesterol up to 90 days of the disease, which is possible only when conducting high-intensity hypolipidemic therapy. The absence of improvement in endothelial function during observation in a constant number of patients suggests that there may be additional, possibly genetic, factors that are not affected by the treatments used.

**Key words:** acute coronary syndrome, acute myocardial infarction, endothelium, hypolipidemic therapy, atorvastatin, ezetimibe.

## Клініко-гемодинамічні предиктори когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

О.О. Нудченко, М.М. Долженко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

**Мета роботи** – визначити клінічні та гемодинамічні чинники ризику розвитку когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 110 хворих із хронічною ішемічною хворобою серця – із наявністю в анамнезі гострого інфаркту міокарда, нестабільної стенокардії або процедури реваскуляризації коронарних артерій. Залежно від стану діастолічної функції пацієнтів розділили на три групи: I група – нормальна діастолічна функція; II – порушення релаксації; III – псевдонормалізація або рестрикція. Когнітивну функцію оцінювали за допомогою шкал MMSE, MoCA, батареї тестів на лобну дисфункцію, Trial Making Test та аудіовербального тесту Рея.

**Результати та обговорення.** Середня кількість балів за шкалою MMSE зі збільшенням ступеня вираження діастолічної дисфункції (ДД) зменшувалася і становила в I групі  $25,40 \pm 2,58$ , в II –  $24,95 \pm 2,69$ , III –  $22,30 \pm 3,17$  ( $p_{1,3} < 0,0001$ ,  $p_{2,3} = 0,001$ ); за шкалою MoCA –  $23,47 \pm 3,41$  в I групі,  $22,09 \pm 3,48$  в II групі і  $19,85 \pm 5,19$  в III групі ( $p_{1,2} = 0,039$ ,  $p_{1,3} = 0,004$ ,  $p_{2,3} > 0,05$ ). Між показниками за MMSE та типом ДД виявлено від'ємну кореляцію середнього ступеня ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а між кількістю балів за MMSE та тиском наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ) – від'ємну кореляцію сильного ступеня ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,00001$ ). Для шкали MoCA відзначено кореляцію середнього ступеня ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,0018$ ) з ДД і від'ємну кореляцію сильного ступеня ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) з ТНЛШ. Також зафіксовано від'ємну кореляцію слабого ступеня між показником батареї тестів на лобну дисфункцію та ТНЛШ ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Виявлено, що кількість балів за шкалою MMSE статистично значуще корелює зі статусом куріння, індексом об'єму лівого передсердя та індексом маси міокарда лівого шлуночка (відповідно  $r = 0,23$ ,  $r = -0,25$ ,  $r = -0,25$ ). З показником за шкалою MoCA корелювали показники індексу об'єму лівого передсердя та індексу маси міокарда лівого шлуночка ( $r = -0,25$ ,  $r = -0,18$ ). Ймовірність розвитку когнітивної дисфункції підвищувалася при збільшенні рівня глікованого гемоглобіну (відношення шансів (ВШ) 2,65; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,08–6,48;  $p = 0,033$ ), погіршанні стану діастолічної функції (ВШ 3,18; 95 % ДІ 1,18–8,59;  $p = 0,023$ ) і збільшенні ТНЛШ (ВШ 6,03; 95 % ДІ 2,32–15,69;  $p = 0,0002$ ) – за шкалою MMSE, і при погіршанні стану діастолічної функції (ВШ 2,86; 95 % ДІ 1,18–6,94;  $p = 0,020$ ) – за шкалою MoCA. За результатами прямої множинної логістичної регресії виявлено, що серед усіх показників лише ТНЛШ статистично значуще впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28; 95 % ДІ 1,11–1,47;  $p = 0,0007$ ).

**Висновки.** Виявлено, що показник діастолічної функції має статистично значущий вплив на стан когнітивної функції. Відзначено від'ємну кореляцію між типом ДД, показником ТНЛШ і показниками за шкалами когнітивних функцій. Ймовірність когнітивної дисфункції за шкалою MMSE підвищувалася при збільшенні рівня глікованого гемоглобіну, погіршанні стану діастолічної функції, збільшенні ТНЛШ; за шкалою MoCA – при погіршанні стану діастолічної функції. За результатами множинної регресії лише ТНЛШ статистично значуще впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE.

**Ключові слова:** діастолічна дисфункція, тиск наповнення лівого шлуночка, когнітивна дисфункція, ішемічна хвороба серця.

Досягнення у профілактиці й веденні пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями поліпшили виживаність цієї категорії хворих та поступово переводять фокус досліджень на супутню патологію, зокрема на когнітивні порушення. Навіть легкі когнітивні порушення (ЛКП), що визначаються як об'єктивно виявлений дефіцит когнітивних функцій, але не мають вираженого впливу на повсякденну діяльність, асоційовані зі зниженням якості життя та несприятливим прогнозом (включаючи розвиток деменції і смерть) [4, 14]. При цьому, попри клінічну значущість, ЛКП часто залишаються нерозпізнаними і не лікованими.

Хронічні захворювання серця, особливо на пізніх стадіях, поєднуються із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), що на сьогодні (особливо ХСН зі зниженою систолічною функцією лівого шлуночка (ЛШ)) визнається одним із ключових тригерів розвитку ЛКП [4, 9].

Однак непропорційно висока поширеність ЛКП у пацієнтів із захворюваннями, які спричиняють розвиток ХСН (такими як ішемічна хвороба серця (ІХС), фібриляція передсердь, артеріальна гіпертензія (АГ), цукровий діабет (ЦД) 2-го типу), вказує на те, що когнітивна дисфункція може розвиватися до моменту маніфестації ХСН, але ці захворювання і є причиною ЛКП.

Останнім часом приділяється увага взаємозв'язку стану когнітивної функції і показників гемодинаміки, зокрема діастолічної функції ЛШ. Так, показано, що наявність діастолічної дисфункції (ДД) має додатковий вплив на ступінь вираження когнітивних порушень у пацієнтів із помірним і тяжким зниженням систолічної функції лівого шлуночка [11].

**Мета роботи** – визначити клінічні та гемодинамічні чинники ризику розвитку когнітивної дисфункції в пацієнтів з ішемічною хворобою серця.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 110 хворих на хронічну ІХС, які за 6–24 місяці до залучення в дослідження перенесли гострий коронарний синдром у вигляді гострого інфаркту міокарда (ГІМ) або нестабільної стенокардії. Усім пацієнтам проводили фізикальне обстеження з вимірюванням офісного рівня артеріального тиску, збір анамнезу серцево-судинних та інших захворювань шляхом опитування й аналізу первинної документації, біохімічний аналіз крові, визначали рівень холестерину та його фракцій, вміст глікованого гемоглобіну (Hb1Ac). Оцінку структурно-функціональних параметрів серця проводили за допомогою ехокардіографії на апараті Conton Imagic Agile (Франція). Також

виконували ультразвукову доплерографію екстракраніальних відділів брахіоцефальних артерій. Ехокардіографію проводили за звичайною методикою стандартного протоколу дослідження хворих із ІХС, згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії [1], а також рекомендацій Американського товариства фахівців з ехокардіографії та Європейської асоціації серцево-судинної візуалізації [13].

Діастолічну функцію ЛШ оцінювали за даними трансмітрального діастолічного потоку в режимі імпульсно-хвильової доплерографії з визначенням співвідношення раннього та пізнього діастолічних піків (Е та А), часу сповільнення раннього діастолічного потоку Е (DT) та часу ізвольомічного розслаблення (релаксації) ЛШ (IVRT) [2, 16] з визначенням типу ДД: I – порушення релаксації; II – псевдонормалізації; III – рестриктивного наповнення.

Тиск наповнення ЛШ визначали за середнім арифметичним значенням відношення швидкості ранньої діастолічної хвилі наповнення Е в режимі імпульсно-хвильової доплерографії до швидкості ранньодіастолічного руху латерального та септального сегментів мітрального кільця  $e'$  (E/e') [2, 16].

Когнітивні функції оцінювали за допомогою тестування за короткою шкалою оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination, MMSE), Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій (MoCA), батареєю тестів на лобну дисфункцію (Frontal Assessment Battery, FAB), нейропсихологічним тестом зорової уваги та переключення завдань – Trial Making Test, аудіовербальним тестом Рея.

За шкалою MMSE нормальною вважалася кількість балів від 27 до 30. Наявність 24–27 балів відповідала ЛКП, 19–23 – деменції легкого ступеня, 11–18 – деменції середнього ступеня, менше 11 – тяжкій деменції [10].

За наявності загальної кількості балів за шкалою MoCA від 26 і більше когнітивну функцію вважали нормальною [17].

Показник 16–18 балів за результатами тестування за FAB відповідав нормальній лобній функції, 12–15 – помірній лобній дисфункції (ЛКП), менше 12 – вираженій лобній дисфункції (деменції лобного типу) [7].

За результатами проведення Trial Making Test (частини А і В) оцінювали середню тривалість часу, необхідну для виконання кожного з тестів [21].

Критеріями вилучення з дослідження були: запальні захворювання; алкогольна залежність, наркоманія, наявність психічних розладів; інфекційні захворювання; протезовані клапани серця, зокрема мітральний клапан, виражені ревматичні

Таблиця 1

**Клінічна характеристика обстежених пацієнтів залежно від ступеня вираження діастолічної дисфункції**

Показник	I група (n=39)	II група (n=43)	III група (n=28)
Середній вік, роки	57,9±8,7	61,4±8,9	61,1±8,5
Вік встановлення ССЗ, роки	51,7±9,5	52,1±7,7	52,8±10,1
ГІМ в анамнезі	21 (53,8 %)	33 (76,7 %)*	17 (60,7 %)
Активні курці	8 (20,5 %)	3 (6,9 %)	2 (7,1 %)
Вживання алкоголю	19 (48,7 %)	7 (32,6 %)	6 (21,4 %)*
Hb1Ac, %	6,25±0,9	6,1±0,89	6,28±1,2
Індекс маси тіла, кг/м <sup>2</sup>	28,4±5,2	29,0±3,9	29,8±4,4
Без АГ	13 (33,3 %)	8 (18,6 %)	4 (14,3 %)
АГ 2-го ступеня	20 (51,3 %)	32 (74,4 %)*	20 (71,4 %)
АГ 3-го ступеня	15 (15,4 %)	3 (7 %)	4 (14,3 %)
САТ, мм рт. ст.	135,6±15,4	140,5±22,8	141,2±15,5
ДАТ, мм рт. ст.	82,6±7,5	85,5±11,5	86,5±10,6

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи ( $p < 0,05$ ). ССЗ – серцево-судинне захворювання; САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск.

або дегенеративні зміни мітрального клапана (внаслідок чого оцінка швидкості руху мітрального кільця при тканинній доплерографії є некоректною); наявність в анамнезі чи при реєстрації ЕКГ фібриляції/тріпотіння передсердь; наявність в анамнезі перенесеного гострого порушення мозкового кровообігу.

Після встановлення відповідності критеріям залучення/вилучення хворих розподілили на групи – залежно від результатів ехокардіографічного дослідження. При цьому враховували показник  $E/e'$ , який відображає тиск наповнення лівого шлуночка (ТНЛШ), а також показники  $E/A$  та індекс об'єму лівого передсердя (ЛП). До I групи увійшли 39 хворих на ІХС з  $E/e' < 10$ ,  $E/A \geq 0,8$ , індексом об'єму ЛП  $< 34$  мл/м<sup>2</sup>, що відповідає нормальному ТНЛШ і нормальній діастолічній функції ЛШ. До II групи увійшли 43 хворих на ІХС з  $E/e' < 10$  і  $E/A \leq 0,8$ , індексом об'єму ЛП як менше, так і більше  $34$  мл/м<sup>2</sup>, що відповідає низькому або нормальному ТНЛШ, ДД за типом порушення релаксації. До III групи увійшли 28 хворих на ІХС з  $E/e' > 10$ ,  $E/A > 0,8$ , індексом об'єму ЛП  $> 34$  мл/м<sup>2</sup>, що відповідає невизначеному чи підвищеному ТНЛШ, ДД за типом псевдонормалізації або рестрикції.

Розподіл структурно-функціональних показників серцевої гемодинаміки, оцінених за допомогою ехокардіографії, а також показників когнітив-

них функцій при аналізі за допомогою критерію Шапіро – Уїлка відрізнявся від нормального, тому порівняння між групами проводили за допомогою методу Манна – Уїтні.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Демографічні й клінічні характеристики пацієнтів наведено в *табл. 1*. Не виявлено статистично значущої різниці між групами за середнім віком, віком встановлення серцево-судинного захворювання, індексом маси тіла, рівнями систолічного і діастолічного артеріального тиску при офісному вимірюванні, рівнем Hb1Ac, часткою пацієнтів, які курили на момент анкетування. Порівняно з I групою, в II групі статистично значуще більша частка пацієнтів мали в анамнезі ГІМ (53,8 і 76,7 %, відповідно;  $p = 0,029$ ).

Виявлено статистично значущу різницю між I і II групами щодо поширеності АГ 2-го ступеня (51,3 і 74,4 %, відповідно;  $p < 0,05$ ).

Підвищений артеріальний тиск при офісному вимірюванні відзначено у 25,6 % пацієнтів I групи, 37,2 % пацієнтів II групи та 35,7 % пацієнтів III групи. Різниця показників між групами також виявилася статистично значущою. Отримані результати виявилися кращими, ніж відповідні показники згідно з даними дослідження

EUROASPIRE IV – госпітальна лінія, в якому виявили, що цільових рівнів артеріального тиску досягають лише 43 % пацієнтів із високим серцево-судинним ризиком [18].

Про наявність ЦД повідомили 25,6 % пацієнтів I групи, 16,3 % пацієнтів II групи і 17,9 % пацієнтів III групи. Різниця щодо цього показника між групами також виявилася статистично не значущою. Однак при аналізі рівня Hb1Ac встановлено, що на момент анкетування рівень Hb1Ac > 6,5 % (граничне значення для встановлення діагнозу ЦД за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [6]) був виявлений у 30,8 % пацієнтів I групи, 18,0 % – II і 35,7 % – III групи. При цьому різниця між групами також виявилася статистично не значущою. Таким чином, у III групі в половині пацієнтів, які страждали на ЦД, не було раніше встановлено цей діагноз.

Слід відзначити, що не всі пацієнти отримували базисну терапію відповідно до сучасних рекомендацій з лікування хворих на ІХС (рис. 1). Так, антитромбоцитарну терапію застосовували у 92,7 % пацієнтів, з яких 88,2 % – приймали ацетилсаліцилову кислоту (АСК), 4,5 % – клопідогрель. 23,6 % хворих продовжували приймати призначену після перкутанного коронарного втручання подвійну антитромбоцитарну терапію – АСК та клопідогрель або АСК та тикагрелор. Бета-адреноблокатори приймали 81,8 % пацієнтів, блокатори ренін-ангіотензинової системи – 71,8 % пацієнтів (при цьому інгібітори ангіотензинперетворювальної системи отримували 52,7 % пацієнтів, блокатори рецепторів ангіотензину – 19,1 % пацієнтів).

10,9 % пацієнтів приймали блокатори кальцієвих каналів, 9,1 % – нітрати, 37,3 % – діуретики (тіазидні, петльові, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів або їх комбінацію). Серед усіх пацієнтів статини приймали лише 72,7 % пацієнтів (аторвастатин – 48,2 %, розувастатин – 24,5 %). Тривалість прийому статинотерапії становила мінімум 6 міс. Середня доза аторвастатину становила  $(24,0 \pm 10,1)$  мг/добу, розувастатину –  $(19,0 \pm 10,6)$  мг/добу.

Аналіз основних ехокардіографічних параметрів показав, що зі збільшенням ступеня вираження ДД спостерігалася статистично значуще збільшення індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), діаметра ЛП, індексу об'єму ЛП, індексу кінцевої діастолічної (ІКДО) та кінцевої систолічної (ІКСО) об'єму ЛШ. При цьому, якщо середній показник ІММЛШ, діаметра ЛП та індексу об'єму ЛП статистично значуще відрізняються між трьома групами, то середні показники ІКДО та ІКСО статистично значуще менші в I групі порівняно з II і III групами. Відповідні показники між II і III групами не відрізнялися. Схожу тенденцію спостерігали і щодо показника фракції викиду (ФВ) ЛШ: при збільшенні ступеня вираження ДД цей показник знижувався. Однак між II і III групами статистично значущої різниці не виявлено. Середні значення основних ехокардіографічних параметрів наведено в табл. 2.

Аналіз показників ліпідограми показав, що статистично значущої різниці між групами не було. При цьому в I групі не досягали цільового рівня холестерину ліпопротеїнів низької щіль-

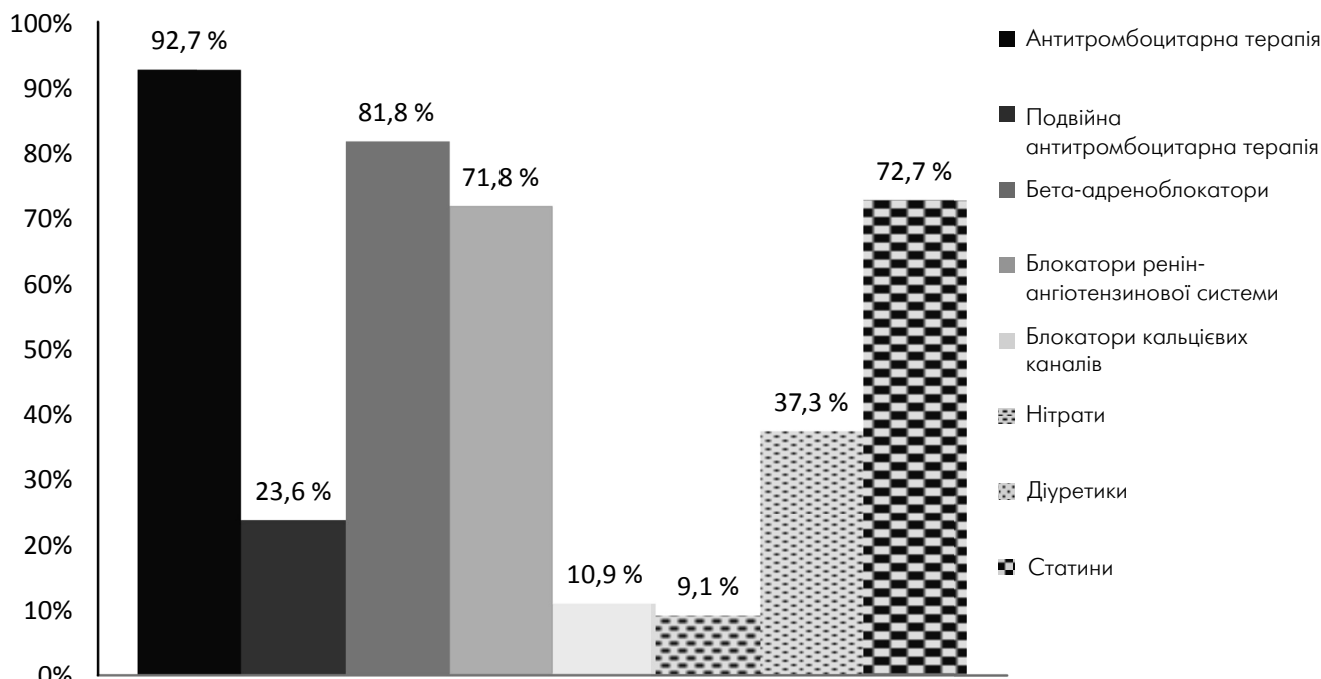


Рис. 1. Прийом терапії досліджуваними пацієнтами.

Таблиця 2

**Ехокардіографічні показники в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця залежно від ступеня вираження діастолічної дисфункції**

Показник	I група (n=39)	II група (n=43)	III група (n=28)
ІММЛШ, г/м <sup>2</sup>	94,3±22,7	107,9±32,7	127,04±33,6****°
ЛП, см	3,47±0,45	3,77±0,44**	3,99±0,38****°
Індекс об'єму ЛП	22,4±8,1	28,3±10,4**	34,1±7,7****°
ТМШП, см	1,15±0,17	1,19±0,18	1,27±0,22*
Товщина задньої стінки ЛШ, мм	0,97±0,12	1,02±0,15	1,09±0,18**
ІҚДО	52,1±10,1	58,2±15,3	62,9±21,7*
ІКСО	22,3±6,6	28,8±11,2**	31,8±19,2**
ФВ ЛШ, %	58,30±5,91	52,10±8,23***	53,07±10,15*
Е/е'	7,14±1,37	7,71±2,12***	13,21±3,63****°
Е/А	1,12±0,34	0,66±0,10***	1,40±0,69*°°
IVRT, мс	116,6±20,2	133,0±30,7**	112,7±17,5°
DT, мс	118,8±41,9	218,9±49,6	198±127°°

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm SD$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у пацієнтів I групи (за методом Манна – Уїтні): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,0001$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у пацієнтів II групи (за методом Манна – Уїтні): °  $p < 0,05$ ; °°  $p \leq 0,01$ ; °°°  $p \leq 0,0001$ . ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки.

ності ( $< 1,8$  ммоль/л) 87,2 % пацієнтів, у II – 88,3 %, у III – 89,0 % пацієнтів. Різниця щодо цього показника між групами також виявилася статистично незначущою. Слід зазначити, що отримані результати збігаються з даними дослідження EUROASPIRE IV – госпітальна лінія, в якому частка пацієнтів, які не досягали цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності, становила 85 % [3].

Аналіз показників когнітивної функції за шкалою MMSE у групах залежно від ступеня вираження ДД виявив, що в I групі у 28,9 % пацієнтів немає когнітивних порушень (кількість балів 28–30), а у 55,3 % пацієнтів спостерігаються ЛКП (кількість балів 24–27). Деменцію легкого ступеня (19–23 бали) встановлено у 13,2 %, а середнього ступеня (11–18 балів) – у 2,6 % пацієнтів. У II групі нормальну когнітивну функцію за шкалою MMSE виявлено у 18,6 %, ЛКП – у 60,5 %, деменцію легкого ступеня – у 16,3 %, деменцію середнього ступеня – у 4,7 % пацієнтів. Ці показники в III групі становили відповідно 7,4; 29,6; 51,9 і 11,1 %.

При оцінюванні середніх значень окремих показників шкали MMSE виявлено відмінності між групами (табл. 3).

Так, середня кількість балів за шкалою MMSE зі збільшенням ступеня вираження ДД зменшувалася і становила в I групі 25,40±2,58, в II – 24,95±2,69, в III – 22,30±3,17. При цьому різниця між I і III та II і III групами виявилася статистично значущою (відповідно  $p < 0,0001$  і  $p = 0,001$ ). Подібну ситуацію відзначено стосовно орієнтації в часі (відповідно  $p = 0,026$  і  $p = 0,021$ ), пам'яті (відповідно  $p = 0,014$  і  $p = 0,046$ ) та виконання триетапної усної команди (відповідно  $p = 0,002$  і  $p = 0,022$ ). Виявлено статистично значущу різницю між I і III групами щодо показника концентрації уваги ( $p = 0,031$ ; див. табл. 3).

Також виявлено кореляцію між ступенем вираження когнітивних порушень за шкалою MMSE і типом ДД. Враховуючи, що розподіл показників відрізнявся від нормального, для оцінювання кореляції застосовували метод Спірмена. Так, між середнім показником за шкалою MMSE і типом ДД виявлено від'ємну кореляцію середнього ступеня ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а з ТНЛШ, оціненим за допомогою показника Е/е', – від'ємну кореляцію сильного ступеня ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,00001$ ).

При аналізі результатів оцінювання за шкалою MoCA когнітивні порушення (кількість балів менше 26) виявлено у 88,3 % пацієнтів. При цьому, в I групі частка пацієнтів з когнітивними порушеннями становила 66,7 %, в II – 95,3 %, в III – 88,9 %.

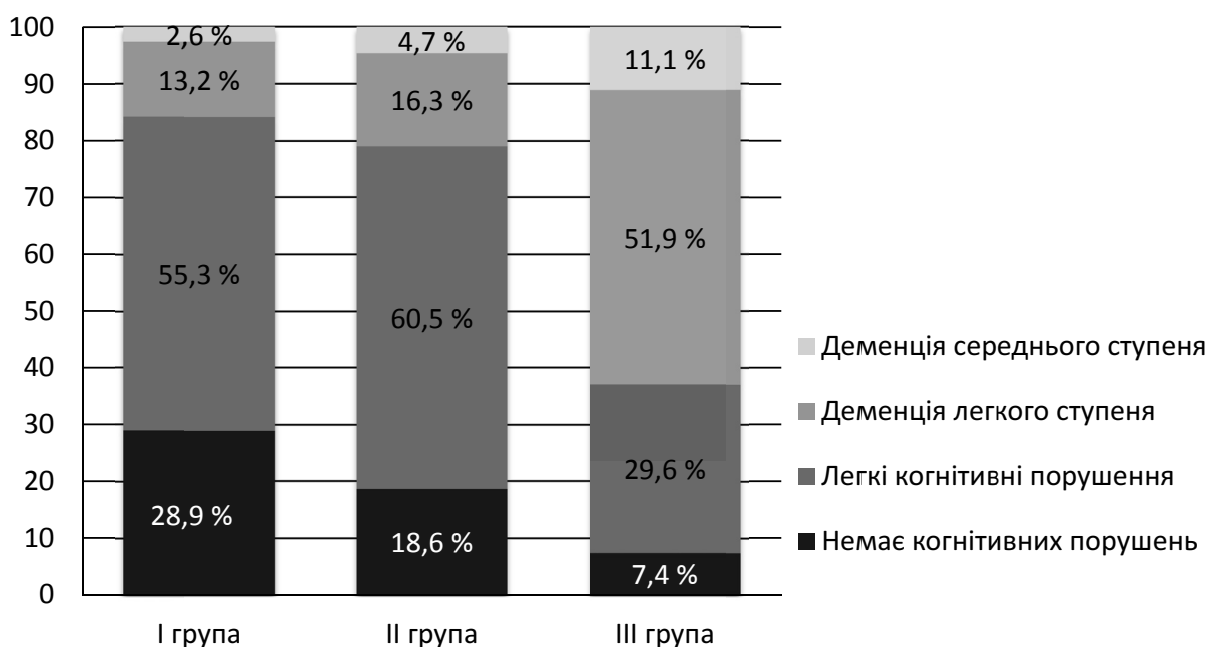


Рис. 2. Частота виявлення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE різного ступеня у хворих залежно від ступеня вираження діастолічної дисфункції.

Таблиця 3

Показники когнітивної функції за шкалою MMSE залежно від ступеня вираження діастолічної дисфункції в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця,  $M \pm SD$

Показник	I група (n=39)	II група (n=43)	III група (n=28)
Загальна кількість балів	25,40±2,58	24,95±2,69	22,30±3,17****°°
Орієнтація в часі, бали	4,66±0,48	4,61±0,76	4,19±0,83*°
Орієнтація в місці, бали	4,84±0,37	4,84±0,37	4,78±0,42
Сприйняття, бали	2,97±0,16	3,00±0,00	2,96±0,19
Концентрація уваги, бали	3,03±1,62	2,93±1,83	2,07±1,73*
Пам'ять, бали	2,47±0,76	2,37±0,69	1,93±0,87**°
Мовлення, бали	1,71±0,46	1,84±0,37	1,89±0,42
Повтор речення, бали	0,63±0,49	0,58±0,50	0,37±0,49
Триетапна усна команда, бали	2,63±0,71	2,51±0,55	2,00±0,88**°
Читання, бали	0,76±0,54	0,58±0,50	0,52±0,51
Письмо, бали	0,97±0,16	0,84±0,37	0,85±0,36
Копіювання, бали	0,71±0,46	0,86±0,35	0,74±0,45

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи (за методом Манна – Уїтні): \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,0001$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів II групи (за методом Манна – Уїтні): °  $p < 0,05$ ; °°  $p \leq 0,01$ ; °°°  $p \leq 0,0001$ .



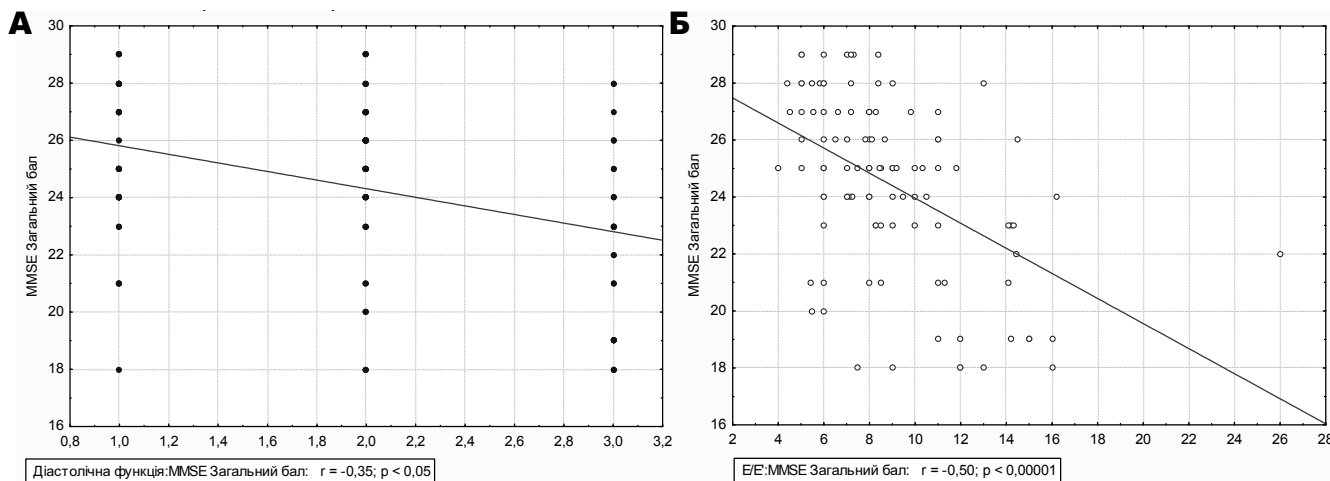


Рис. 3. Кореляція між ступенем вираження когнітивної дисфункції за шкалою MMSE та діастолічною дисфункцією (А) і тиском наповнення лівого шлуночка, оціненим за показником E/e' (Б), у пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця.

Різниця поширеності когнітивних порушень між групами виявилася статистично значущою ( $p_{1,2} < 0,0009$ ;  $p_{1,3} < 0,05$ ).

Середня кількість балів за шкалою MoCA при погіршенні діастолічної функції зменшувалася і становила  $23,47 \pm 3,41$  в I групі,  $22,09 \pm 3,48$  в II групі і  $19,85 \pm 5,19$  в III групі. При цьому різниця між середнім показником загальної кількості балів в I групі була статистично значуще більшою, ніж у II і III групах ( $p_{1,2} = 0,039$ ;  $p_{1,3} = 0,004$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ).

Аналіз окремих показників оцінювання за шкалою MoCA показав, що різниця між групами щодо середніх значень була статистично не значущою.

Проведено кореляційний аналіз між ступенем вираження когнітивних порушень за шкалою MoCA і типом ДД (рис. 6). Між середнім показником за шкалою MoCA та типом ДД відзначено від'ємну кореляцію середнього ступеня ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,0018$ ), а з ТНЛШ – від'ємну кореляцію сильного ступеня ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ).

Оцінювання за шкалою FAB виявило тенденцію щодо зменшення середнього показника загальної кількості балів (що відповідає погіршенню когнітивної функції). Однак різниця між групами виявилася статистично незначущою. При оцінюванні окремих параметрів виявлено статистично значущу різницю щодо середніх показників швидкості мовлення між групами – показники в III групі виявилися статистично значуще меншими порівняно з відповідними значеннями в I і II групах ( $2,61 \pm 0,76$ ,  $2,70 \pm 0,67$  і  $2,08 \pm 1,02$  у I, II і III групах; відповідно  $p = 0,043$  і  $p = 0,014$ ).

При оцінюванні кореляції між типом ДД, ТНЛШ та загальною кількістю балів за шкалою FAB виявлено від'ємну кореляцію слабого ступеня між показником за шкалою FAB та ТНЛШ

Таблиця 4

Кореляція показників за різними когнітивними шкалами між собою

Шкала	MMSE	MoCA	FAB
MMSE	–	0,61	0,41
MoCA	0,61	–	0,54
FAB	0,41	0,54	–

( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Статистично значущої кореляції між типом ДД і показником за шкалою FAB не виявлено.

При проведенні Trial Making Test виявлено тенденцію до збільшення середнього часу, необхідного для виконання частини А, яка, однак, виявилася статистично не значущою. При оцінюванні результатів частини В статистично значущих відмінностей між групами не виявлено.

За результатами тесту Рея, який оцінює стан вербальної пам'яті, чітких тенденцій до погіршення результатів залежно від погіршення стану діастолічної функції не виявлено, а різниця щодо середньої кількості слів, згаданих пацієнтами, між групами була статистично не значущою.

При проведенні кореляційного аналізу для когнітивних шкал виявилось, що загальні бали за шкалами статистично значуще корелюють між собою з високим коефіцієнтом кореляції (табл. 4).

Загальновідомо, що на показник когнітивної функції впливають такі чинники, як наявність АГ, знижена ФВ ЛШ, перенесені гостре порушення мозкового кровообігу, наявність ЦД в анамнезі. За результатами цього дослідження виявлено, що з таких показників, як вік пацієнта, ступінь АГ, ста-

Таблиця 5

**Кореляція між клініко-гемодинамічними та демографічними параметрами і станом когнітивної функції в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця**

Показник	MMSE		MoCA		FAB	
	r	p	r	p	r	p
Вік	-0,09	P>0,05	-0,17	P>0,05	-0,17	P>0,05
Ступінь АГ	0,04	P>0,05	0,10	P>0,05	-0,04	P>0,05
Стадія АГ	0,09	P>0,05	0,10	P>0,05	0,07	P>0,05
Стадія ХСН	0,05	P>0,05	0,11	P>0,05	-0,10	P>0,05
ФВЛЖ	-0,04	P>0,05	-0,01	P>0,05	-0,07	P>0,05
ФК стенокардії	-0,10	P>0,05	-0,07	P>0,05	-0,10	P>0,05
Вік встановлення ССЗ	0,02	P>0,05	-0,11	P>0,05	-0,05	P>0,05
Тривалість ССЗ	-0,17	P>0,05	-0,11	P>0,05	-0,17	P>0,05
Освіта	0,09	P>0,05	0,15	P>0,05	0,17	P>0,05
Статус куріння	0,23	P<0,05	0,18	P>0,05	0,17	P>0,05
САТ	-0,11	P>0,05	-0,18	P>0,05	-0,04	P>0,05
ДАТ	-0,19	P>0,05	-0,16	P>0,05	0,03	P>0,05
Загальний холестерин	-0,03	P>0,05	0,00	P>0,05	0,08	P>0,05
HbA1c	-0,08	P>0,05	-0,07	P>0,05	0,06	P>0,05
ІММЛШ	-0,25	P<0,05	-0,25	P<0,05	-0,09	P>0,05
Індекс об'єму ЛП	-0,25	P<0,05	-0,18	P<0,05	-0,17	P>0,05

ФК – функціональний клас.

дія АГ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, функціональний клас стенокардії, вік встановлення серцево-судинного захворювання та його тривалість, кількість років освіти, статус куріння, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1c, ІММЛШ та індекс об'єму ЛП, – з показником MMSE статистично значуще корелюють статус куріння ( $r=0,23$  – позитивна кореляція слабого ступеня), індекс об'єму ЛП ( $r=-0,25$  – від'ємна кореляція слабого ступеня) та ІММЛШ ( $r=-0,25$  – від'ємна кореляція слабого ступеня). Результати кореляційного аналізу наведено в *табл. 5*.

Із кількістю балів за шкалою MoCA з наведених показників статистично значуще корелювали індекс об'єму ЛП ( $r=-0,25$  – від'ємна кореляція слабого ступеня) та ІММЛШ ( $r=-0,18$  – від'ємна кореляція слабого ступеня). З результатами оцінювання за шкалою FAB статистично значуще не корелював жоден із показників.

За результатами однофакторного рангового дисперсного аналізу Крускала – Уолліса виявилось, що показник стану діастолічної функції (норма, порушення релаксації, псевдонормалізація/рес-

трикція) мав статистично значущий вплив на загальну кількість балів за шкалою MMSE ( $p=0,0002$ ; *рис. 4*).

Схожа ситуація спостерігалася і стосовно впливу стану діастолічної функції на кількість балів за шкалою MoCA. Так, виявлено статистично значущий вплив ( $p=0,008$ ) на зменшення загальної кількості балів залежно від стану діастолічної функції (*рис. 5*).

При аналізі взаємозв'язку між загальною кількістю балів за шкалою FAB і станом діастолічної функції статистично значущого впливу за даними однофакторного дисперсного аналізу не виявлено ( $p=0,11$ ).

Аналіз чинників ризику виникнення когнітивної дисфункції згідно з показниками за шкалою MMSE (*рис. 6*) показав, що ймовірність розвитку когнітивної дисфункції підвищувалася при збільшенні рівня Hb1Ac (ВШ 2,65; 95 % ДІ 1,08–6,48;  $p=0,033$ ), погіршанні стану діастолічної функції (ВШ 3,18; 95 % ДІ 1,18–8,59;  $p=0,023$ ) і збільшенні показника E/e' (ВШ 6,03; 95 % ДІ 2,32–15,69;  $p=0,0002$ ).

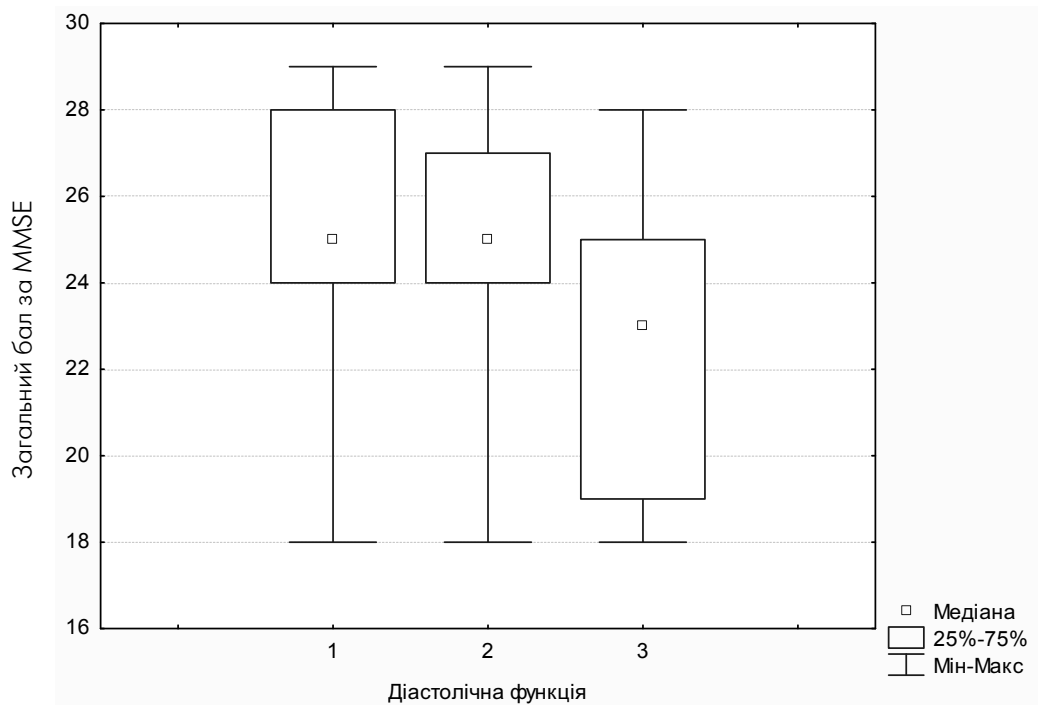


Рис. 4. Однофакторний ранговий дисперсний аналіз впливу показника діастолічної функції на загальну кількість балів за шкалою MMSE в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця.

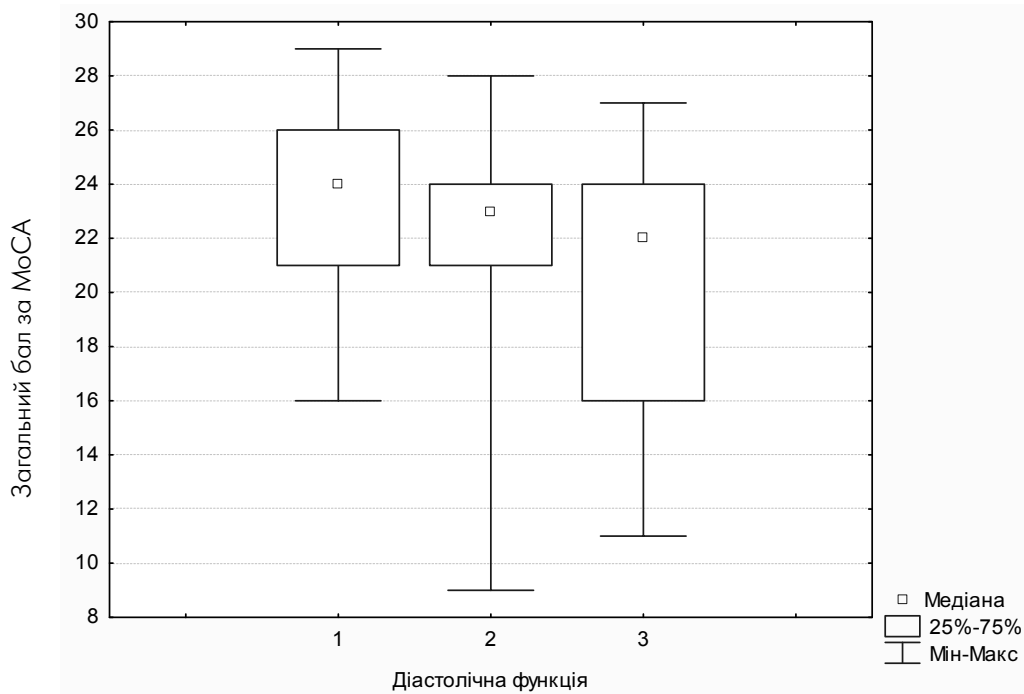


Рис. 5. Однофакторний ранговий дисперсний аналіз впливу показника діастолічної функції на загальну кількість балів за шкалою MoCA в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця.

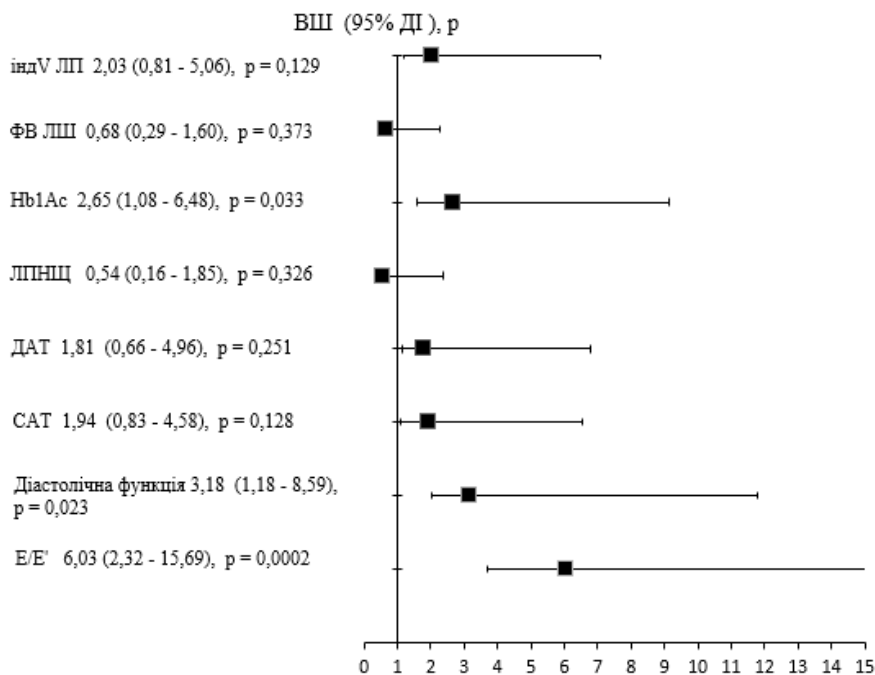


Рис. 6. Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MMSE для окремих показників в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця.

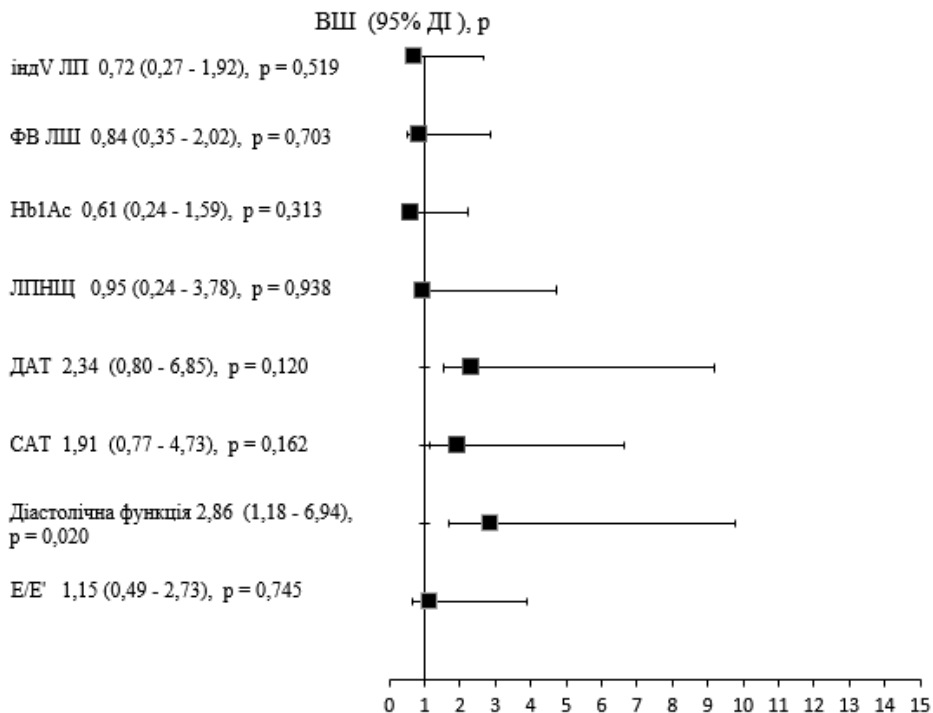


Рис. 7. Відношення шансів виникнення когнітивної дисфункції за шкалою MoCA для окремих показників в пацієнтів із хронічною ішемічною хворобою серця.

Аналіз ВШ розвитку когнітивної дисфункції за шкалою MoCA для окремих параметрів наведено на рис. 7. Так, ймовірність розвитку когнітивної дисфункції підвищувалася лише при погіршанні стану діастолічної функції (ВШ 2,86; 95 % ДІ 1,18–6,94;  $p=0,020$ ).

За результатами прямої множинної логістичної регресії виявлено, що серед показників – ТНЛШ ( $E/e'$ ), вік пацієнта, ступінь АГ, стадія АГ, стадія ХСН, ФВ ЛШ, функціональний клас стенокардії, вік встановлення серцево-судинного захворювання і його тривалість, кількість років освіти, статус куріння, прийом статинів, САТ, ДАТ, рівень загального холестерину, рівень HbA1c, ІММЛШ та індекс об'єму ЛП – після вилучення статистично незначущих і неінформативних, лише показник ТНЛШ статистично значуще впливав на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28; 95 % ДІ 1,11–1,47;  $p=0,0007$ ). Площа під кривою AUC становила 0,76, стандартна похибка – 0,05, 95 % ДІ 0,667–0,838. При цьому чутливість і специфічність показника  $E/e'$  більше 10,5 щодо когнітивних порушень згідно зі шкалою MMSE становили відповідно 56,2 і 87,2 %.

Таким чином, за результатами аналізу виявлено, що в пацієнтів з ІХС і збереженою ФВ ЛШ, на відміну від хворих на ХСН зі зниженою ФВ ЛШ, саме стан діастолічної функції найкраще корелює і є предиктором розвитку когнітивних порушень.

Зв'язок між показниками центральної гемодинаміки і когнітивними порушеннями для виявлення предикторів і можливих механізмів розвитку зниження когнітивної функції сьогодні активно досліджується.

У дослідженні Rotterdam Study ( $n=3291$ ; тривалість спостереження – 7 років) за участю осіб віком 59–98 років, у яких на початок дослідження не було ІХС, фібриляції передсердь, ХСН, інсульту чи деменції в анамнезі, показано, що гірша діастолічна функція асоційована з розвитком інсультів, деменції та безсимптомних інфарктів головного мозку, визначених за даними магнітно-резонансного дослідження [7]. Своєю чергою, гірша систолічна функція була асоційована лише з розвитком інсультів.

М. Alos та співавтори [5] виявили, що розміри ЛП незалежно асоційовані з когнітивною функцією. Як відомо, розміри ЛП пов'язані з ДД і ТНЛШ. У дослідженні взяло участь 50 осіб віком ( $64,5 \pm 9,4$ ) року. Встановлено, що діаметр ЛП був асоційований зі зниженням когнітивної функції, незалежно від демографічних або клінічних показників. При цьому статистично значущого зв'язку між показником систолічної функції і

когнітивними порушеннями не виявлено. Можливим механізмом розвитку когнітивних порушень у пацієнтів зі збільшеними розмірами ЛП вважають секрецію передсердного натрійуретичного пептиду (ANP) у відповідь на підвищений тиск у ЛП; як відомо, ANP бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів, включаючи натрійурез, діурез та вазодилатацію – фактори, що часто пов'язують з розвитком когнітивних порушень [12, 15, 20, 22].

J. Sacre та співавтори [19] оцінювали зв'язок між ехокардіографічними параметрами пацієнтів і когнітивною дисфункцією, яку визначали як кількість балів за шкалою MoCA менше 26. Мультиваріантний логістичний регресійний аналіз (скорегований на вік, стать та інші важливі клінічні фактори) виявив, що ВШ для ЛКП було вдвічі більшим за наявності діастолічної дисфункції порівняно з нормальними гемодинамічними показниками серця ( $p=0,03$ ). Також предиктором ЛКП виступав ТНЛШ (скореговане ВШ 1,07 на кожне підвищення на одиницю показника  $E/e'$ ,  $p=0,022$ ), але не структурні параметри серця.

На сьогодні механізми погіршення когнітивної функції в пацієнтів з ДД вивчено недостатньо, що зумовлює необхідність подальших досліджень цього взаємозв'язку і засобів впливу на основні патогенетичні ланки зазначеного процесу.

## ВИСНОВКИ

1. Пацієнти з діастолічною дисфункцією за типом псевдонормалізації і рестрикції мають статистично значуще гірші показники когнітивних функцій за шкалами MMSE і MoCA порівняно з пацієнтами з нормальною діастолічною функцією і діастолічною дисфункцією за типом порушення релаксації.

2. За даними однофакторного дисперсного аналізу виявлено, що стан діастолічної функції має статистично значущий вплив на стан когнітивної функції ( $p=0,0002$  для шкали MMSE;  $p=0,008$  для шкали MoCA).

3. Відзначено статистично значущу від'ємну кореляцію між типом діастолічної дисфункції, тиском наповнення лівого шлуночка і показниками за шкалами когнітивних функцій.

4. Ймовірність когнітивної дисфункції за шкалою MMSE підвищувалася при збільшенні рівня глікованого гемоглобіну (ВШ 2,65; 95 % ДІ 1,08–6,48;  $p=0,033$ ), погіршанні стану діастолічної функції (ВШ 3,18; 95 % ДІ 1,18–8,59;  $p=0,023$ ) і збільшенні показника  $E/e'$  (ВШ 6,03; 95 % ДІ 2,32–

15,69;  $p=0,0002$ ); за шкалою MoCA – лише при погіршенні стану діастолічної функції (ВШ 2,86; 95 % ДІ 1,18–6,94;  $p=0,020$ ).

5. Серед відомих чинників ризику когнітивної дисфункції лише показник тиску наповнення лівого шлуночка, згідно з результатами множинної логістичної регресії, статистично значуще впливав

на загальну кількість балів за шкалою MMSE (ВШ 1,28; 95 % ДІ 1,11–1,47;  $p=0,0007$ ; площа під кривою AUC – 0,76; стандартна похибка – 0,05; 95 % ДІ – 0,667–0,838).

6. Чутливість і специфічність показника E/e' більше 10,5 щодо когнітивних порушень згідно зі шкалою MMSE становили відповідно 56,2 і 87,2 %.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проект дослідження, редагування статті – М.Д.; збір матеріалу, формулювання висновків – О.Н., М.Д.; статистичне опрацювання даних, написання статті – О.Н.*

## Література

1. Ехокардіографічна оцінка діастолічної функції лівого шлуночка: проект оновлення рекомендацій Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії // Аритмологія.– 2017.– № 4 (23).– С. 5-43.
2. Кількісна оцінка ехокардіографічних показників порожнин серця. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Асоціації кардіологів України та Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії // Аритмологія.– 2012.– № 4.– С. 44–71.
3. Коваленко В.Н., Долженко М.Н., Нудченко А.О. и др. Сравнительная характеристика профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в Украине и Европе по данным исследования EUROASPIRE IV: госпитальная линия // Укр. кардіол. журн.– 2015.– № 4.– С. 17–24.
4. Abete P., Della-Morte D., Gargiulo G. et al. Cognitive impairment and cardiovascular diseases in the elderly. A heart-brain continuum hypothesis // Ageing Res. Rev.– 2014.– Vol. 18.– P. 41–52. doi: 10.1016/j.arr.2014.07.003.
5. Alosco M., Gunstad J., Jerskey B. et al. Left Atrial Size is Independently Associated with Cognitive Function // Int. J. Neurosci.– 2013.– Vol. 123 (8).– P. 544–552. doi: 10.3109/00207454.2013.774396.
6. Cosentino F., Grant P., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD // Eur. Heart J.– 2019.– 00.– P. 1–69. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
7. De Bruijn R., Portegies M., Leening M. et al. Subclinical cardiac dysfunction increases the risk of stroke and dementia: the Rotterdam Study // Neurology.– 2015.– Vol. 84 (8).– P. 833–840. doi: 10.1212/WNL.0000000000001289.
8. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I. et al. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside // Neurology.– 2000.– Vol. 55 (11).– P. 1621–1626. doi: 10.1212/wnl.55.11.1621.
9. Eggermont L.H., de Boer K., Muller M. et al. Cardiac disease and cognitive impairment: a systematic review // Heart.– 2012.– Vol. 98.– P. 1334–1340. doi: 10.1136/heartjnl-2012-301682.
10. Folstein M., Folstein S., McHugh P. Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatric. Research.– 1975.– Vol. 12 (3).– P. 189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
11. Gorelick P., Scuteri A., Black S. et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // Stroke.– 2011.– Vol. 42 (9).– P. 2672–2713. doi: 10.1161/STR.0b013e3182299496.
12. Kerola T, Nieminen T, Hartikainen S. et al. B-type natriuretic peptide as a predictor of declining cognitive function and dementia – a cohort study of an elderly general population with a 5-year follow up // Ann. Med.– 2010.– Vol. 42.– P. 207–215. doi: 10.3109/07853891003652542.
13. Lang R., Badano L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2015.– Vol. 16 (3).– P. 233–270. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
14. Langa K., Levine D. The diagnosis and management of mild cognitive impairment: a clinical review // JAMA.– 2014.– Vol. 312.– P. 2551–2561. doi: 10.1001/jama.2014.13806.
15. Moser D., Hoth K., Robinson R. et al. Blood vessel function and cognition in elderly patients with atherosclerosis // Stroke.– 2004.– Vol. 35.– P. 369–372. doi: 10.1161/01.STR.0000145050.35039.51.
16. Nagueh S., Smiseth O., Appleton C. et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2016.– Vol. 17 (12).– P. 1321–1360. doi: 10.1093/ehjci/jev082.
17. Nasreddine Z., Phillips N., Bédirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // J. Am. Geriatr. Soc.– 2005.– Vol. 53 (4).– P. 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
18. Nudchenko A., Dolzhenko M., Lurye S. et al. Blood pressure control in very-high risk patients in Ukraine and Europe by EUROASPIRE IV results comparison // J. Hypertension.– 2015.– Vol. 33.– P. e391. doi: 10.1097/01.hjh.0000468597.38941.aa.
19. Sacre J., Ball J., Wong C. et al. Mild cognitive impairment is associated with subclinical diastolic dysfunction in patients

- with chronic heart disease // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2018.– Vol. 19 (3).– P. 285–292. doi: 10.1093/ehjci/jex169.
20. Schneider P., Buerger K., Teipel S. et al. Antihypertensive therapy is associated with reduced rate of conversion to Alzheimer's disease in midregional proatrial natriuretic peptide stratified subjects with mild cognitive impairment // Biol. Psychiatry.– 2011.– Vol. 70.– P. 145–151. doi: 10.1016/j.biopsych.2011.01.036.
21. Tombaugh T., Rees L., McIntyre N. et al. Normative data for the Trail Making Test. Personal communication cited in Spreen and Strauss. A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms and commentary (2nd ed.).– New York: Oxford University Press, 1998.
22. Yasar S., Lin F., Fried L. et al. Diuretic use is associated with better learning and memory in older adults in the Ginkgo Evaluation of Memory Study // Alzheimer's Dement.– 2012.– Vol. 8.– P. 188–195. doi: 10.1016/j.jalz.2011.03.010.

## Клинико-гемодинамические предикторы когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца

А.О. Нудченко, М.Н. Долженко

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Киев

**Цель работы** – определить клинические и гемодинамические факторы риска развития когнитивной дисфункции у пациентов с ишемической болезнью сердца.

**Материалы и методы.** В исследование включено 110 больных с хронической ишемической болезнью сердца – наличием в анамнезе острого инфаркта миокарда, нестабильной стенокардии или процедуры реваскуляризации коронарных артерий. В зависимости от состояния диастолической функции пациенты были разделены на три группы: I группа – нормальная диастолическая функция; II – нарушение релаксации; III – псевдонормализация или рестрикция. Когнитивную функцию оценивали при помощи шкал MMSE, MoCA, батареи тестов на лобную дисфункцию, Trail Making Test и аудиовербального теста Рея.

**Результаты и обсуждение.** Среднее количество баллов по шкале MMSE с увеличением выраженности диастолической дисфункции (ДД) уменьшалось и составило в I группе  $25,40 \pm 2,58$ , во II –  $24,95 \pm 2,69$ , III –  $22,30 \pm 3,17$  ( $p_{1,3} < 0,0001$ ;  $p_{2,3} = 0,001$ ), по шкале MoCA –  $23,47 \pm 3,41$  в I группе,  $22,09 \pm 3,48$  во II группе и  $19,85 \pm 5,19$  в III группе ( $p_{1,2} = 0,039$ ;  $p_{1,3} = 0,004$ ;  $p_{2,3} > 0,05$ ). Между показателями по шкале MMSE и типом ДД выявлено отрицательную корреляцию средней степени ( $r = -0,35$ ;  $p < 0,05$ ), а с давлением наполнения левого желудочка (ДНЛЖ) – отрицательную корреляцию сильной степени ( $r = -0,50$ ;  $p < 0,00001$ ). Относительно шкалы MoCA отмечалась корреляция средней степени ( $r = -0,30$ ;  $p = 0,0018$ ) с ДД и отрицательная корреляция сильной степени ( $r = -0,41$ ;  $p < 0,05$ ) с ДНЛЖ. Также выявлено отрицательную корреляцию слабой степени между показателем батареи тестов на лобную дисфункцию и ДНЛЖ ( $r = -0,24$ ;  $p < 0,05$ ). Выявлено, что количество баллов по шкале MMSE достоверно коррелирует со статусом курения, индексом объема левого предсердия и индексом массы миокарда левого желудочка (соответственно  $r = 0,23$ ,  $r = -0,25$ ,  $r = -0,25$ ). С показателем по шкале MoCA коррелировали показатели индекса объема левого предсердия и индекс массы миокарда левого желудочка ( $r = -0,25$ ,  $r = -0,18$ ). Вероятность развития когнитивной дисфункции повышалась при увеличении уровня гликозилированного гемоглобина (отношение шансов (ОШ) 2,65; 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,08–6,48;  $p = 0,033$ ), ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 3,18; 95 % ДИ 1,18–8,59;  $p = 0,023$ ) и увеличении ДНЛЖ (ОШ 6,03; 95 % ДИ 2,32–15,69;  $p = 0,0002$ ) – по шкале MMSE, и при ухудшении состояния диастолической функции (ОШ 2,86; 95 % ДИ 1,18–6,94;  $p = 0,020$ ) – по шкале MoCA. По результатам прямой множественной логистической регрессии выявлено, что среди всех показателей только ДНЛЖ достоверно влияло на общее количество баллов по шкале MMSE (ОШ 1,28; 95 % ДИ 1,11–1,47;  $p = 0,0007$ ).

**Выводы.** Выявлено, что показатель диастолической функции имеет достоверное влияние на состояние когнитивной функции. Отмечено отрицательную корреляцию между типом ДД, показателем ДНЛЖ и показателями по шкалам когнитивных функций. Вероятность когнитивной дисфункции по шкале MMSE повышалась при увеличении показателя Hb1Ac, ухудшении состояния диастолической функции, увеличении ДНЛЖ; по шкале MoCA – при ухудшении состояния диастолической функции. По результатам множественной регрессии только ДНЛЖ достоверно влияло на общее количество баллов по шкале MMSE.

**Ключевые слова:** диастолическая дисфункция, давление наполнения левого желудочка, когнитивная дисфункция, ишемическая болезнь сердца.

**Clinical and hemodynamic predictors of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease**

О.О. Nudchenko, М.М. Dolzhenko

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to determine the clinical and hemodynamic risk factors for the development of cognitive dysfunction in patients with coronary heart disease.

**Materials and methods.** 110 patients with a history of acute myocardial infarction, unstable angina pectoris, or coronary artery revascularization were included in the study. Depending on the diastolic function, the patients were divided into three groups: I group – normal diastolic function, II group – impaired relaxation, III group – pseudonormalization or restriction. Cognitive function was assessed on the MMSE, MoCA scales, Frontal Assessment Battery (FAB), Trial Making Test and Rey audio-verbal test.

**Results and discussion.** The average number of points on the MMSE scale with an increase in the severity of diastolic dysfunction (DD) decreased and amounted to  $25.40 \pm 2.58$  in the I group,  $24.95 \pm 2.69$  in the II group, and  $22.30 \pm 3.17$  in the III group ( $p_{1,3} < 0.0001$ ,  $p_{2,3} = 0.001$ ); on the MoCA scale it equaled to  $23.47 \pm 3.41$  in the I group,  $22.09 \pm 3.48$  in the II group and  $19.85 \pm 5.19$  in the III group ( $p_{1,2} = 0.039$ ,  $p_{1,3} = 0.004$ ,  $p_{2,3} > 0.05$ ). A negative correlation of average degree ( $r = -0.35$ ,  $p < 0.05$ ) between MMSE score and the type of DD was revealed, and a negative correlation of the strong degree ( $r = -0.50$ ,  $p < 0.00001$ ) – between MMSE score and left ventricular filling pressure (LVFP). The MoCA scale showed a moderate degree negative correlation ( $r = -0.30$ ,  $p = 0.0018$ ) with DD and a strong degree negative correlation ( $r = -0.41$ ,  $p < 0.05$ ) with LVFP. A negative correlation of a weak degree was also revealed between the score on the FAB and LVFP ( $r = -0.24$ ,  $p < 0.05$ ). It was found that the number of points on the MMSE scale reliably correlates with smoking status, left atrium indexed volume and left ventricular myocardial mass index ( $r = 0.23$ ,  $r = -0.25$ ,  $r = -0.25$ , respectively). The values of the left atrium volume index and left ventricular myocardial mass index correlated with the score on the MoCA scale ( $r = -0.25$ ,  $r = -0.18$ , respectively). The likelihood of development of cognitive dysfunction increased with an increase in glycated hemoglobin (OR 2.65, 95 % CI 1.08–6.48,  $p = 0.033$ ), diastolic function worsening (OR 3.18, 95 % CI 1.18–8.59,  $p = 0.023$ ) and an increase in LVFP (OR 6.03, 95 % CI 2.32–15.69,  $p = 0.0002$ ) on the MMSE scale, and with a worsening of diastolic function (OR 2.86, 95 % CI 1.18–6.94,  $p = 0.020$ ) on the MoCA scale. According to the results of direct multiple logistic regression, it was revealed that among all the indicators, only LVFP significantly affected the total number of points on the MMSE scale (OR 1.28, 95 % CI 1.11–1.47,  $p = 0.0007$ ).

**Conclusions.** It was revealed that the diastolic function has a significant influence on the state of cognitive function. A negative correlation was noted between the type of DD, LVFP, and the scores on the scales of cognitive functions. The likelihood of cognitive dysfunction on the MMSE scale increased with an increase in glycated hemoglobin, diastolic function worsening, increase in LVFP, diastolic function worsening (on the MoCA scale). According to the results of multiple regression, only LVFP significantly affected the total number of points on the MMSE scale.

**Key words:** diastolic dysfunction, left ventricular filling pressure, cognitive dysfunction, coronary heart disease.



# Клінічний прогноз упродовж 12 місяців та його предиктори в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка

Л.Г. Воронков, К.В. Войцеховська, С.В. Федьків, В.І. Коваль, П.М. Бабіч

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

**Мета роботи** – встановити клініко-інструментальні параметри, які асоціюються з розвитком несприятливих серцево-судинних подій (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) і фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$  при спостереженні упродовж 12 місяців, та визначити їх граничні значення.

**Матеріали і методи.** Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів віком 18–75 років із ХСН, II–IV функціональних класів за NYHA, з фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$ . Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації. Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Період спостереження становив 12 міс, середній час до настання комбінованої критичної події – 8,67 міс. Пошук граничних значень предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними.

**Результати та обговорення.** За результатами кластерного аналізу, інформативними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами із ХСН протягом 12 міс є кількість втрачених кілограмів за останні 6 міс  $> 4,5$  кг або втрата маси тіла  $> 6,03\%$ , окружність плеча ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см, напруженої руки  $\leq 35$  см, стегна  $\leq 50$  см, товщина шкірно-жирової складки над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм, відсоток жирової маси тіла  $\leq 16,7\%$ , індекс м'язової маси кінцівок  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup>, індекс маси тіла  $\leq 31,2$  кг/м<sup>2</sup>, рівень С-реактивного білка  $> 4,52$  мг/мл, вміст холестерину крові  $\leq 4,5$  ммоль/л, показник потокозалежної вазодилатації  $\leq 9,09\%$ , показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (TAPSE)  $\leq 11$  мм та відношення TAPSE до рівня систолічного тиску в легеневій артерії  $\leq 0,27$ , сума балів за Міннесотським опитувальником  $> 61$  бала, за шкалою DEFS  $> 22$  бали, за анкетною Університету Дюка  $\leq 8,575$  бала, дистанція тесту із 6-хвилинною ходьбою  $\leq 255$  м та показник тесту з розгинанням нижньої кінцівки  $\leq 22$ .

**Висновки.** Результати вимірювання антропометричних показників, що відображають стан нутритивного статусу пацієнтів із ХСН, мають перевагу над результатами денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику.

**Ключові слова:** хронічна серцева недостатність, втрата маси тіла, прогноз, предиктори.

**П**опри значні досягнення в галузі медикаментозного та хірургічного лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН), її поширеність продовжує зростати [19]. Прогноз при цьому захворюванні залишається несприятливим [6]. Серед пацієнтів із ХСН щоріч-

на смертність коливається від 7 % для стабільних/амбулаторних пацієнтів і до 17 % – серед стаціонарних хворих, а частота госпіталізацій за 12 міс становить 44 і 32 % відповідно [17]. За іншими даними, смертність серед хворих із тяжкими стадіями ХСН за рік сягає 50 % [9], а 5-річна вижива-

ність пацієнтів із ХСН становить 56 % серед чоловіків та 49 % серед жінок [18].

Актуальність аналізу предикторів виживання хворих із ХСН і зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) полягає в можливості вдосконалення диспансеризації таких пацієнтів. У раніше проведених дослідженнях повідомлялося, що найбільш сильними предикторами летального наслідку в пацієнтів із ХСН є похилий вік, високий функціональний клас за NYHA та низька швидкість клубочкової фільтрації; іншими незалежними предикторами виживання були ФВЛШ, наявність хронічного обструктивного захворювання легень, цукрового діабету (ЦД), зниження систолічного артеріального тиску, чоловіча стать, підвищення рівня сечової кислоти, низький індекс маси тіла (ІМТ) та рівень гемоглобіну [8]. У дослідженні BIOSTAT-CHF найбільш сильними предикторами госпіталізації були старший вік, наявність периферичних набряків, низький систолічний артеріальний тиск та швидкість клубочкової фільтрації [30].

Є дані, що кахексія, саркопенія та ненавмисна втрата маси тіла пов'язані з гіршим прогнозом при ХСН [26]. У Європейських рекомендаціях з діагностики та лікування серцевої недостатності критерій кахексії, а точніше наявності кахектичного процесу, визначений як втрата маси тіла  $\geq 6\%$  за останні 6–12 міс [23]. Утім у реальній практиці ретроспективне визначення наявності цієї ознаки не видається достатньо точним – особливо з огляду на можливі епізоди гіперволемії на тлі спостереження. У цій ситуації актуальним вбачається встановлення тих об'єктивних показників, які відображають нутритивний статус пацієнтів і котрі могли б сприяти стратифікації їх клінічного ризику.

**Мета роботи** – встановити клініко-інструментальні параметри, які асоціюються з розвитком несприятливих серцево-судинних подій (смерть або госпіталізація) у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю і фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$  при спостереженні упродовж 12 місяців, та визначити їх граничні значення.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 120 гемодинамічно стабільних пацієнтів із ХСН (97 чоловіків, 23 жінки) віком 18–75 років (у середньому  $(60,95 \pm 0,86)$  року), II–IV функціональних класів за NYHA, з ФВЛШ  $\leq 35\%$  (у середньому  $(26,76 \pm 0,59)\%$ ), які спостерігалися на базі відділу серцевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України у 2014–2019 рр. Серед досліджуваних переважали чоловіки – 80,8 % ( $n=97$ ). Етіологічним чинником розвитку ХСН були іше-

мічна хвороба серця ( $n=104$ ) або дилатаційна кардіоміопатія ( $n=15$ ). Супутню артеріальну гіпертензію в анамнезі мали 102 досліджуваних, ЦД – 34 пацієнти. Більше половини пацієнтів мали постійну або персистентну форму фібриляції передсердь (57,5 %). Інфаркт міокарда в анамнезі відзначено у 49 осіб.

У дослідження не залучали хворих віком понад 75 років, з навмисною втратою маси тіла, набутими і природженими вадами серця, захворюваннями шлунково-кишкового тракту в стадії загострення, які обмежують можливість прийому їжі або характеризуються синдромом мальабсорбції, гіпо- та гіпертиреозом, інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 3 місяців, запальними та рестриктивними ураженнями серця, інсулінозалежним ЦД, хронічним легеневою серцем, хронічною нирковою недостатністю V стадії, термінальною стадією печінкової недостатності, бронхіальною астмою та хронічним обструктивним захворюванням легень у стадії загострення, онкологічними та інфекційними захворюваннями.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження, спеціальних інструментальних і лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями з діагностики та лікування серцевої недостатності Європейського товариства кардіологів і відповідними рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 23]. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації. Протокол дослідження був схвалений етичним комітетом ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У всіх учасників отримано письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Протокол обов'язкового обстеження передбачав електрокардіографію, ехокардіографію за стандартною методикою [4], рутинні лабораторні аналізи (загальноклінічні та біохімічні), визначення швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI [27], оцінювання якості життя за допомогою опитувальника The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ), оцінювання рівня побутової фізичної активності за допомогою анкети Університету Дюка [3, 14], оцінювання психологічного статусу за шкалою депресії Бека [15] і оцінювання втомлюваності після фізичних навантажень за шкалою DEFS (Dutch Exertion Fatigue Scale) [29]. Усім пацієнтам проводили загальноклінічне фізикальне обстеження, вимірювання товщини шкірно-жирової складки (ШЖС) у чотирьох точках за допомогою каліметра, розрахунок відсотка жирової маси тіла (% ЖМТ) з використанням формули Durnin – Womersley [12], вимірювання окружностей плеча ненапруженої та напру-

Таблиця 1

**Опис категоріальної шкали змінної, яка є кандидатом на предиктори**

Категорія	Опис категорії
Величина показника менша за граничне значення або дорівнює йому	Якщо величина показника кількісної змінної, що аналізується, менша за обране на поточному кроці кластерного аналізу граничне значення або дорівнює йому
Величина показника більша за граничне значення	Якщо величина показника кількісної змінної, що аналізується, більша за обране на поточному кроці аналізу граничне значення

женої руки, галії і стегна. Вазодилатаційну функцію ендотелію (потокозалежну вазодилатацію – ПЗВД) оцінювали ультрасонографічним методом за допомогою проби з реактивною гіперемією [5]. Функціональні можливості пацієнтів досліджували за допомогою стандартного тесту із 6-хвилинною ходьбою і стандартизованого тесту з розгинанням нижньої кінцівки, за результатами якого оцінювали витримку чотириголового м'яза стегна. Компонентний склад тіла досліджували за допомогою подвійно-енергетичної рентгенівської денситометрії з використанням DXA (Hologic, Discovery Wi (S/N 85811) 13.3), яку було проведено 77 пацієнтам. Для об'єктивної оцінки кількості жирової і нежирової м'якої тканини вимірювання скоригували відносно зросту пацієнта, вирахувавши індекси жирової маси і м'язової маси кінцівок.

Лікування пацієнтів здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1, 23], воно передбачало застосування діуретиків,  $\beta$ -адреноблокаторів (95,8 %), інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ) або сартанів (69,2 %), а також антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів (93,3 %).

Щоб оцінити досягнення комбінованої кінцевої точки (ККТ), інформацію про стан хворих збирали методом телефонного опитування.

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою програм Microsoft Excel, IBM SPSS Statistics 23.0. Дату залучення пацієнта в дослідження вважали початком спостереження. Кінцева точка була комбінованою і визначалася як час до першої госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією ХСН або смерті. Період спостереження становив 12 міс, середній час до настання комбінованої критичної події – 8,67 міс.

Пошук граничних значень предикторів було здійснено за допомогою кластерного аналізу за двома змінними. За першу змінну було взято статус пацієнта (досягнення ККТ). Як другу змінну

Таблиця 2

**Таблиця спряженості ознак, що застосовувалася для пошуку предикторів виживаності, розрахунку критерію  $\chi^2$  Пірсона та відношення шансів**

Категорії кількісної змінної, що аналізується	Комбінована точка	
	Подія настала	Подія не настала
Значення менше граничного значення або йому дорівнює	a	b
Значення більше граничного значення	c	d

аналізували всі можливі кількісні змінні, які були кандидатами на предиктори. Як метрику для оцінювання відстані між кластерами використано статистику  $\chi^2$ , скориговану за допомогою поправки Йейтса. Для цього покроково вибирали граничне значення і перетворювали кількісну змінну в категоріальну за шкалою, наведеною в *табл. 1*.

Надалі застосували критерій  $\chi^2$  Пірсона з поправкою Йейтса. Вибір найкращого розподілу даних на два кластери робили за максимальним значенням статистики  $\chi^2$  з урахуванням експертної оцінки одержаних результатів.

У процесі аналізу дані представляли у вигляді таблиці спряженості ( $2 \times 2$ ), яка мала такий вигляд (*табл. 2*).

Крім того, обчислювалося значення р статистичної значущості різниці між кластерами та відношення шансів (ВШ) з 95 % довірчим інтервалом (ДІ) як пряме (відношення шансів у підгрупі з кращою виживаністю до шансів у підгрупі з гіршою виживаністю), так і зворотне. Шанси обчислювалися як шанси суб'єкта зі значеннями менше за граничне значення до шансів зі значеннями більше за граничне значення мати кращий прогноз порівняно з прогнозом, який спостерігався для пацієнтів зі значенням змінної-предиктора менше граничного значення або йому дорівнював.

На другому етапі кількісні змінні перетворювали в категоріальні з урахуванням знайденого на першому етапі граничного значення і будували криві виживаності з використанням методу Каплана – Меєра, застосовували логранговий критерій.

## РЕЗУЛЬТАТИ

За період 12-місячного спостереження із 120 обстежуваних 50 пацієнтів досягли ККТ. Ця група пацієнтів статистично значуще не відрізнялася від групи хворих, які не досягли ККТ, за віком, етіологічним фактором серцевої недостатності, наявністю ЦД, фібриляції передсердь, тривалістю серце-

Таблиця 3

**Порівняльна клінічна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від досягнення ними комбінованої кінцевої точки впродовж 12 місяців спостереження**

Показник	Усі хворі (n=120)	Досягли ККТ (n=50)	Не досягли ККТ (n=70)
Вік, роки	62,5 (55,3; 68,0)	62,5 (55,0; 68,0)	62,5 (55,8; 69,0)
Тривалість серцевої недостатності, міс	24,0 (8,3; 48,0)	24 (11; 51)	24 (7; 48)
ІХС	104 (86,7 %)	47 (94,0 %)	57 (81,4 %)
ІХС у поєднанні з АГ	100 (83,3 %)	45 (90,0 %)	55 (78,6 %)
АГ	102 (85,0 %)	45 (90,0 %)	57 (81,4 %)
ДКМП	15 (12,5 %)	3 (6,0 %)	12 (17,1 %)
Інфаркт міокарда в анамнезі	49 (40,8 %)	26 (52,0 %)	23 (32,9 %)*
ЦД	34 (28,3 %)	15 (30,0 %)	19 (27,1)
Фібриляція передсердь	69 (57,5 %)	28 (56,0 %)	41 (58,6 %)
Анемія	23 (19,2 %)	17 (34,0 %)	6 (8,6 %)**
II ФК за NYHA	46 (38,3 %)	10 (20,0 %)	36 (51,4 %)**
III–IV ФК за NYHA	74 (61,7 %)	40 (80,0 %)	34 (48,6 %)**
β-адреноблокатори	115 (95,8 %)	47 (94,0 %)	68 (97,1 %)
ІАПФ/сартани	83 (69,2 %)	29 (58,0 %)	54 (77,1 %)*
Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів	112 (93,3 %)	48 (96,0 %)	64 (91,4 %)
Діуретики	117 (97,5 %)	49 (98,0 %)	68 (97,1 %)
Втрата маси тіла ≥ 6 % за останні 6 місяців	59 (49,2 %)	36 (72,0 %)	23 (32,9 %)**

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як медіана (верхній; нижній квантилі). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів, які досягли ККТ: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,001$ . ІХС – ішемічна хвороба серця; АГ – артеріальна гіпертензія; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія; ФК – функціональний клас.

вої недостатності, часткою пацієнтів, які приймали β-адреноблокатори, антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів і діуретики. Водночас серед пацієнтів, які досягли ККТ, було менше осіб, які приймали ІАПФ або сартани. Також у групі досліджуваних, які досягли ККТ, було більше пацієнтів з III–IV функціональним класом за NYHA ( $p=0,001$ ), із втратою маси тіла  $\geq 6\%$  за останні 6 міс ( $p < 0,001$ ), анемією ( $p=0,001$ ), з перенесеним інфарктом міокарда ( $p=0,040$ ) (табл. 3).

У групі пацієнтів, які досягли ККТ, відзначалися нижчі величини систолічного ( $p=0,008$ ) і діастолічного ( $p=0,002$ ) артеріального тиску, окружностей плеча напруженої ( $p=0,002$ ) і ненапруженої ( $p=0,003$ ) руки, стегна ( $p=0,013$ ), товщини ШЖС над трицепсом ( $p=0,017$ ), % ЖМТ ( $p=0,048$ ). Дані лабораторних досліджень свідчать про нижчі рівні гемоглобіну ( $p=0,046$ ), загального холестерину ( $p=0,035$ ), альбуміну ( $p=0,012$ ), а також про вищі

рівні С-реактивного білка (С-РБ) ( $p=0,024$ ) в пацієнтів цієї групи. Рівень інтерлейкіну-6 наближався до статистично значущої різниці в бік більших його значень у групі пацієнтів, що досягли ККТ ( $p=0,052$ ). Аналіз структурно-функціональних показників серця виявив у групі пацієнтів, які досягли ККТ, статистично значуще більші значення розміру лівого передсердя ( $p=0,025$ ), нижчі значення відношення показника систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця (TAPSE) до рівня систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) ( $p=0,006$ ), TAPSE ( $p=0,022$ ), вищі індекси КДО ЛШ ( $p=0,036$ ) та КСО ЛШ ( $p=0,019$ ), вищі показники СТЛА ( $p=0,026$ ) та нижчі значення потокозалежної вазодилаторної відповіді ( $p=0,016$ ) (табл. 4).

Також у пацієнтів, які досягли ККТ, виявлено нижчі функціональні можливості (менші дистанція 6-хвилинної ходьби ( $p=0,008$ ) і кількість роз-

Таблиця 4

**Показники інструментального і лабораторного обстеження та антропометричні параметри в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від досягнення ними комбінованої кінцевої точки впродовж 12 місяців спостереження, медіана (верхній; нижній квартилі)**

Показник	Досягли ККТ (n=50)	Не досягли ККТ (n=70)	p
САТ, мм рт. ст.	110 (104; 120)	120 (110; 120)	0,008
ДАТ, мм рт.ст.	70 (70; 80)	80 (70; 80)	0,002
Ліве передсердя, см	4,95 (4,48; 5,40)	4,75 (4,35; 5,00)	0,025
TAPSE	10 (8; 14)	13 (11; 17)	0,022
TAPSE/СТЛА	0,18 (0,13; 0,24)	0,27 (0,17; 0,38)	0,006
ІКДО ЛШ	112,7 (90,1; 142,8)	95,8 (82,1; 125,3)	0,036
ІКСО ЛШ	82,9 (67,7; 111,0)	71,8 (54,5; 99,0)	0,019
СТЛА	60 (50; 65)	55 (45; 63)	0,026
ПЗВД, %	5,71 (3,7; 7,43)	6,72 (5,01; 9,23)	0,016
Гемоглобін, г/л	139 (120; 156)	145 (136; 156)	0,046
Холестерин, ммоль/л	4,0 (3,5; 4,5)	4,4 (3,7; 5,1)	0,035
Альбумін, г/л	36 (35; 39)	38 (35; 41)	0,012
С-РБ, мг/мл	6,0 (3,0; 9,3)	4,0 (2,0; 6,9)	0,024
Інтерлейкін-6, пг/мл	4,82 (3,34; 17,24)	3,51 (1,75; 9,46)	0,052
Окружність плеча ненапруженої руки, см	28,5 (26,4; 32,0)	31,0 (28,0; 34,0)	0,003
Окружність плеча напруженої руки, см	31,0 (27,8; 33,6)	33,3 (30,0; 36,6)	0,002
Окружність стегна, см	48 (46; 53)	52 (48; 57)	0,013
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	10 (6; 14)	13 (8; 22)	0,017
% ЖМТ	27,7 (19,8; 34,4)	29,7 (24,6; 36,8)	0,048

САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ІКДО ЛШ – індекс кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка; ІКСО ЛШ – індекс кінцевосистолічного об'єму лівого шлуночка.

гинань нижньої кінцівки в стандартизованій пробі ( $p=0,043$ ), більша сума балів за шкалою DEFS ( $p=0,006$ ), вони мали більшу суму балів за Міннесотським опитувальником ( $p=0,004$ ) та шкалою депресії Бека ( $p=0,014$ ), меншу суму балів за анкетною Університету Дюка ( $p=0,011$ ).

У попередній роботі ми виявили прогностичні чинники розвитку несприятливих серцево-судинних подій (смерті та госпіталізації) в обстеженій когорті пацієнтів при довгостроковому спостереженні [2]. У цій роботі для якомога більш обґрунтованого визначення тактики ведення таких пацієнтів ми поставили за мету з'ясувати референтні значення відповідних клініко-інструментальних показників, асоційованих із ризиком настання

вищезазначеної клінічної точки. Результати кластерного аналізу представлені в *табл. 5*.

За даними проведеного аналізу, найбільш інформативними предикторами настання комбінованої критичної події виявилися відсоток втрати маси тіла за останні 6 міс ( $\chi^2=17,635$ ), сума балів за Міннесотським опитувальником ( $\chi^2=13,166$ ), кількість втрачених кілограмів останні 6 міс ( $\chi^2=12,829$ ), сума балів за шкалою DEFS ( $\chi^2=11,404$ ), окружність плеча напруженої ( $\chi^2=10,759$ ) та ненапруженої ( $\chi^2=10,758$ ) руки, результати тесту на витривалість 4-голового м'яза стегна ( $\chi^2=9,954$ ), сума балів за анкетною Університету Дюка ( $\chi^2=9,387$ ), показник TAPSE ( $\chi^2=8,390$ ), окружність стегна ( $\chi^2=7,383$ ). Менш

Таблиця 5

**Предиктори досягнення комбінованої кінцевої точки в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за результатами кластерного аналізу**

Параметр	Граничне значення	a	b	c	d	$\chi^2$	p	ВШ	Нижня межа	Верхня межа
Втрата маси тіла за останні 6 міс, %	> 6,03	14	48	36	22	17,635	0,000	5,610	2,528	12,453
Втрата маси тіла за останні 6 міс, кг	> 4,5	14	44	36	26	12,829	0,000	4,352	1,985	9,540
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	≤ 31,225	39	39	11	31	5,425	0,020	0,355	0,156	0,805
Окружність плеча ненапруженої руки, см	≤ 32,5	45	43	5	27	10,758	0,001	0,177	0,062	0,502
Окружність плеча напруженої руки, см	≤ 35	46	45	4	25	10,759	0,001	0,157	0,050	0,486
Окружність стегна, см	≤ 50	32	26	18	44	7,383	0,007	0,332	0,156	0,706
Товщина ШЖС над трицепсом, мм	≤ 24	48	55	2	15	5,923	0,015	0,153	0,033	0,702
Товщина ШЖС у паховій ділянці, мм	≤ 8,5	13	7	37	63	4,286	0,038	0,316	0,116	0,864
% ЖМТ за формулою Durnin – Womersley	≤ 16,7	9	3	41	67	4,667	0,031	0,204	0,052	0,797
Індекс м'язової маси кінцівок, кг/м <sup>2</sup>	≤ 8,96	34	30	2	11	4,759	0,029	0,160	0,033	0,782
С-РБ, мг/мл	> 4,52	14	37	36	31	7,150	0,007	3,069	1,407	6,697
Холестерин, ммоль/л	≤ 4,5	40	40	10	30	5,867	0,015	0,333	0,144	0,772
ПЗВД, %	≤ 9,09	44	51	4	19	5,277	0,022	0,244	0,070	0,772
TAPSE, мм	≤ 11	16	12	8	32	8,390	0,004	0,188	0,064	0,551
TAPSE/СТЛА	≤ 0,27	21	25	3	19	5,351	0,021	0,188	0,049	0,724
Сума балів за Міннесотським опитувальником	> 61	27	60	23	10	13,166	0,000	5,111	2,141	12,204
Сума балів за анкетною Університету Дюка	≤ 8,575	15	5	35	65	9,387	0,002	0,179	0,060	0,535
Сума балів за шкалою DEFS	> 22	27	58	23	11	11,404	0,001	4,492	1,917	10,523
Дистанція тесту із 6-хвилинною ходьбою, м	≤ 255	18	12	16	39	6,493	0,011	0,274	0,107	0,696
Результати тесту на витривалість 4-голового м'яза стегна	≤ 12	13	4	21	47	9,954	0,002	0,137	0,040	0,472

інформативними, але статистично значущими, виявилися такі показники, як рівень С-РБ ( $\chi^2=7,150$ ), результати тесту із 6-хвилинною ходьбою ( $\chi^2=6,493$ ), товщина ШЖС над трицепсом ( $\chi^2=5,923$ ), рівень загального холестерину ( $\chi^2=5,867$ ), ІМТ ( $\chi^2=5,425$ ), TAPSE/СТЛА

( $\chi^2=5,351$ ), ПЗВД ( $\chi^2=5,277$ ), індекс м'язової маси кінцівок ( $\chi^2=4,759$ ), % ЖМТ за формулою Durnin – Womersley ( $\chi^2=4,667$ ), товщина ШЖС у паховій ділянці ( $\chi^2=4,286$ ).

Щоб оцінити кумулятивне виживання пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ, виконано аналіз

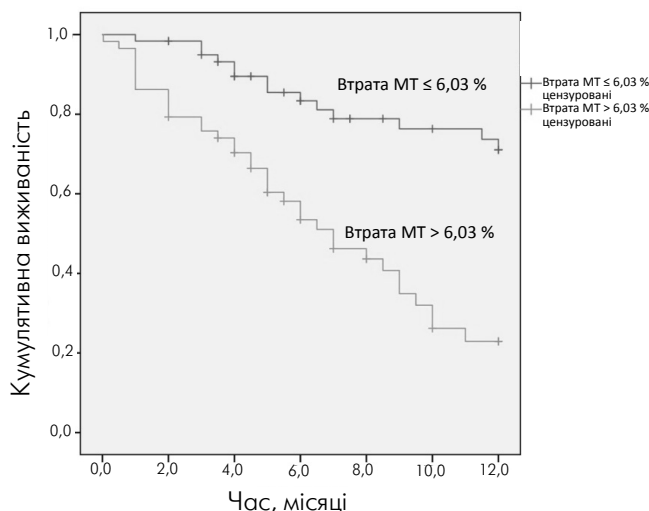


Рис. 1. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від відсотка втрачених кілограмів за останні 6 місяців (логранговий тест:  $p < 0,001$ ).

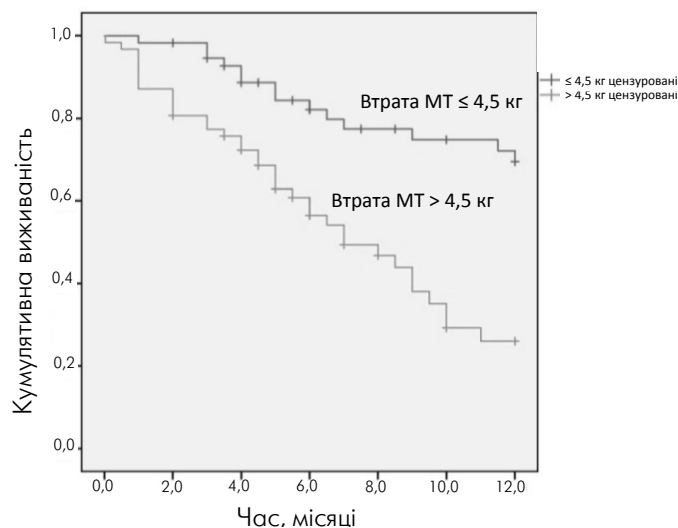


Рис. 2. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від кількості втрачених кілограмів за останні 6 місяців (логранговий тест:  $p < 0,001$ ).

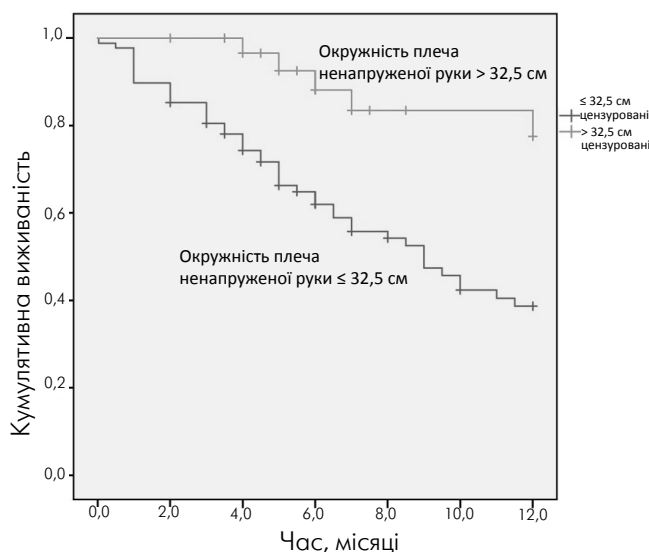


Рис. 3. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності плеча ненапруженої руки (логранговий тест:  $p = 0,001$ ).

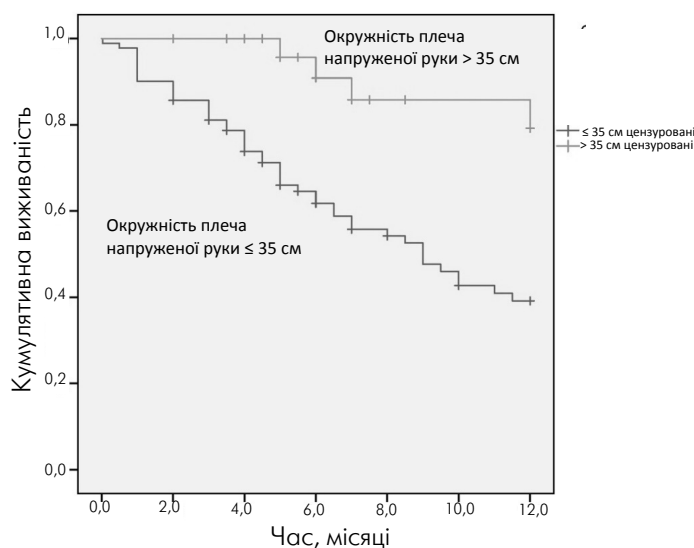


Рис. 4. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності плеча напруженої руки (логранговий тест:  $p = 0,001$ ).

методом Каплана – Меєра з побудовою кривих, який показав статистично значуще зменшення часу до настання комбінованої критичної події при втраті маси тіла  $> 6,03\%$  за останні 6 міс (рис. 1).

У результаті кластерного аналізу виявлено дві групи пацієнтів із ХСН за кількістю втрачених кілограмів за останні 6 міс, в яких істотно відрізнялася 12-місячна виживаність. Відмінності щодо 12-місячної кумулятивної виживаності, оціненої за пороговим значенням кількості втрачених кілограмів за попередні 6 міс, у виявлених групах були

статистично значущими за логранговим критерієм ( $p < 0,001$ ) на користь гіршої виживаності в групі з втратою  $> 4,5$  кг (рис. 2).

Аналіз виживаності досліджуваних пацієнтів із ХСН показав, що гірші клінічні наслідки цього синдрому виявляються в пацієнтів зі значеннями окружностей плеча ненапруженої  $\leq 32,5$  см та напруженої руки  $\leq 35$  см, стегна  $\leq 50$  см, товщини ШЖС над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  см (рис. 3–7).

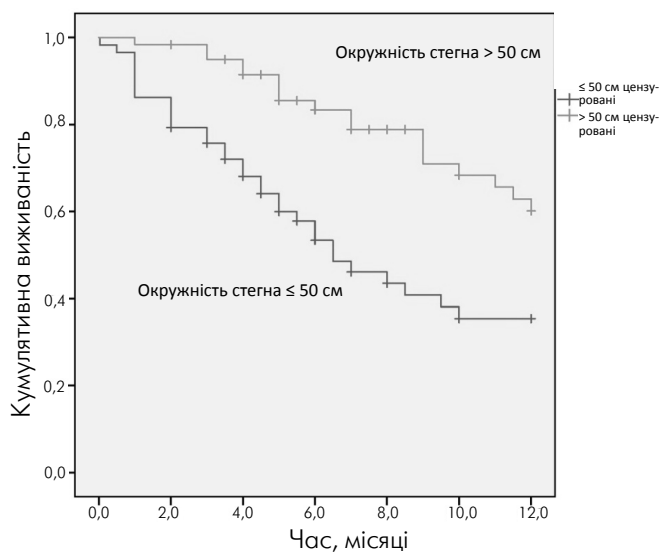


Рис. 5. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення окружності стегна (логранговий тест:  $p=0,001$ ).

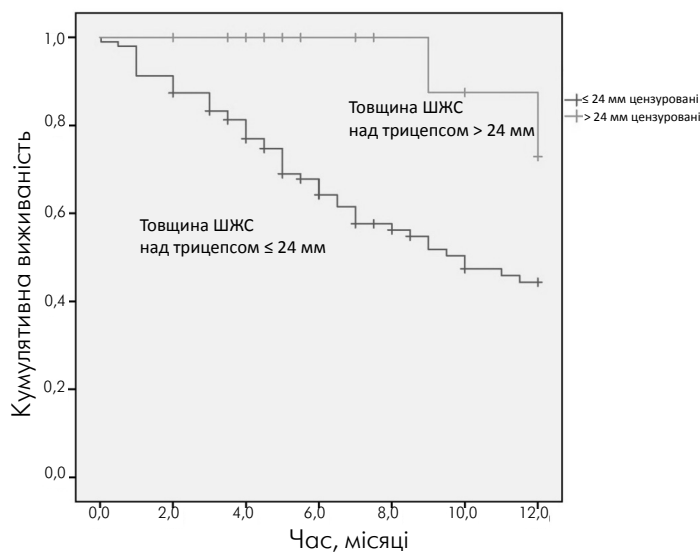


Рис. 6. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення товщини шкірно-жирової складки над трицепсом (логранговий тест:  $p=0,019$ ).

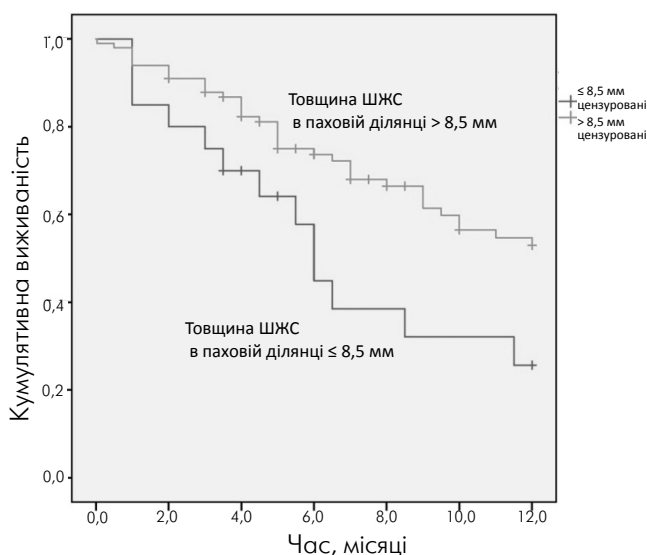


Рис. 7. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення товщини шкірно-жирової складки в паховій ділянці (логранговий тест:  $p=0,015$ ).

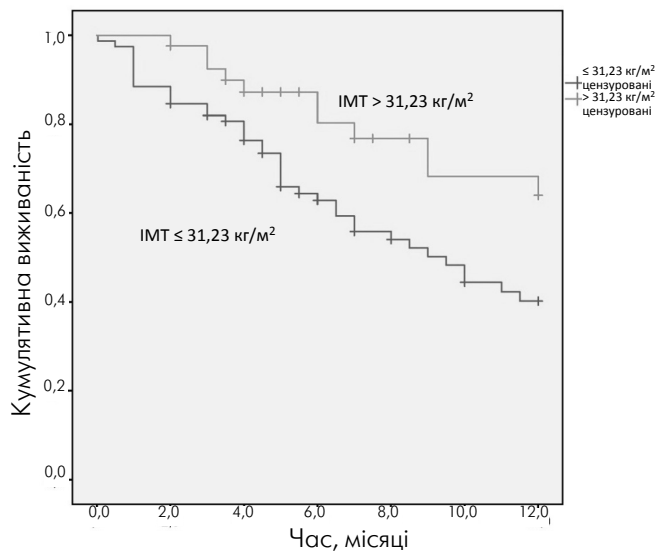


Рис. 8. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення індексу маси тіла (логранговий тест:  $p=0,018$ ).

Кращий клінічний прогноз стосовно настання комбінованої критичної події мали пацієнти з більшими значеннями ІМТ. Середній час до настання комбінованої критичної події у групі пацієнтів з  $ІМТ > 31,23 \text{ кг/м}^2$  становив 10,02 міс, а в групі пацієнтів з  $ІМТ \leq 31,23 \text{ кг/м}^2$  – 7,98 міс. Відмінність між кривими виживаності Каплана – Меєра за логранговим критерієм статистично значуща ( $p=0,018$ ; рис. 8).

Також шанси кращого клінічного прогнозу мали пацієнти з більшими значеннями відсотка жирової маси тіла (рис. 9).

## ОБГОВОРЕННЯ

У результаті аналізу даних 12-місячного спостереження за 120 хворими із ХСН та ФВЛШ



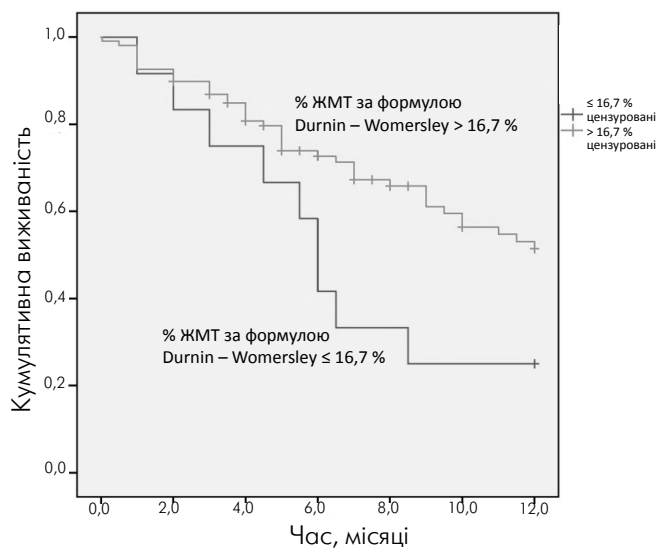


Рис. 9. Криві настання комбінованої критичної події (смерть або госпіталізація) залежно від граничного значення відсотка жирової маси тіла (логранговий тест:  $p=0,032$ ).

$\leq 35\%$  виявлено граничні значення предикторів настання комбінованої критичної події. Наші результати збігаються з попередніми дослідженнями, які вказують на несприятливий прогноз пацієнтів із ХСН із втратою маси тіла [22, 25]. Виявлений нами граничний показник відсотка втрати маси тіла за попередні 6 міс (6,03 %) збігся з актуальним критерієм серцевої кахексії, рекомендованим Європейським товариством кардіологів з діагностики та лікування ХСН [23]. Також варто зауважити, що втрата лише 4,5 кг за попередні 6 міс, яка часто залишається поза увагою лікарів, статистично значуще пов'язана з гіршим однорічним прогнозом у пацієнтів з ХСН.

Отримані нами дані щодо кращого прогнозу в пацієнтів з ІМТ  $> 31,23 \text{ кг/м}^2$  підтверджують раніше встановлений факт так званого «парадоксу ожиріння» у пацієнтів із ХСН. У масштабному метааналізі, що охопив 9 клінічних досліджень із загальною кількістю 28 209 пацієнтів і середнім періодом спостереження 2,7 року, було продемонстровано зв'язок надлишкової маси тіла (відношення ризиків 0,84 (95 % ДІ 0,79–0,90)) і ожиріння (відношення ризиків 0,67 (95 % ДІ 0,62–0,73)) з нижчим ризиком як загальної, так і серцево-судинної смертності порівняно з хворими із ХСН та нормальною масою тіла [20]. Однак дослідження, проведене А. Oreopoulos та співавторами для оцінювання зв'язку між показниками прямого вимірювання складу тіла за допомогою денситометрії та прогностичними факторами у 140 хворих із ХСН, продемонструвало, що у 41 % обстежених пацієнтів ІМТ помилково ототожнюється з кількістю жирової маси. Так, ІМТ корелював як із

м'язовою масою ( $r=0,72$ ), так і з відсотком жирової маси тіла ( $r=0,67$ ) [21]. Отже, можливо, прямі показники складу тіла можуть бути кращими маркерами для оцінювання прогностичної ролі нутритивного статусу в пацієнтів з ХСН. У нашому дослідженні індекс м'язової маси кінцівок продемонстрував кращий зв'язок з виживаністю, ніж показники жирової маси. За різними даними, розвитку саркопенії сприяють нейрогуморальна активація [10], оксидантний стрес [24], ендотеліальна дисфункція [11], системне імунне запалення [16, 28]. Прогностичне значення рівня С-РБ підтверджує роль хронічного системного низькоінтенсивного запалення в прогресуванні ХСН та узгоджується з даними інших дослідників щодо його ролі в передбаченні несприятливого клінічного прогнозу [7].

Також, крім широко використовуваних у клінічній та науковій практиці методів оцінювання надлишку жирової тканини за допомогою вимірювань маси тіла і розрахунку ІМТ, є дослідження, в яких вивчали взаємозв'язок між товщиною шкірної складки над трицепсом і прогнозом виживання серед пацієнтів із ХСН зі зниженою ФВЛШ неішемичного генезу. Виявлено, що зниження цього показника є значущим незалежним прогностичним маркером ризику несприятливого прогнозу при ХСН: у тих пацієнтів, які вижили, товщина шкірної складки над трицепсом була на 10 % більшою, ніж у померлих, а товщина  $> 20 \text{ мм}$  спостерігалася тільки у 9 % померлих пацієнтів на відміну від 22 % тих, що вижили ( $p=0,027$ ) [31]. У нашому дослідженні такі антропометричні показники, як окружність плеча ненапруженої та напруженої руки, стегна, товщина ШЖС над трицепсом, у паховій ділянці та розрахунковий % ЖМТ довели свою високу прогностичну цінність.

Відомо, що для відношення TAPSE/СТЛА, яке вважають маркером правошлуночкової дисфункції, значення  $< 0,36$  є незалежним прогностичним показником смертності в пацієнтів з ХСН зі зниженою або збереженою ФВЛШ [13]. На відміну від вищезазначених результатів, у нашому дослідженні в когорті пацієнтів із ХСН та ФВЛШ  $\leq 35\%$  цей показник мав вплив на прогноз при значенні  $< 0,24$ . Отже, оцінювання відношення TAPSE/СТЛА може сприяти виявленню хворих із гіршим прогнозом і має бути частиною рутинного обстеження пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ.

Дані нашого дослідження також продемонстрували, що стандартизоване анкетування, тест із 6-хвилинною ходьбою та з розгинанням нижньої кінцівки можуть слугувати додатковими критеріями несприятливого клінічного прогнозу впродовж найближчого року.

Результати дослідження свідчать, зокрема, про важливість антропометричних показників для стратифікації ризику пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ.

## ВИСНОВКИ

1. Частота настання комбінованої критичної події в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$  впродовж 12 місяців становить 41,7%.

2. За результатами кластерного аналізу інформативними предикторами досягнення комбінованої кінцевої точки пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю протягом 12 місяців є кількість втрачених кілограмів за останні 6 місяців  $> 4,5$  кг, втрата маси тіла  $> 6,03\%$  за останні 6 місяців, окружність плеча ненапруженої руки  $\leq 32,5$  см, напруженої руки  $\leq 35$  см, стегна  $\leq 50$  см, товщина шкірно-жирової складки над трицепсом  $\leq 24$  мм та в паховій ділянці  $\leq 8,5$  мм, відсоток жирової маси тіла  $\leq 16,7\%$ , індекс м'язової маси кінцівок  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup>, індекс маси тіла  $\leq 31,2$  кг/м<sup>2</sup>, рівень

C-реактивного білка  $> 4,52$  мг/мл, вміст холестерину крові  $\leq 4,5$  ммоль/л, потокозалежна вазодилататорна відповідь  $\leq 9,09\%$ , показник систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця  $\leq 11$  мм та відношення показника систолічної екскурсії площини трикуспідального кільця до рівня систолічного тиску в легеневій артерії  $\leq 0,27$ , сума балів за Міннесотським опитувальником  $> 61$  бала, за шкалою DEFS  $> 22$  балів, за анкетною Університету Дюка  $\leq 8,575$  бала, дистанція тесту із 6-хвилинною ходьбою  $\leq 255$  м та результат тесту із розгинанням нижньої кінцівки  $\leq 22$ .

4. Результати вимірювання антропометричних показників, що відображають стан нутритивного статусу пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю, мають перевагу перед результатами денситометричного визначення тканинних складових тіла у стратифікації їх довготермінового клінічного ризику.

5. Отримані дані можуть бути використані з метою формування груп активного диспансерного спостереження пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та фракцією викиду лівого шлуночка  $\leq 35\%$ .

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В.; збір матеріалу – К.В., В.К.; формування бази даних, написання статті – К.В.; статистичне опрацювання даних – П.Б.; координування клінічного дослідження – С.Ф.; редактування – Л.В., С.Ф.*

## Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 3.– С. 11–59.
2. Воронков Л.Г., Войцеховська К.В., Федьків С.В. та ін. Предиктори довгострокового клінічного прогнозу в пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Т. 26, № 5.– С. 33–42. doi: 10.31928/1608-635X-2019.5.3342
3. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П. Качество жизни при сердечной недостаточности: актуальные аспекты // Серцева недостатність.– 2010.– № 2.– С. 12–16.
4. Коваленко В.М., Іванів Ю.А. Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики асоціації кардіологів України і Всеукраїнської асоціації фахівців з ехокардіографії / За ред. В.М. Коваленка та ін.– К., 2015.
5. Alem M.M. Endothelial Dysfunction in Chronic Heart Failure: Assessment, Findings, Significance, and Potential Therapeutic Target // Int. J. Mol. Sci.– 2019.– Vol. 20.– P. 3198. doi: 10.3390/ijms20133198.
6. Anker S.D., Negassa A., Coats A.J. et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study // Lancet.– 2003.– Vol. 361 (9363).– P. 1077–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(03)12892-9.
7. Araújo J.P., Lourenço P., Azevedo A. et al. Prognostic value of high-sensitivity C-reactive protein in heart failure: a systematic review // J. Card. Fail.– 2009.– Vol. 15 (3).– P. 256–266. doi: 10.1016/j.cardfail.2008.10.030.
8. Barlera S., Tavazzi L., Franzosi M.G. et al. Predictors of mortality in 6975 patients with chronic heart failure in the Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico-Heart Failure trial: proposal for a nomogram // Circ. Heart Fail.– 2013.– Vol. 6 (1).– P. 31–39. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.967828.
9. Bytyçi I., Bajraktari G. Mortality in heart failure patients // Anatol. J. Cardiol.– 2015.– Vol. 15 (1).– P. 63–68. doi: 10.5152/akd.2014.5731
10. Delafontaine P., Yoshida T. The rennin-angiotensin system and the biology of skeletal muscle: mechanisms of muscle wasting in chronic disease states // Trans. Am. Clin. Climatol. Assoc.– 2016.– Vol. 127.– P. 245–258.
11. Dos Santos M.R., Saitoh M., Ebner N. et al. Sarcopenia and Endothelial Function in Patients With Chronic Heart Failure: Results From the Studies Investigating Comorbidities Aggravating Heart Failure (SICA-HF) // J. Am. Med. Dir. Assoc. – 2017.– Vol. 18 (3).– P. 240–245. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.006.
12. Durnin J.V.G.A., Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness, measurements on 481 men and women aged from 16 to 72 years // Brit. J. Nutrition.– 1974.– Vol. 32.– P. 77–97. doi: 10.1079/BJN19740060.

13. Ghio S., Guazzi M., Scardovi A.B. et al. Different correlates but similar prognostic implications for right ventricular dysfunction in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction // *Eur. J. Heart Failure.* – 2017. – Vol. 19 (7). – P. 873–879. doi: 10.1002/ehf.664.
14. Grodin J.L., Hammad M., Fan Y. et al. Prognostic value of estimating functional capacity with the use of the duke activity status index in stable patients with chronic heart failure // *J. Card. Fail.* – 2015. – Vol. 21 (1). – P. 44–50. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.08.013.
15. Lahlou-Laforêt K., Ledru F., Niarra R. et al. Validity of Beck Depression Inventory for the assessment of depressive mood in chronic heart failure patients // *J. Affective Disorders.* – 2015. – Vol. 184. – P. 256–260. doi: 10.1016/j.jad.2015.05.056.
16. Lavine K.J., Sierra O.L. Skeletal muscle inflammation and atrophy in heart failure // *Heart Fail. Rev.* – 2017. – Vol. 22 (2). – P. 179–189. doi: 10.1007/s10741-016-9593-0.
17. Maggioni A.P., Dahlstrom U., Filippatos G. et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot) // *Eur. J. Heart Fail.* – 2013. – Vol. 15. – P. 808–817.
18. Mamas M.A., Sperrin M., Watson M.C. et al. Do patients have worse outcomes in heart failure than in cancer? A primary care-based cohort study with 10-year follow-up in Scotland // *Eur. J. Heart Fail.* – 2017. – Vol. 19. – P. 1095–1104.
19. Mentzer G., Hsich E.M. Heart Failure with Reduced Ejection Fraction in Women Epidemiology, Outcomes, and Treatment // *Heart Fail. Clin.* – 2019. – Vol. 15 (1). – P. 19–27. doi: 10.1016/j.hfc.2018.08.003.
20. Nagarajan V., Kohan L., Holland E. et al. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter // *ESC Heart Fail.* – 2016. – Vol. 3. – P. 227–234. doi: 10.1002/ehf2.12120.
21. Oreopoulos A., Padwal R., Kalantar-Zadeh K. et al. Body mass index and mortality in heart failure: a meta-analysis // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156 (1). – P. 13–22. doi: 10.1016/j.ahj.2008.02.014.
22. Pocock S.J., McMurray J.J., Dobson J. et al. Weight loss and mortality risk in patients with chronic heart failure in the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.* – 2008. – Vol. 29 (21). – P. 2641–2650. doi: 10.1093/eurheartj/ehh420.
23. Ponikowski P., Voors A., Anker S. et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.* – 2016. – Vol. 37 (27). – P. 20–29. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
24. Romuk E., Wojciechowska C. et al. Comparison of Oxidative Stress Parameters in Heart Failure Patients Depending on Ischaemic or Nonischaemic Aetiology // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019. – ArticleID 7156038. – P. 13. doi: 10.1155/2019/7156038.
25. Rossignol P., Masson S., Barlera S. et al. Loss in body weight is an independent prognostic factor for mortality in chronic heart failure: insights from the GISSI-HF and Val-HeFT trials // *Eur. J. Heart Fail.* – 2015. – Vol. 17 (4). – P. 424–433. doi: 10.1002/ehf.240.
26. Springer J., Springer J.I., Anker S.D. Muscle wasting and sarcopenia in heart failure and beyond: update 2017 // *ESC Heart Fail.* – 2017. – Vol. 4. – P. 492–498. doi: 10.1002/ehf2.12237.
27. Stevens L., Coresh J., Greene T. Assessing kidney function – measured and estimated glomerular filtration rate // *New Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354. – P. 2473–2483. doi: 10.1056/NEJMra054415.
28. Thoma A., Lightfoot A.P. NF- $\kappa$ B and Inflammatory Cytokine Signalling: Role in Skeletal Muscle Atrophy // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2018. – Vol. 1088. – P. 267–279. doi: 10.1007/978-981-13-1435-3\_12.
29. Tiesinga L., Dassen T., Halfens R. DUFFS and DEFS: development, reliability and validity of the Dutch Fatigue Scale and the Dutch Exertion Fatigue Scale // *Int. J. Nurs. Stud.* – 1998. – Vol. 35 (1–2). – P. 115–123. doi: 10.1016/s0020-7489(98)00005-4.
30. Voors A.A., Anker S.D., Cleland J.G. et al. A systems BIOlogy Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure: rationale, design, and baseline characteristics of BIOSTAT-CHF // *Eur. J. Heart Fail.* – 2016. – Vol. 18. – P. 716–726. doi: 10.1002/ehf.531.
31. Zuchinali P., Souza G.C., Alves F.D. et al. Triceps skinfold as a prognostic predictor in outpatient heart failure // *Arq. Bras. Cardiol.* – 2013. – Vol. 101 (5). – P. 434–441. doi: 10.5935/abc.20130185.

### **Клинический прогноз в течение 12 месяцев и его предикторы у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка**

**Л.Г. Воронков, Е.В. Войцеховская, С.В. Федыкин, В.И. Коваль, П.Н. Бабич**

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

**Цель работы** – установить клинично-инструментальные параметры, сопряженные с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (смерть или госпитализация) у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$  при наблюдении на протяжении 12 мес, и определить их предельные значения.

**Материалы и методы.** Обследовано 120 гемодинамически стабильных пациентов в возрасте 18–75 лет с ХСН, II–IV функциональных классов по NYHA, с фракцией выброса левого желудочка  $\leq 35\%$ . Пациентов включали в исследование в фазе клинической компенсации. Конечная точка была комбинированной и определялась как время до первой госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН или смерти. Период наблюдения составил 12 мес, среднее время до наступления комбинированного критического события – 8,67 мес. Поиск предельных значений предикторов был осуществлен с помощью кластерного анализа по двум переменным.

**Результаты и обсуждение.** По результатам кластерного анализа, информативными предикторами достижения комбинированной конечной точки у пациентов с ХСН в течение 12 мес является количество потерянных килограммов за последние 6 мес  $> 4,5$  кг или потеря массы тела  $> 6,03$  %, окружность плеча ненапряженной руки  $\leq 32,5$  см, напряженной руки  $\leq 35$  см, бедра  $\leq 50$  см, толщина кожно-жировой складки над трицепсом  $\leq 24$  мм и в паховой области  $\leq 8,5$  мм, процент жировой массы тела  $\leq 16,7$  %, индекс мышечной массы конечностей  $\leq 8,96$  кг/м<sup>2</sup>, индекс массы тела  $\leq 31,2$  кг/м<sup>2</sup>, уровень С-реактивного белка  $> 4,52$  мг/мл, содержание холестерина крови  $\leq 4,5$  ммоль/л, показатель потоковозависимой вазодилатации  $\leq 9,09$  %, показатель систолической экскурсии площади трикуспидального кольца (TAPSE)  $\leq 11$  мм и отношение TAPSE к уровню систолического давления в легочной артерии  $\leq 0,27$ , сумма баллов по Миннесотскому опроснику  $> 61$  балла, по шкале DEFS  $> 22$  баллов, по анкете Университета Дюка  $\leq 8,575$  балла, дистанция теста с 6-минутной ходьбой  $\leq 255$  м и результат теста с разгибанием нижней конечности  $\leq 22$ .

**Выводы.** Результаты измерения антропометрических показателей, отражающих состояние нутритивного статуса пациентов с ХСН, имеют преимущество перед результатами денситометрического определения тканевых составляющих тела в стратификации их долгосрочного клинического риска.

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, потеря массы тела, прогноз, предикторы.

### **Clinical prognosis for 12 months and its predictors in patients with chronic heart failure and a reduced left ventricular ejection fraction**

**L.G. Voronkov, K.V. Voitsekhovska, S.V. Fedkiv, V.I. Koval, P.M. Babich**

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

**The aim** – to establish and determine the limiting values of clinical and instrumental parameters associated with the development of adverse cardiovascular events (death or hospitalization) in patients with chronic heart failure (CHF) and left ventricular ejection fraction (LVEF)  $\leq 35$  % at 12-month follow-up.

**Materials and methods.** 120 hemodynamically stable patients, 18–75 years of age, with CHF, II–IV NYHA functional class, LVEF  $\leq 35$  % were examined. Patients were included in the study in the phase of clinical compensation. The endpoint was combined and defined as the time until the first hospitalization in connection with decompensation of CHF or death. The observation period was 12 months, the mean time before the onset of the combined critical point (CCP) was 8.67 months. The search for the limit values of the predictors was carried out using cluster analysis with two variables.

**Results and discussion.** According to the results of the cluster analysis, the informative predictors of achieving a combined endpoint in patients with CHF within 12 months are the number of kilograms lost over the previous 6 months  $> 4.5$  kg or body weight loss  $> 6.03$  %, shoulder circumference of an unstrained arm  $\leq 32.5$  cm, strained arm  $\leq 35$  cm, hips  $\leq 50$  cm, cutaneous fat fold thickness above triceps  $\leq 24$  mm and in the inguinal region  $\leq 8.5$  mm, percentage of cutaneous fat mass  $\leq 16.7$  %, limb muscle mass index  $\leq 8.96$  kg/m<sup>2</sup>, BMI  $\leq 31.2$  kg/m<sup>2</sup>, C-reactive protein  $> 4.52$  mg/ml, blood cholesterol  $\leq 4.5$  mmol/l, flow-dependent vasodilation result  $\leq 9.09$  %, TAPSE  $\leq 11$  mm and the relation of TAPSE to pulmonary artery systolic pressure (PASP)  $\leq 0.27$ , the total score for the Minnesota questionnaire  $> 61$  points, according to the DEFS scale  $> 22$  points, according to Duke University questionnaire  $\leq 8.575$  points, test with 6-minute walk  $\leq 255$  m and test with extension of the lower limb  $\leq 22$ .

**Conclusions.** The results of measuring anthropometric indicators reflecting the nutritional status of patients with CHF have an advantage over the results of densitometric determination of tissue components of the body in stratification of their long-term clinical risk.

**Key words:** chronic heart failure, weight loss, prognosis, predictors.

# Діагностичне значення катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих із підозрою на легеневу гіпертензію

## Частина 1. Методологія виконання процедури, нозологія захворювань та вазодилататорний тест

Ю.М. Сіренко, І.О. Живилю, Г.Д. Радченко

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

**Мета роботи** – здійснити критичний перегляд власного досвіду, його відповідності чинним рекомендаціям і даним міжнародних реєстрів, а також оцінити показники легеневої та системної гемодинаміки, отримані у хворих на легенево-артеріальну гіпертензію (ЛАГ) в Україні.

**Матеріали і методи.** За 5 років 220 процедур катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії виконано 195 пацієнтам із середньою або високою ймовірністю ЛАГ за даними ехокардіографії відповідно до сучасних рекомендацій. Усі пацієнти були госпіталізовані в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України із підозрою на наявність ЛАГ (первинно), або із погіршенням перебігу захворювання (повторно), або для підтвердження статусу вазореактивності (повторно).

**Результати та обговорення.** Проведено 220 успішних процедур катетеризації. Первинну (діагностичну) катетеризацію провели у 195 хворих, повторну – у 25. Діагноз ЛАГ підтверджено у 178 пацієнтів. У 17 пацієнтів за результатами катетеризації діагноз ЛАГ був знятий: величина середнього тиску в легеневій артерії була менше 20 мм рт. ст. Структура нозологій у хворих, яким було виконано катетеризацію була такою: ідіопатична ЛАГ спостерігалася у 68 (38 %) пацієнтів, з них 11 (6 %) – вазореактивних; ЛАГ, асоційована із захворюваннями сполучної тканини, – у 21 (12 %) пацієнта; ЛАГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, – у 4 (2 %) хворих; ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією, – у 4 (2 %); ЛАГ, асоційована з природженими вадами серця, – у 26 (15 %); хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія – у 50 (28 %). Тест на вазореактивність було проведено у 33 хворих на ідіопатичну ЛАГ, з них у 11 (33 %) він був позитивним. У хворих із позитивним вазодилататорним тестом середній тиск у легеневій артерії знизився у середньому на 21,8 мм рт. ст. – до 26,5 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), при цьому серцевий індекс збільшився на 31 % – до  $3,8 \text{ л} \cdot \text{хв} \cdot \text{м}^{-2}$  ( $p < 0,1$ ). Легеневий судинний опір знизився на 6,4 од. Вуда – до 2,7 од. Вуда ( $p < 0,0001$ ). У хворих із негативним результатом тесту зниження середнього тиску в легеневій артерії і легеневого судинного опору було статистично не значущим ( $p > 0,05$ ), а змін серцевого індексу не виявлено.

**Висновки.** На підставі досвіду нашого центру оцінювання гемодинаміки за допомогою катетеризації є безпечним і залишається діагностичним стандартом для ЛАГ. Зокрема, катетеризація є необхідною для узгодженого аналізу 4 показників, що мають критичне значення для клінічного профілю пацієнтів з ЛАГ: тиск у правому передсерді, легеневий судинний опір, серцевий викид та тиск заклинювання в легеневій артерії. У пацієнтів з ідіопатичною ЛАГ також необхідно оцінювати вазореактивність для прогнозування чутливості до терапії антагоністами кальцію, наявність якої пов'язана з кращими результатами лікування та виживаності.

**Ключові слова:** легенева гіпертензія, катетеризація правих відділів серця, легенева артерія, тиск у легеневій артерії, вазореактивний тест, серцевий індекс.

**Л**егенева артеріальна гіпертензія (ЛАГ) – група рідкісних хронічних захворювань із вкрай несприятливим прогнозом. На сьогодні катетеризація правих відділів серця (КПС) залишається єдиним достовірним методом верифікації діагнозу ЛАГ [6, 8]. Крім власне вимірювання величини середнього тиску в легеневій артерії та тиску заклинювання в легеневій артерії (ТЗЛА), при КПС прямим методом (частіше – термодилуції) вимірюють величину серцевого викиду та розраховують рівень легеневого судинного опору (ЛСО), а також визначають насичення змішаної венозної крові киснем ( $SvO_2$ ) [5, 16]. Величина ЛСО є ключовим моментом для підтвердження діагнозу ЛАГ, а рівні  $SvO_2$  та серцевого викиду – важливими прогностичними маркерами захворювання [6]. Модифіковані до рекомендацій 6-го Всесвітнього конгресу із легеневої гіпертензії (Ніца, 2018) гемодинамічні критерії діагнозу легеневої гіпертензії представлені в *табл. 1* [17].

В Україні в останні десятиліття у зв'язку із технічними труднощами (відсутність реєстрації, централізованих закупівель катетерів Свана – Ганца тощо) процедуру КПС виконували в редукованому вигляді без вимірювання ТЗЛА, прямого визначення величини серцевого викиду і коректного розрахунку показників системної та легеневої гемодинаміки. Упродовж останніх 5 років на базі ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України функціонує Центр легеневої гіпертензії, і протягом цього періоду центр накопичив власний досвід КПС за протоколом, рекомендованим у сучасних світових та європейських настановах [3, 6, 13].

Враховуючи особливості популяції хворих на ЛАГ в Україні (пізні звернення, помилки в діагностиці, недоступність препаратів для специфічної терапії для більшості пацієнтів, відсутність системи диспансерного спостереження тощо), що робить її принципово відмінною від країн Євросоюзу та Північної Америки, становлять

інтерес дані, отримані при КПС у такого контингенту хворих. У доступній літературі ми не знайшли відомостей про подібні вітчизняні дослідження. Сучасний стан знань щодо безпечності процедури КПС у пацієнтів із легеневою гіпертензією в Україні ґрунтується переважно на одноцентрових ретроспективних аналізах з відносно невеликими розмірами вибірки [2].

**Мета роботи** – здійснити критичний перегляд власного досвіду, його відповідності чинним рекомендаціям і даним міжнародних реєстрів, а також оцінити показники легеневої та системної гемодинаміки, отримані у хворих на легеневу артеріальну гіпертензію в Україні.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

За 5 років 220 процедур катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії виконано 195 пацієнтам із середньою або високою ймовірністю ЛАГ за даними ехокардіографії (ЕхоКГ) відповідно до сучасних європейських рекомендацій [5]. Усі пацієнти були госпіталізовані в Центр легеневої гіпертензії, що на базі ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, з підозрою на наявність ЛАГ (первинно), або із погіршенням перебігу захворювання (повторно), або для підтвердження статусу вазореактивності (повторно). Ми не проводили КПС амбулаторним хворим, як це доволі часто практикується в деяких країнах.

До виконання процедури КПС усім хворим виконували ЕхоКГ на апараті Artida (Toshiba, Японія) – за методикою, рекомендованою у спільній постанові Американського товариства фахівців з ехокардіографії та Європейського товариства кардіологів [12]. При обстеженні пацієнти перебували в положенні на лівому боці. Розміри правого та лівого шлуночків вимірювали в кінці діастолі, визначеної за хвилию R на ЕКГ. Діастолічний діа-

Таблиця 1

### Гемодинамічні критерії діагнозу легеневої гіпертензії

Визначення	Характеристики	Клінічні групи
Прекапілярна легенева гіпертензія	СерТЛА > 20 мм рт. ст. ТЗЛА ≤ 15 мм рт. ст. ЛСО ≥ 3 од. Вуда	1, 3, 4 і 5
Ізольована посткапілярна легенева гіпертензія	СерТЛА > 20 мм рт. ст. ТЗЛА > 15 мм рт. ст. ЛСО < 3 од. Вуда	2, 5
Комбінована пре- і посткапілярна легенева гіпертензія	СерТЛА > 20 мм рт. ст. ТЗЛА > 15 мм рт. ст. ЛСО ≥ 3 од. Вуда	2, 5

СерТЛА – середній тиск у легеневій артерії.

Таблиця 2

**Ехокардіографічна ймовірність легеневої гіпертензії в пацієнтів із симптомами, підозрілими на легеневу гіпертензію**

Максимальна швидкість трикуспідальної регургітації, м/с	Наявність інших ехокардіографічних ознак ЛГ*	Ехокардіографічна ймовірність ЛГ
≤ 2,8 або не піддається вимірюванню	Немає	Низька
≤ 2,8 або не піддається вимірюванню	Є	Проміжна
2,9–3,4	Немає	Проміжна
2,9–3,4	Є	Висока
> 3,4	Не потребуються	Висока

\* Див. табл. 3. ЛГ – легенева гіпертензія.

Таблиця 3

**Ехокардіографічні ознаки, що свідчать про легеневу гіпертензію, які використовуються для оцінювання ймовірності легеневої гіпертензії на додаток до вимірювання швидкості трикуспідальної регургітації**

Шлуночки	Легенева артерія	Нижня порожниста вена та праве передсердя
Відношення базального діаметра правого шлуночка до базального діаметра лівого шлуночка > 1,0	Час прискорення відтоку із правого шлуночка за Допплером < 105 мс та/або наявність середньосистолічної зазубрини	Діаметр НПВ > 21 мм зі зменшеним її спаданням при вдиху (< 50 % під час форсованого вдиху або < 20 % під час повільного вдиху)
Сплющення міжшлуночкової перегородки (показник ексцентричності лівого шлуночка > 1,1 у систолу та/або діастолу)	Швидкість ранньої діастолічної легеневої регургітації > 2,2 м/с	Площа правого передсердя (наприкінці систоли) > 18 см <sup>2</sup>
Діаметр легеневої артерії > 25 мм		

метр правого шлуночка вимірювали перпендикулярно від перегородки шлуночків до його вільної стінки на половині довжини перегородки. Розраховували базальне відношення діаметрів правого та лівого шлуночків. За стандартною методикою, коли це було можливо, обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) та кінцевосистолічний (КСО) об'єми лівого шлуночка (ЛШ). Розраховували величину ударного об'єму (УО) та хвилинного об'єму кровотоку (ХОК) за допомогою ЕхоКГ:

$$УО = КДО - КСО;$$

$$ХОК = УО \cdot ЧСС,$$

де ЧСС – частота серцевих скорочень за електрокардіограмою.

Рівень систолічного тиску в легеневій артерії (СТЛА) методом ЕхоКГ оцінювали на підставі визначення максимальної швидкості трикуспідальної регургітації (ШТР) з урахуванням тиску в правому передсерді (центральный венозний тиск, ЦВТ) за рекомендованою методикою [12]. Отримані величини використовували для розрахунку за спрощеним рівнянням Бернуллі:

$$СТЛА = 4 \cdot (ШТР)^2 + ЦВТ.$$

Величину ЦВТ визначали за допомогою ЕхоКГ згідно із зазначеними вище рекомендаціями, ґрунтуючись на діаметрі й респіраторних коливаннях діаметра нижньої порожнистої вени (НПВ): при діаметрі НПВ < 2,1 см та інспіраторному спаданні > 50 % під час глибокого вдиху нормальним тиском є 3 мм рт. ст. (діапазон 0–5 мм рт. ст.). Тоді як при діаметрі НПВ > 2,1 см та інспіраторному спаданні під час глибокого вдиху < 50 % або < 20 % під час спокійного вдиху визначали високий рівень ЦВТ до 15 мм рт. ст. (діапазон 10–20 мм рт. ст.). У разі, якщо діаметр НПВ та інспіраторне спадання не вписувалися в цю концепцію, використовували проміжну величину – 8 мм рт. ст. (діапазон 5–10 мм рт. ст.).

Результатом ЕхоКГ ставав висновок про ймовірність наявності ЛАГ (мало ймовірна, ймовірна та високо ймовірна) відповідно до сучасних рекомендацій (табл. 2, 3) [4, 12].

Для КПС застосовували чотирипросвітні термодилуційні катетери Свана – Ганца (Edwards LifeSciences, Argon – США або В. Braun – Німеччина) розміром 5F–7,5F залежно від розміру

тіла пацієнта. Для моніторингу стану пацієнта та визначення показників гемодинаміки при КПС використовували реанімаційно-хірургічний монітор ЮМ 300 I15 виробництва «Ютас» (Україна) із вбудованими електронними блоками інвазивного вимірювання артеріального тиску (АТ) та термодилуції.

Процедуру КПС в умовах рентгеноопераційної виконували за таким протоколом:

1. Після місцевої анестезії за методом Сельдингера катетеризували магістральну вену шиї (перевагу надавали катетеризації правої внутрішньої яремної вени, у низці випадків – правої підключичної вени доступом згори) та вводили інтродюсер відповідного розміру. Розмір інтродюсера був мінімум на 0,5 розміру більшим за розмір катетера Свана – Ганца, який використовували.

2. Через інтродюсер вводили катетер Свана – Ганца зі здутим балоном до рівня правого передсердя (приблизно на 20 см), проводили рентгеноскопічний контроль місця розташування кінчика катетера. За необхідності проводили корекцію його положення. Після чого приєднували дистальний порт катетера до каліброваного датчика визначення інвазивного тиску. Використовували одно-разові одноканальні датчики D-DP.ED-1 («Допомога-1», Україна – Китай). Вимірювали середній тиск у правому передсерді – ЦВТ (рис. 1).

3. Катетер проводили через праві відділи серця до стовбура або основних гілок легеневої артерії. Для проведення роздували балон на кінці катетера, а також попередньо заповнювали фізіологічним розчином другий канал катетера. Проводили вимірювання систолічного та діастолічного тиску в правому шлуночку (рис. 2). Далі під рентгеноскопічним контролем кінець катетера із роздутим балоном проводили через клапан легеневої артерії в стовбур або головну гілку легеневої артерії (рис. 3). Вимірювали діастолічний тиск у легеневій артерії (ДТЛА), СТЛА та СерТЛА.

4. Для вимірювання ТЗЛА катетер під рентгеноскопічним контролем проводили далі на 15–25 см в одну із сегментарних гілок легеневої артерії (справа або зліва) до досягнення характерної графіки тиску заклинювання. Проводили вимірювання ТЗЛА (рис. 4). Після цього балон здували і під рентгеноскопічним контролем катетер підтягували назад до попереднього положення в магістральній гілці легеневої артерії.

5. Рівень серцевого викиду визначали методом термодилуції. Використовували охолоджений до 4° С фізіологічний розчин. Комп'ютер, вбудований у монітор, за отриманою кривою зміни температури

ри крові автоматично обчислював величини ХОК. Вимірювання проводили 3–4 рази і для подальших розрахунків використовували середню величину ХОК.

6. Системний АТ вимірювали осцилометричним методом за допомогою вбудованого в монітор блока неінвазивного вимірювання АТ. Для розрахунків рівень АТ вимірювали тричі й використовували середнє значення.

7. Проводили забір крові з легеневої артерії та стегнової артерії для визначення газового складу крові та кислотно-лужного балансу за стандартною методикою. При підозрі на наявність внутрішньосерцевих шунтів забір крові проводили з різних ділянок передсердя та правого шлуночка, верхньої та нижньої порожнистої вен.

8. На підставі отриманих результатів вимірювання тиску в правих відділах серця та легеневої артерії, а також величини ХОК обчислювали показники гемодинаміки.

9. Частині хворих з ідіопатичною ЛАГ при відповідних початкових величинах показників гемодинаміки проводили тест на вазореактивність, під час якого вимірювали тиск у легеневій артерії та ХОК до і після інгаляції 20 мкг ілопросту («Вентавіс», Bayer, ФРН) протягом 10–15 хв. Оцінювання тесту проводили за загально рекомендованими критеріями [5].

Розрахунок показників гемодинаміки проводили за такими формулами:

Площа тіла (St):

$$St (m^2) = \text{маса тіла (кг)}^{0,425} \times \text{зріст (см)}^{0,725} \times 0,007184.$$

Серцевий індекс (CI):

$$CI (л \cdot хв \cdot м^{-2}) = ХОК / St.$$

Легеневий судинний опір (ЛСО):

$$ЛСО = (СерТЛА - ТЗЛА) / ХОК,$$

виражений в одиницях Вуда або в дин · с · см<sup>-5</sup> (1 од. Вуда = 80 дин · с · см<sup>-5</sup>).

Загальний системний опір (ЗСО):

$$ЗСО = (АТсер - ЦВТ) / ХОК,$$

виражений в одиницях Вуда або в дин · с · см<sup>-5</sup> (1 од. Вуда = 80 дин · с · см<sup>-5</sup>).

Газовий склад крові та показники кислотно-лужного балансу визначали за стандартною методикою на аналізаторі ABL 735 (Radiometer, Данія).

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою програми Statistica після створення бази даних у програмі Excel. Використовували середні величини, середнє відхилення та середню похибку. Кореляційний аналіз проводили за Пірсоном. Для визначення статистичної значущості різниці між показниками використовували критерій Стюдента.



## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

**Доступ і процедура.** Проведено 220 успішних процедур катетеризації. Первинну (діагностичну) катетеризацію провели у 195 хворих, повторну – у 25 хворих для уточнення погіршення для прийняття рішення щодо ескалації специфічної терапії або стабільності вазореактивності. У всіх хворих на момент проведення процедури був синусовий ритм.

В одного пацієнта через анатомічні особливості (зріст 170 см та маса тіла 125 кг) не вдалося провести катетеризацію яремної або підключичної вени (феморальний доступ навіть не обговорювався), і він був вилучений із подальшого дослідження.

У більшості випадків ми використовували доступ через праву внутрішню яремну вену (у 198 (90 %) пацієнтів), у деяких хворих унаслідок невдалої пункції яремної вени – через праву підключичну вену 17 (7,7 %), у 1 (0,5 %) хворого – через стегнову вену та у 4 (1,8 %) – через ліву підключичну вену (у 1 хворого були дані про тромбоз правої підключичної вени, у 1 – природжена аномалія розташування правої яремної вени та у 2 – неможливість пункції правої яремної вени).

Доступ через праву внутрішню яремну вену, на нашу думку, має певні переваги: короткий прямий шлях до правих відділів серця, легка керованість катетером, практична неможливість виникнення таких ускладнень, як пневмо- або гемоторакс, більш зручний гемостаз, легка ультразвукова візуалізація перед катетеризацією. Для проведення повторної катетеризації ми використовували той самий доступ, що і при первинній.

Ми перейшли до обов'язкової візуалізації правої внутрішньої яремної вени перед катетеризацією після перших 50 успішних процедур КПС, і в подальшому у 4 випадках нам вдалося попередити певні труднощі, які могли б виникнути при спробі катетеризації (аномалія розвитку венозної системи, наявність тромбу у вені до КПС тощо). У серії перших 50 пацієнтів (без ультразвукової візуалізації) у 2 (0,9 %) хворих під час КПС була помилкова пункція сонної артерії, яка не мала подальших клінічних наслідків. Жоден із наших пацієнтів не потребував гемотрансфузії або інфузійної терапії. У подальшому при застосуванні ультразвукової візуалізації помилкових пункцій артерії не було. Також ми не спостерігали температурних реакцій та інфекційних ускладнень: катетер та інтродюсер видаляли відразу ж після завершення процедури.

Окрім згаданого випадку неможливості успішної пункції вен шиї, при проведенні катетеризації в 3 (1,36 %) пацієнтів зафіксовано незначну гематому в ділянці пункції, попри те, що всім пацієнтам, які приймали пероральні антикоагулянти, їх відміняли

мінімум за 48 год до процедури. У деяких пацієнтів на період відміни оральних антикоагулянтів використовували низькомолекулярні гепарини, крім дня перед початком процедури. Тромботичних ускладнень після КПС ми не спостерігали. Також ми не спостерігали ускладнень процедури, які б могли створити загрозу життю пацієнтів. Таким чином, кількість ускладнень при виконанні КПС у цій серії пацієнтів була зіставною з даними міжнародних реєстрів: усі ускладнення – 1,1 % та смертельні ускладнення – 0,055 % [9, 15].

Важливим моментом, який слід враховувати при катетеризації у хворих на ЛАГ, є те, що при тривалому існуванні захворювання спостерігаються помітні анатомічні зміни правих відділів серця: значне збільшення розміру правого передсердя, правого шлуночка та легеневої артерії. Праве передсердя розширюється вправо, вліво і вниз, а правий шлуночок – частково зміщується вліво і вниз. Отвір трикуспідального клапана значно розширюється та зміщується вліво і вниз, а отвір клапана легеневої артерії – вліво і догори (*див. рис. 1–4*) [1]. Крім того, гіпертрофія правого шлуночка супроводжується значним збільшенням його трабекулярності, що може створювати значні перешкоди при проходженні катетера через його збільшену порожнину. На *рис. 5* представлено секційний матеріал хворої, померлої від ЛАГ, що прогресувала, який ілюструє вищезгадані анатомічні особливості серця при цій патології.

Зміни анатомічного розміру порожнин правих відділів призводять до змін функціональних властивостей як трикуспідального, так і клапана легеневої артерії – розвивається значна регургітація, яка так само може суттєво впливати на проходження катетера через ці клапанні отвори. При проходженні катетера через відповідні порожнини серця нечасто спостерігалася відповідна до положення кінчика катетера естрасистолічна аритмія: правопередсердна – 15 % та правошлуночкова – 25 %. Вважають, що екстрасистоля виникає внаслідок механічного подразнення стінок серця, тому найкращим способом її усунення є зміна положення кінчика катетера. Ми не спостерігали епізодів суправентрикулярних або шлуночкових тахікардій, а також не було необхідності застосування антиаритмічних засобів.

Максимально точне визначення рівня ТЗЛА при КПС є вкрай важливим, оскільки на основі його величини визначаються параметри, які використовують для диференціації пре- та посткапілярної ЛГ. Цей параметр також є основним, оскільки безпечність та ефективність терапії, орієнтованої на хворих на ЛАГ, не були підтверджені в пацієнтів з іншими формами ЛГ (при ураженні лівих відділів серця або паренхіми легень).

Водночас технічно отримати точне та якісне значення ТЗЛА не завжди легко чи можливо. У літературі сформульовано 5 вимог до правильного вимірювання ТЗЛА: 1) ТЗЛА менший за діастолічний тиск у легеневій артерії; 2) форма хвилі тиску подібна до форми хвилі тиску в передсерді; 3) при флюороскопії положення кінчика катетера є фіксованим і не змінюється після ін'єкції фізіологічного розчину; 4) присутній вільний потік через дистальний просвіт катетера; 5) з дистального порту, поки катетер розташований в оклюзійному положенні, можливо отримання крові з високим насиченням киснем [14].

Технічно принциповим чинником точного вимірювання є наявність безперервного стовпчика рідини між кінчиком катетера та лівим передсердям. Однак легені складаються з трьох чітких зон фізіологічного тиску з різним співвідношенням тиску в альвеолах, легеневій артерії та легеневих венах (легеневі зони Веста). Зона 1 розташована у верхівці легень, де тиск в альвеолах може перевищувати середній тиск у легеневій артерії та легеневий венозний тиск. Зона 2 розташована в центральній частині легень, а тиск у легеневій артерії перевищує тиск в альвеолах, який своєю чергою перевищує легеневий венозний тиск. Розташування кінчика катетера в цих зонах не рекомендується для оцінювання ТЗЛА, оскільки на підставі наведених співвідношень тиску може спостерігатися спадання капілярів і може бути відсутнім прямий стовпчик крові між лівим передсердям і вклинилим кінчиком катетера. Зона 3 легені представлена основою легені, де альвеолярний тиск нижчий, ніж у легеневій артерії та легеневий венозний тиск, що дозволяє передавати тиск безпосередньо з лівого передсердя до вклиненого кінчика катетера. Зона 3 легень – це місце, де ТЗЛА найбільш точно відображає тиск у лівому передсерді [19]. На щастя, в більшості пацієнтів у положенні лежачи на столі при катетеризації серця більша частина легень розташована в зоні 3. Крім того, оскільки більша частина крові протікає через цю зону, кінчик балонного катетера частіше запливає в неї (див. рис. 4, 5).

Інші труднощі при вимірюванні ТЗЛА у хворих на ЛГ обумовлені розширенням (часто нерівномірним, особливо у хворих на хронічну тромбоемболічну легеневу гіпертензію (ХТЕЛГ)) проксимальної легеневої судинної системи, що часто може заважати повній оклюзії відповідної артерії балоном. У всіх випадках, коли ТЗЛА при вимірюванні не відповідав 4 із 5 наведених критеріїв, ми використовували такий прийом: здували балон, підтягували кінчик катетера до рівня стовбура легеневої артерії, після чого балон роздували знову і намагалися просунути катетер в іншу частину судинного

русла легень до отримання чіткої форми кривої тиску та стабільного його значення [19]. А в деяких випадках навіть змінювали сторону – легеню, в яку проводили катетер (див. рис. 6). Враховуючи наш досвід, можемо стверджувати, що без отримання точного значення ТЗЛА процедуру катетеризації не можна вважати успішно виконаною.

Ще раз слід наголосити, що ми проводили процедуру КПС тільки госпіталізованим хворим. Усі пацієнти після КПС були виписані додому через 1–3 дні після процедури. Перелічені вище ускладнення процедури жодним чином не вплинули на тривалість перебування хворих у стаціонарі.

**Нозологія.** Діагноз ЛГ підтверджено у 178 пацієнтів. У 17 пацієнтів за результатами КПС діагноз ЛАГ був знятий: величина СерТЛА була менше 20 мм рт. ст. При цьому, за даними ЕхоКГ, розрахункове значення СТЛА було більше 45 мм рт. ст., а при КПС – менше 30 мм рт. ст.

Структура нозологій у хворих, яким було виконано КПС, була такою:

- ідіопатична ЛАГ спостерігалася у 68 (38 %) пацієнтів, з них 11 (6 %) – вазореактивних;
- ЛАГ, асоційована із захворюваннями сполучної тканини, – 21 (12 %) пацієнта;
- ЛАГ, асоційована з ВІЛ-інфекцією, – у 4 (2 %) пацієнтів;
- ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією, – у 4 (2 %) пацієнтів;
- ЛАГ, асоційована з природженими вадами серця, – у 26 (15 %) пацієнтів;
- ХТЕЛГ – у 50 (28 %) пацієнтів.

Ми не проводили планово процедуру КПС у пацієнтів із явними захворюваннями лівої половини серця або хронічними захворюваннями легень, але в низці випадків, коли діагноз був сумнівним, були вимушені проводити катетеризацію для діагностичних цілей, і цих випадках власне за її результатами було встановлено діагноз: захворювання лівої половини серця (клінічна група 2) – у 5 (3 %) хворих.

Клінічні дані пацієнтів з різними формами ЛАГ у загальній популяції обстежених пацієнтів представлено в табл. 4.

**Тест на вазореактивність.** Тест на вазореактивність за описаною вище методикою було проведено у 33 хворих на ідіопатичну ЛАГ, з них у 11 (33 %) він був позитивним. У всіх цих пацієнтів через 3–6 місяців ми повторювали процедуру КПС і повторно аналізували результати тесту для того, щоб оцінити можливість продовження лікування антагоністами кальцію. У 2 (18 %) хворих при повторному дослідженні тест на вазореактивність став негативним, і цим пацієнтам ми були вимушені призначити специфічну терапію ЛАГ. Початково ми не проводили тест на вазореактивність пацієнтів

Таблиця 4

**Клінічні дані пацієнтів з різними формами легеневої гіпертензії, яким було проведено катетеризацію правих відділів серця**

Показник	ІЛАГ (усі) (n=68)	ІЛАГ (не вазоре- активні) (n=57)	ІЛАГ (вазоре- активні) (n=11)	ЛАГ, асо- ційована із ЗСТ (n=21)	ЛАГ, асо- ційована з ВІЛ (n=4)	ЛАГ, асоційо- вана з ПГ (n=4)	ЛАГ, асо- ційована з ПВС (n=26)	ХТЕЛГ (n=50)	ЛГ уна- слідок ЗЛВС (n=5)	Без ЛГ (n=17)
Ступінь ЛГ										
I	5 (7 %)	3 (5 %)	2 (18 %)	10 (48 %)	–	2 (50 %)	5 (19 %)	8 (16 %)	1 (20 %)	–
II	28 (41 %)	19 (33 %)	9 (82 %)	7 (33 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	6 (23 %)	30 (60 %)	2 (40 %)	–
III	35 (52 %)	35 (62 %)	–	4 (19 %)	3 (75 %)	1 (25 %)	15 (58 %)	12 (24 %)	2 (40 %)	–
ФК за ВООЗ										
I	2 (3 %)	2 (3 %)	–	–	–	–	–	–	–	10 (59 %)
II	12 (18 %)	8 (14 %)	4 (36 %)	3 (14 %)	–	1 (25 %)	7 (27 %)	10 (20 %)	1 (20 %)	7 (41 %)
III	49 (72 %)	42 (74 %)	7 (64 %)	17 (81 %)	3 (75 %)	2 (50 %)	18 (69 %)	40 (80 %)	3 (60 %)	–
IV	5 (7 %)	5 (9 %)	–	1 (5 %)	1 (25 %)	1 (25 %)	1 (4 %)	–	1 (20 %)	–
ФП	1 (2 %)	1 (2 %)	–	2 (10 %)	–	–	3 (12 %)	7 (14 %)	2 (40 %)	–
ЗДС	16 (24 %)	10 (18 %)	6 (55 %)	1 (5 %)	2 (50 %)	2 (50 %)	9 (35 %)	12 (24 %)	1 (20 %)	5 (29 %)
Синко- пальні стани	17 (25 %)	11 (19 %)	6 (55 %)	3 (14 %)	1 (25 %)	–	5 (19 %)	4 (8 %)	–	–

ІЛАГ – ідіопатична легенева артеріальна гіпертензія; ЗСТ – захворювання сполучної тканини; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; ПГ – портальна гіпертензія; ПВС – природжені вади серця; ХТЕЛГ – хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія; ЛГ – легенева гіпертензія; ЗЛВС – захворювання лівих відділів серця; ФК – функціональний клас; ЗДС – залізодефіцитний стан; ФП – фібриляція передсердь (пароксизмальна).

ентам із низькими значеннями СІ ( $< 2,0 \text{ л} \cdot \text{хв} \cdot \text{м}^{-2}$ ) та рівнем СерТЛА  $\geq 65 \text{ мм рт. ст.}$ , через високу ймовірність негативного результату та розвитку ускладнень тесту, пов'язаних зі зниженням серцевого викиду.

Вибір ілопросту для вазореактивного тестування в нашому дослідженні був зумовлений не тільки його присутністю на ринку України. За даними Z. Jing та співавторів, як аденозин, так і ілопрост приводили до значного зниження СерТЛА та ЛСО та значного збільшення СІ. При цьому побічні ефекти були в більшості пацієнтів при тестуванні з аденозином, і поодинокі випадки з ілопростом. Більше того, тест з ілопростом вия-

вив більше хворих із гострою відповіддю, ніж інфузійний аденозин, відповідно до критеріїв, рекомендованих в останніх рекомендаціях щодо консенсусу [10].

Результати вазореактивного тесту наведено в *табл. 5*.

Початково за показниками гемодинаміки пацієнти вазореактивної підгрупи мали менший СТЛА та СерТЛА відповідно на 17 та 11 мм рт. ст. (різниця на межі статистичної значущості:  $p=0,06$ ) та тенденцію до більшого показника СІ. У хворих із позитивним вазодилататорним тестом СерТЛА знизився у середньому на 21,8 мм рт. ст. – до 26,5 мм рт. ст. ( $p<0,0001$ ), при цьому СІ збільшився на

Таблиця 5

**Результати вазореактивного тесту в підгрупах з позитивним і негативним його результатом**

Показник	Вазореактивні (n=11)		Не вазореактивні (n=22)	
	До тесту	Після тесту	До тесту	Після тесту
СТЛА, мм рт. ст.	72,5 $\pm$ 3,5	44,4 $\pm$ 3,5*	89,6 $\pm$ 3,9	78,9 $\pm$ 3,7
ДТЛА, мм рт. ст.	33,8 $\pm$ 2,0	17,5 $\pm$ 1,6*	43,6 $\pm$ 1,9	38,2 $\pm$ 2,1
СерТЛА, мм рт. ст.	48,3 $\pm$ 2,4	26,5 $\pm$ 2,1*	59,3 $\pm$ 2,4	52,1 $\pm$ 2,5
СІ, л · хв · м <sup>-2</sup>	2,9 $\pm$ 0,2	3,8 $\pm$ 0,4	2,4 $\pm$ 0,1	2,4 $\pm$ 0,1
ЛСО, од. Вуда	9,1 $\pm$ 0,9	2,7 $\pm$ 0,5*	12,6 $\pm$ 0,8	9,1 $\pm$ 0,4

\* Різниця показників між початковими даними та результатом після вазореактивного тесту статистично значуща ( $p<0,0001$ ).

31 % – до  $3,8 \text{ л} \cdot \text{хв} \cdot \text{м}^{-2}$  ( $p < 0,1$ ). ЛСО знизився на 6,4 од. Вуда – до 2,7 од. Вуда ( $p < 0,0001$ ). У хворих із негативним результатом тесту зниження СерТЛА і ЛСО було статистично не значущим ( $p > 0,05$ ), а змін СІ не виявлено.

Ми не спостерігали ускладнень при проведенні тесту, можливо, через указану вище селекцію хворих для його проведення.

У 2005 р. O. Sitbon та співавтори [18] у великій серії з 557 пацієнтів з ЛГ продемонстрували, що гостра вазодилататорна реакція може спостерігатися у 12,5 % хворих на ідіопатичну ЛАГ, а загалом у 6,8 % пацієнтів відзначається тривале клінічне та гемодинамічне поліпшення при тривалому прийомі антагоністів кальцію. Це дослідження визначило оптимальні сучасні критерії для оцінювання гострої вазодилататорної проби.

Експертний консенсусний документ Американської колегії кардіологів та Американської асоціації серця, опублікований у 2009 р., рекомендує проводити тест на вазореактивність усім пацієнтам з ідіопатичною ЛАГ [13]. Ця позиція також підтримується європейськими рекомендаціями, які на додаток до хворих на ідіопатичну ЛАГ також рекомендують проводити тестування в пацієнтів зі спадковою ЛАГ та ЛАГ, асоційованою з прийомом лікарських засобів [6, 20]. Більшість доказових даних щодо тестування на вазореактивність випливає із даних досліджень у хворих на ідіопатичну ЛАГ. Усі настанови не рекомендують тестування на вазореактивність в інших групах легеневої гіпертензії (тобто групах 2, 3, 4 і 5). Це особливо важливо для пацієнтів із підвищеним тиском наповнення лівих відділів, ТЗЛА (група 2), в яких антагоністи кальцію можуть мати негативний ефект. Однак гостра відповідь на вазодилататори не прогнозує тривалу реакцію на лікування в пацієнтів з ЛАГ, асоційованою із захворюваннями сполучної тканини, легеневою венооклюзійною хворобою, гемангіоматозом легеневих капілярів та природженими вадами серця, в яких призначення терапії антагоністами кальцію може призводити до клінічного погіршення.

Патофізіологія ЛАГ із вазореактивністю залишається невідомою. Нещодавно A.R. Hemnes та співавтори показали, що ЛАГ з вазореактивністю

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – Ю.С., Г.Р.; збір матеріалу – Ю.С., І.Ж.; написання тексту, формування висновків, огляд літератури – Ю.С.; статистичне опрацювання даних – І.Ж., Г.Р.; редагування тексту – І.Ж.*

## Література

1. Митрофанова Л.Б., Аминева Х.К. Макроскопический и органометрический анализ сердца в патологии: пособие для врачей / Под ред. Г.Б. Ковальского. – Санкт-Петербург: ГПАБ, 1998. – 60 с.
2. Сіренко Ю.М., Радченко Г.Д., Живилю І.О. та ін. Досвід катетеризації правих відділів серця та легеневої артерії у хворих на легеневу гіпертензію // Серце і судини. – 2016. – № 4. – С. 23–29.

характеризувалася специфічними ознаками, виявленими в крові (за допомогою ДНК-мікрочіпів культивованих лімфоцитів) та різними варіантами генів (виявлених методом секвестрування екзому) порівняно з ідіопатичною ЛАГ [7]. Ці результати свідчать про особливу сутність такого типу захворювання із чітким клінічним перебігом, що характеризується значно кращим прогнозом, специфічним лікуванням та відмінною патофізіологією, що врешті-решт привело до виділення цієї підгрупи хворих в окрему категорію.

У літературі наведено дані про проведення тесту із вазодилатацією у хворих із іншими формами ЛАГ та при ХТЕЛГ, але водночас підкреслено, що його результати для цих пацієнтів не мають значення ні для прогнозу, ні для вибору засобів лікування [11]. Відповідно для реальної клінічної практики таке тестування не показано і може бути пов'язане з виникненням певних ускладнень при його проведенні.

## ВИСНОВКИ

1. На підставі досвіду Центру легеневої гіпертензії, оцінювання гемодинаміки за допомогою катетеризації правих відділів серця і легеневої артерії є безпечним і залишається діагностичним стандартом для легеневої артеріальної гіпертензії. Зокрема, катетеризація правих відділів серця необхідна для узгодженого аналізу 4 показників, що мають критичне значення для клінічного профілю пацієнтів з легеневою артеріальною гіпертензією: тиск у правому передсерді, легеневий судинний опір, рівень серцевого викиду та тиск заклинювання в легеневій артерії.

2. У пацієнтів з ідіопатичною легеневою артеріальною гіпертензією також необхідно оцінювати вазореактивність для прогнозування чутливості до терапії антагоністами кальцію, наявність якої пов'язана з кращими результатами лікування та виживаності.

3. Відповідність виконання процедури катетеризації правих відділів серця та вазореактивного тестування прописаним у настановах стандартам гарантує оптимально безпечне використання її у клінічній практиці в спеціалізованому центрі.

3. Chatterjee K. Swan-Ganz catheters: past, present, and future: a viewpoint // *Circulation*.– 2009.– Vol. 119.– P. 147–152. doi: 10.1161/circulationaha.108.811141.
4. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53.– P. 1801904. doi.org/10.1183/13993003.01904-2018
5. Gaine S.P., Naeije R., Peacock A.J. *The Right Heart*. – London: Springer-Verlag, 2014. – 323 p. doi: 10.1007/978-1-4471-2398-9.
6. Galie N., Humbert M., Vachiery J.L. et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) // *Eur. Respir. J.*– 2015.– Vol. 46.– P. 903–975. doi: 10.1183/13993003.51032-2015.
7. Hemnes A.R., Zhao M., West J. et al. Critical genomic networks and vasoreactive variants in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*– 2016.– Vol. 194.– P. 464–475. doi: 10.1164/rccm.201508-1678oc.
8. Hoeper M.M., Bogaard H.J., Condliffe R. et al. Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (25).– P. 42–50. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.032.
9. Hoeper M.M., Lee S.H., Voswinckel R. et al. Complications of right heart catheterization procedures in patients with pulmonary hypertension in experienced centers // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 46–52. doi: 10.1016/s0734-3299(08)70488-x.
10. Jing Z.C., Jiang X., Han Z.Y. et al. Iloprost for pulmonary vasodilator testing in idiopathic pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2009.– Vol. 33 (6).– P. 1354–1360. doi: 10.1183/09031936.00169608.
11. Lang I.M. Measuring vasoreactivity in pulmonary hypertension: a simple test, but do we understand it? // *J. Heart Lung Transplant.*– 2015.– Vol. 34 (3).– P. 306–307. doi: 10.1016/j.healun.2014.12.002.
12. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2015.– Vol. 28 (1).– P. 1–39. doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003.
13. McLaughlin V.V., Archer S.L., Badesch D.B. et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society and the Pulmonary Hypertension Association // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1573–619. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.004.
14. Morris A.H., Chapman R.H., Gardner R.M. Frequency of technical problems encountered in the measurement of pulmonary artery wedge pressure // *Crit. Care Med.*– 1984.– Vol. 12 (3).– P. 164–170. doi: 10.1097/00003246-198403000-00003.
15. Nossaman B.D., Scruggs B.A., Nossaman V.E. et al. History of Right Heart Catheterization: 100 Years of Experimentation and Methodology Development // *CARDIOL. REV.*– 2010.– Vol. 18(2).– P. 94–101. doi: 10.1097/crd.0b013e3181ceff67.
16. Rosenkranz S., Behr J., Ewert R. et al. Rechtsherzkatheter-Untersuchung bei pulmonaler Hypertonie [Right heart catheterization in pulmonary hypertension] // *Dtsch. Med. Wochenschr.*– 2011.– Vol. 136.– P. 2601–2616. doi: 10.1055/s-0031-1292858.
17. Simonneau G., Montani D., Celermajer D.S. et al. Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension // *Eur. Respir. J.*– 2019.– Vol. 53.– P. 1801913. doi: 10.1183/13993003.01913-2018.
18. Sitbon O., Humbert M., Jaïs X. et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension // *Circulation*.– 2005.– Vol. 111.– P. 3105–3111. doi: 10.1016/j.ccr.2005.09.056.
19. Tonelli A.R., Mubarak K.K., Li N. et al. Effect of Balloon Inflation Volume on Pulmonary Artery Occlusion Pressure in Patients With and Without Pulmonary Hypertension // *CHEST*.– 2011.– Vol. 139 (1).– P. 115–121. doi: 10.1378/chest.10-0981.
20. Volk K.W. The assessment of acute vasoreactivity during right heart catheterization for the evaluation of pulmonary arterial hypertension // *Cath. Lab. Digest*.– 2018.– Vol. 26 (May) – online (<https://www.cathlabdigest.com/article/Assessment-Acute-Vasoreactivity-During-Right-Heart-Catheterizations-Evaluation-Pulmonary>).

### **Диагностическое значение катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии у больных с подозрением на легочную гипертензию. Часть 1. Методология выполнения процедуры, нозология заболевания и вазодилататорный тест**

**Ю.Н. Сиренко, И.А. Живилю, А.Д. Радченко**

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

**Цель работы** – осуществить критический пересмотр собственного опыта, его соответствия действующим рекомендациям и данным международных реестров, а также оценить показатели легочной и системной гемодинамики, полученные у больных легочной артериальной гипертензией (ЛАГ) в Украине.

**Материалы и методы.** За 5 лет 220 процедур катетеризации правых отделов сердца и легочной артерии выполнено 195 пациентам со средней или высокой вероятностью ЛАГ по данным эхокардиографии согласно современным рекомендациям. Все пациенты были госпитализированы в центр легочной гипертензии с подозрением на наличие ЛАГ (первично) или с ухудшением течения заболевания (повторно) или для подтверждения статуса вазореактивности (повторно).

**Результаты и обсуждение.** Проведено 220 успешных процедур катетеризации. Первичную (диагностическую) катетеризацию провели у 195 больных, и повторную – у 25. Диагноз легочной гипертензии был подтвержден у

178 пацієнтів. У 17 пацієнтів по результатам катетеризації діагноз ЛАГ був снят: величина середнього тиску в легочній артерії була менше 20 мм рт. ст. Структура нозології у больних, которым була виконана катетеризація: ідіопатическа ЛАГ була у 68 (38 %) пацієнтів, из них 11 (6 %) – вазореактивних; ЛАГ, асоційована з захворюваннями з'єднательної ткани, – у 21 (12 %) пацієнта; ЛАГ, асоційована з ВІС-інфекцією, – у 4 (2 %) больних; ЛАГ, асоційована з портальною гіпертензією, – у 4 (2 %); ЛАГ, асоційована з вродженими пороками серця, – у 26 (15 %); хроническа тромбоемболіческа легочна гіпертензія – у 50 (28 %). Тест на вазореактивність був проведений у 33 больних с ідіопатическою ЛАГ, из них у 11 (33 %) он був позитивним. У больних с позитивним вазодилататорним тестом середнє тиску в легочній артерії знизилось в середнє на 21,8 мм рт. ст. – до 26,5 мм рт. ст. ( $p < 0,0001$ ), при этом серцевий індекс збільшився на 31 % – до  $3,8 \text{ л} \cdot \text{мин} \cdot \text{м}^{-2}$  ( $p < 0,1$ ), легочное судинное опротивлення знизилось на 6,4 ед. Вуда – до 2,7 ед. Вуда ( $p < 0,0001$ ). У больних с отрицательним результатом теста зниження середнього тиску в легочній артерії и легочного судинного опротивлення було статистически не значимим ( $p > 0,05$ ), а змінений величини серцевого індекса не виявлено.

**Выводы.** На основе опыта Центра легочной гипертензии оценка гемодинамики с помощью катетеризации является безопасной и остается диагностическим стандартом для ЛАГ. Катетеризация является необходимой для уточнения 4 показателей, которые имеют критическое значение для клинического профиля пациентов с легочной гипертензией: давление в правом предсердии, легочное судинное сопротивление, сердечный выброс и давление заклинивания в легочной артерии. У пациентов с идиопатической ЛАГ также необходимо оценивать вазореактивность для прогнозирования чувствительности к терапии антагонистами кальция, наличие которой связано с лучшими результатами лечения и выживаемости.

**Ключевые слова:** легочная гипертензия, катетеризация правых отделов сердца, легочная артерия, давление в легочной артерии, вазореактивный тест, сердечный индекс.

### **Diagnostic value of right heart and pulmonary artery catheterization in patients with suspected pulmonary hypertension. Part 1. Methodology of the procedure, nosology of the diseases and vasoreactivity testing**

**Yu.M. Sirenko, I.O. Zhyvylo, G.D. Radchenko**

National Scientific Center “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology” of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – critical review of our own experience, its compliance with current recommendations and data from international registries, as also assessment of pulmonary and systemic hemodynamics obtained in patients with pulmonary arterial hypertension (PAH) in Ukraine.

**Materials and methods.** 220 procedures of the right heart and pulmonary artery catheterization were performed in 195 patients with medium or high probability of PAH according to echocardiography in compliance with current recommendations. All patients were hospitalized at National Scientific Center “M.D. Strazhesko Institute of Cardiology” of NAMS of Ukraine with suspected PAH (primary) or with worsening of the disease course (repeatedly) or in order to confirm the status of vasoreactivity (repeated).

**Results and discussion.** 220 successful catheterization procedures were performed. Primary (diagnostic) right heart catheterization was performed in 195 patients, and repeated – in 25. A diagnosis of pulmonary hypertension was confirmed in 178 patients. In 17 patients, according to the results of catheterization, the diagnosis of PAH was excluded: the mean pressure in the pulmonary artery was less than 20 mm Hg. The structure of nosology in patients who underwent right heart catheterization was as follows: idiopathic PAH was fixed in 68 (38 %) patients, of which 11 (6 %) were vaso-reactive; PAH associated with connective tissue diseases – in 21 (12 %) patients; PAH associated with HIV infection in – 4 (2 %) patients; PAH associated with portal hypertension – in 4 (2 %) patients; PAH associated with congenital heart disease – in 26 (15 %) patients; chronic thromboembolic pulmonary hypertension – in 50 (28 %) patients. Vasoreactivity testing was performed in 33 patients with idiopathic PAH. In 11 of them it was positive (33 %). In patients with a positive vasoreactivity testing, the mean pulmonary artery pressure decreased by an average of 21.8 mm Hg to the level of 26.5 mm Hg ( $p < 0.0001$ ), while the cardiac index increased by 31 % and reached  $3.8 \text{ l} \cdot \text{min} \cdot \text{m}^{-2}$  ( $p < 0.1$ ). Pulmonary vascular resistance decreased by 6.4 Wood units to the level of 2.7 Wood units ( $p < 0.0001$ ). In patients with a negative vasoreactivity testing, the decrease in mean pulmonary artery pressure and pulmonary vascular resistance was not statistically significant ( $p > 0.05$ ), and no changes in the cardiac index were detected.

**Conclusions.** Based on the experience of our center, hemodynamic assessment using catheterization is safe and remains the diagnostic standard for PAH. Catheterization is necessary to clarify 4 parameters that are critical for the clinical profile of patients with pulmonary hypertension: right atrium pressure, pulmonary vascular resistance, cardiac output, pulmonary wedge pressure. Patients with idiopathic PAH also need to have vasoreactivity evaluated in order to predict sensitivity to calcium channel blockers therapy, the presence of which is associated with better treatment and survival outcomes.

**Key words:** pulmonary hypertension, right heart catheterization, pulmonary artery, pulmonary artery pressure, vasoreactivity testing, cardiac index.

## Резистентна артеріальна гіпертензія в пацієнта з феохромоцитомою/парагангліомою

Л.А. Міщенко<sup>1</sup>, Л.В. Безродна<sup>1</sup>, О.О. Матова<sup>1</sup>, О.А. Товкай<sup>2</sup>,  
П.О. Ліщинський<sup>2</sup>, А.В. Ратушняк<sup>2</sup>, К.І. Сербенюк<sup>1</sup>,  
В.Б. Безродний<sup>1</sup>, О.В. Гулкевич<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Український науково-практичний центр ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів  
і тканин, Київ

Представлено клінічний випадок феохромоцитоми в поєднанні з парагангліомою в пацієнта із резистентною артеріальною гіпертензією (АГ). Феохромоцитома/парагангліома є катехоламінопродукувальною пухлиною з адреномедулярних хромафінних клітин наднирникових залоз або симпатичних і парасимпатичних гангліїв. Перебіг захворювання залежить від характеру та кількості катехоламінів, які виділяє пухлина, а також від того, наскільки стійким чи спорадичним є їх вивільнення в плазму крові. Тому спостерігається стійке підвищення артеріального тиску (АТ), або АГ має пароксизмальний (кризовий) перебіг. Особливістю представленого клінічного випадку є відсутність деяких характерних діагностичних критеріїв. Попри нормальний вміст катехоламінів у добовій сечі, відсутність змін наднирників при ультразвуковому обстеженні, проводився цілеспрямований пошук вторинних причин підвищення АТ. Клінічними виявами феохромоцитоми, окрім підвищеного АТ, були головний біль і серцебиття. Привертала увагу суттєва втрата маси тіла пацієнтом за останні 1,5 року, що обумовлено підвищеним метаболізмом на тлі активації симпатoadреналової системи. При виконанні дуплексного сканування брахіоцефальних артерій у ділянці біфуркації обох загальних сонних артерій виявлено утворення овальної форми з чіткими рівними контурами, що дало підстави запідозрити нетипове розташування феохромоцитоми. Виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію з контрастуванням: черевної порожнини, наднирників, нирок та ниркових артерій. У ході дослідження в тілі медіальної ніжки правого наднирника виявлено округле гіперваскулярне утворення з чіткими рівними контурами. Для уточнення діагнозу в пацієнта було вивчено вміст адреналіну і норадреналіну в плазмі крові. Підвищення норадреналіну більш ніж у 4 рази вказувало на наявність катехоламінпродукувальної пухлини. Таким чином, підтверджено діагноз феохромоцитоми правого наднирника і виявлено каротидні парагангліоми шиї. Пацієнту виконана лапароскопічна адреналектомія справа, а також видалення каротидних парагангліом шиї. Дози антигіпертензивних препаратів були суттєво зменшені, АТ знизився до рівня 130–140/80–90 мм рт. ст. Цей клінічний випадок ілюструє необхідність акцентувати увагу лікарів на ймовірності наявності цієї патології за відсутності характерних лабораторно-інструментальних відхилень, що потребує наполегливого пошуку причин АГ.

**Ключові слова:** резистентна артеріальна гіпертензія, вторинна артеріальна гіпертензія, феохромоцитома, парагангліома, наднирники.

**Ф**еохромоцитома/парагангліома – катехоламінопродукувальна пухлина з адренормедулярних хромафінних клітин наднирникових залоз або симпатичних і парасимпатичних гангліїв. Власне феохромоцитомою вважають пухлину, що локалізується в наднирниках, вона трапляється у 80–85 % випадків пухлин із хромафінних клітин. Інколи феохромоцитома міститься в перикарді, сечовому міхурі, простаті, підшлунковій залозі, яєчниках. Уперше її описав F. Fränkel у 1886 р. [3]. Назва «феохромоцитома» походить від грецьких слів «фео» – сутінковий, темний, «хрома» – колір, «cito» – клітина і відображає колір клітин феохромоцитоми внаслідок спеціального фарбування при мікроскопічному обстеженні [12].

Парагангліоми – пухлини, що розвиваються з екстраадреналових хромафінних клітин симпатичних і парасимпатичних гангліїв, вони трапляються у 15–20 % випадків [2]. Парагангліоми симпатичних гангліїв частіше мають розташування в грудній клітці, черевній порожнині й малому тазу, парасимпатичних – уздовж глософарингеального і блукаючого нервів у ділянці шиї та основи черепа. Близько 50–80 % парагангліом представлені пухлиною Цуккеркандля, що розташована в параортальному симпатичному ганглії в місці відходження від аорти нижньої мезентеріальної артерії. Парасимпатичні парагангліоми зазвичай не продукують катехоламінів.

Поширеність феохромоцитом/парагангліоми у хворих із артеріальною гіпертензією (АГ) становить від 0,2 до 0,6 %, проте є дані, що при житті феохромоцитому/парагангліому виявляють приблизно в половині випадків. Дослідження свідчать, що під час автопсії пухлини знаходять у 0,05–0,1 % пацієнтів. Вони переважно доброякісні, але у 10–17 % випадках малігнізуються з метастазуванням в інші органи [10]. Приблизно в 10 % пацієнтів захворювання є спадковим з автосомнодомінантним шляхом наслідування. У дітей із АГ поширеність феохромоцитом/парагангліоми сягає 1,7 %. У пацієнтів із гормонально-неактивною пухлиною наднирникових залоз (інциденталомою) феохромоцитому діагностують у 5 % випадків [9].

Найчастіше (у двох третинах випадків) пухлини секретують адреналін і норадреналін, в третині – норадреналін, при малігнізації – допамін. Секреція катехоламінів не залежить від розмірів пухлини.

Феохромоцитома/парагангліома характеризується різноманітністю виявів клінічної картини, за що отримала репутацію «великого імітатора» [2]. Перебіг захворювання залежить від характеру та кількості катехоламінів, що виділяють пухлини, а

також від того, наскільки стійким чи спорадичним є їх вивільнення у плазму крові.

АГ розвивається у 80–90 % випадків феохромоцитом/парагангліоми. У 50 % пацієнтів спостерігають стабільну АГ, у 45 % осіб вона має пароксизмальний характер [13]. За наявності пухлин, що продукують норадреналін, АГ є стійкою з постійним підвищенням артеріального тиску (АТ), при секреції пухлиною адреналіну АГ має пароксизмальний (кризовий) перебіг. Частота кризів непрогнозована. Вони можуть траплятися раз у кілька днів чи місяців та провокуватися фізичними навантаженнями, психоемоційним стресом, пальпацією живота, багатою на тирамін їжею, деякими медикаментозними препаратами ( $\beta$ -адреноблокатори, трициклічні антидепресанти, метоклопрамід, морфін, дроперидол, похідні фенотіазину).

Типовими клінічними виявами за наявності феохромоцитом/парагангліоми є триада симптомів – головний біль, серцебиття, пітливість, характерний також тремор, ортостатичні реакції, нервово-емоційне збудження, блідість або почервоніння шкірних покривів, біль у животі, порушення зору [2]. Ця симптоматика спостерігається в разі обох форм захворювання.

Немає чіткої залежності клінічних виявів і рівня катехоламінів у плазмі крові від розмірів феохромоцитом/парагангліоми. Існує думка, що клінічна картина феохромоцитом надзвичайно рідко виявляється при розмірах менше 2–3 см, проте дослідження показали можливість існування клінічно значущих феохромоцитом розміром менше 3 см, які можуть бути не тільки причиною АГ з кризовим чи стійким підвищенням АТ, а й становити серйозну загрозу щодо ураження органів-мішеней, особливо під час травматичних процедур (хірургічні та стоматологічні втручання, рентгенологічні або анестезіологічні маніпуляції) [1]. Є дані, що навіть пухлини розміром 3–9 мм можуть бути гормонально активними з чіткою клінічною симптоматикою [7]. Тому навіть за відсутності інструментальної візуалізації та/або лабораторного підтвердження феохромоцитом, проте за наявності резистентного перебігу АГ і характерних клінічних виявів цієї патології, необхідно проводити цілеспрямований пошук катехоламінопродукувальних пухлин, які не завжди вдається діагностувати при первинному обстеженні.

Наводимо власний клінічний випадок феохромоцитом в поєднанні з парагангліомою в пацієнта із резистентною АГ, що демонструє складність діагностики хромафінних пухлин і необхідність їх пошуку, попри нормальний вміст катехоламінів у добовій сечі й відсутність змін наднирників при ультразвуковому обстеженні.



## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт Р., 44 роки, госпіталізований у відділення гіпертонічної хвороби ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 13.02.2019 р. зі скаргами на головний біль, серцебиття, стійке підвищення АТ на рівні 180/100–200/110 мм рт. ст. на тлі прийому антигіпертензивної терапії (бісопролол 10 мг/добу, периндоприл/індапамід 10/2,5 мг/добу, моксонідин 0,4 мг/добу), втрату маси тіла до 10 кг за останні 1,5 року. Епізодів ортостатичної гіпотензії, підвищеної пітливості не відзначає. Курить 5 сигарет на добу, в сімейному анамнезі є серцево-судинні захворювання (АГ та ішемічний інсульт у 59-річному віці по чоловічій лінії). Цукровий діабет у себе і в сім'ї заперечує. Уперше пацієнт дізнався про підвищення АТ близько двох років тому і відтоді регулярно лікується без відчутного ефекту.

При об'єктивному огляді: стан стабільний, свідомість збережена, нормостенічної статури, зниженого харчування, зріст – 186 см, маса тіла – 65 кг, індекс маси тіла – 19 кг/м<sup>2</sup>, окружність талії – 87 см. Шкірні покриви чисті, звичайного кольору. Щитоподібна залоза без патології, периферичні лімфатичні вузли не збільшені.

Пульс ритмічний, напружений, частота скорочень серця (ЧСС) 88 за 1 хв. Патологічної пульсації судин немає. АТ у положенні сидячи 193/108 мм рт. ст. на лівій і 199/108 мм рт. ст. – на правій руці. АТ на нижніх кінцівках не зменшений щодо його значень на верхніх. При добовому моніторингу АТ середньодобовий систолічний і діастолічний

АТ 205/136 мм рт. ст., в активний період – 209/138 мм рт. ст., у нічний – 196/131 мм рт. ст., тип добового ритму – non-dipper (рис. 1).

Верхівковий поштовх підсилений, резистентний. Ліва межа відносної серцевої тупості на 1 см назовні від лівої серединно-ключичної лінії. Акцент 2-го тону над аортою, м'який систолічний шум на верхівці. Аускультативно над легеньми дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихальних рухів – 18 за 1 хв. Язик чистий, вологий. Живіт при пальпації м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряків немає.

У загальному аналізі крові без особливостей (таблиця). Загальний аналіз сечі: питома вага 1020, рН 5,0, протеїнурія 0,26 г/л, лейкоцити 0–1 в полі зору, цукру немає. У добовій сечі (діурез 1,8 л) цукор 2,8 ммоль/л, білок 0,3 г/л. Проба за Нечипоренком без патології. У біохімічному обстеженні крові привертає увагу підвищення креатиніну до 153 мкмоль/л, коливання рівня глюкози в межах 6,0–6,9 ммоль/л. Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за формулою СКД-ЕРІ – 47 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>). При визначенні глікемічного профілю рівень глюкози о 8:00 – 5,7 ммоль/л, о 12:00 – 7,5 ммоль/л, о 15:00 – 9,5 ммоль/л. Глікований гемоглобін – 5,6 %. Гормони щитоподібної залози в межах нормальних значень. Відхилень вмісту метанефринів у добовій сечі не виявлено.

Для заперечення альдостероми наднирників визначено активність реніну (708,9 нг/л) та вміст альдостерону в плазмі крові (52,4 нг/л), відношення альдостерон/ренін становило 0,07 (див. таблицю).

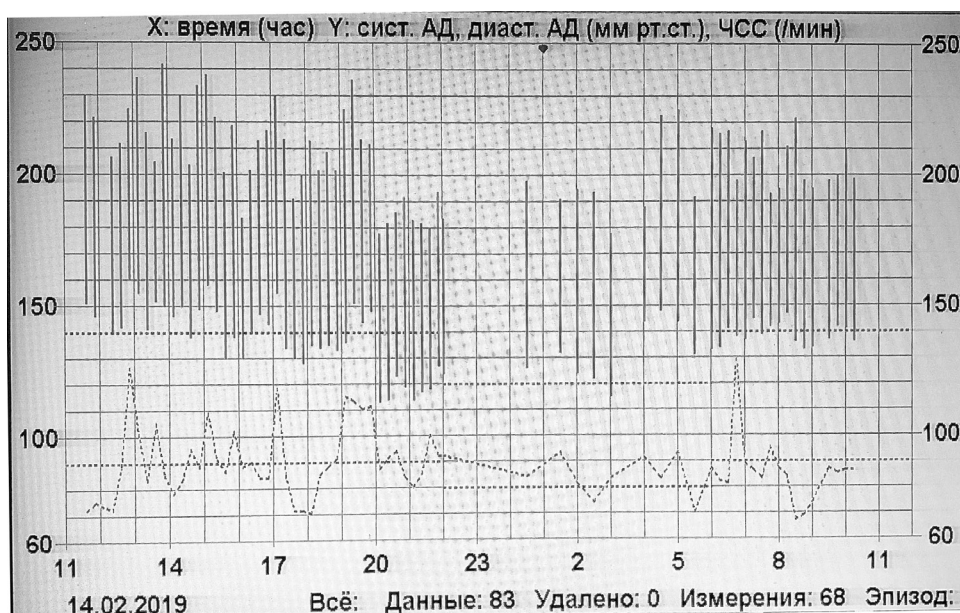


Рис. 1. Добовий профіль артеріального тиску в пацієнта Р. до видалення феохромоцитом/парагангліоми. Середньодобовий АТ 205/136 мм рт. ст., добовий індекс 6,5 %.

Таблиця

**Лабораторні показники пацієнта Р. до видалення феохромоцитом/парагангліоми**

Показник	Величина показника в пацієнта	Референтні значення
<b>Загальний аналіз крові</b>		
Гемоглобін, г/л	148	130–160
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	4,3	4,5–10,8
Еритроцити, · 10 <sup>12</sup> /л	5,05	3,8–5,8
Тромбоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	379	185–402
ШОЕ, мм/год	15	1–10
<b>Біохімічний аналіз крові</b>		
Калій, ммоль/л	4,5	3,6–5,4
Натрій, ммоль/л	138	130–150
Креатинін, мкмоль/л	153	62–133
Глюкоза, ммоль/л	6,9	6,05
Загальний холестерин, ммоль/л	6,4	< 5,0
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,82	< 3,0
Тригліцериди, ммоль/л	2,9	< 1,7
Індекс атерогенності	3,9	< 3,0
<b>Ендокринна панель</b>		
Метанефрини в добовій сечі, мкг/24 год	67,0	7,54–42,3
Ренін активний, нг/л	708,9	7–30
Альдостерон, нг/л	52,4	3,8–7,7
Відношення альдостерон/ренін	0,07	3,8–7,7

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Визначення відношення альдостерон/ренін проведено після тривалого прийому верапамілу і доксазозину, оскільки ці препарати суттєво не змінюють активність ренін-альдостеронової системи. Висока активність реніну і незначно підвищений альдостерон у плазмі крові з найбільшою ймовірністю вказували на відсутність у хворого альдостерому.

Офтальмологічне дослідження: дегенеративні зміни у скловидному тілі з обох боків, на очному дні: Салюс II, ангіосклероз сітківки.

ЕКГ: ритм синусовий, регулярний, ЧСС 87–85 за 1 хв, гіпертрофія лівого шлуночка (ЛШ). При

доплерехокардіографії виявлено дилатацію лівого передсердя, виражену концентричну гіпертрофію ЛШ. Товщина міжшлуночкової перегородки та задньої стінки ЛШ у діастолу – 1,4 см. Діастолічна дисфункція ЛШ І типу.

Мітральна і трикуспідальна регургітація І ступеня, гіпокінез задньої стінки ЛШ. Фракція викиду ЛШ збережена – 56 %.

За даними неодноразового ультразвукового дослідження органів черевної порожнини (перше було проведено за місцем проживання): нирки без патології, в проєкції наднирників додаткових об'ємних утворень не виявлено.

Беручи до уваги анамнез, а також те, що при ультразвуковому дослідженні структурних змін нирок не виявлено, в повторних аналізах сечі дані (крім протеїнурії), які б вказували на наявність пієлонефриту або гломерулонефриту, відсутні, ймовірність паренхіматозного ураження нирок, як основної причини АГ, була відхилена.

При виконанні дуплексного сканування брахіоцефальних артерій виявлено початкові явища нестенозувального атеросклерозу брахіоцефальних судин.

У ділянці біфуркації обох загальних сонних артерій з поширенням уздовж проксимальних відділів внутрішніх сонних артерій виявлені утворення овальної форми з чіткими рівними контурами, середньої ехогенності та гетерогенної структури, які щільно прилягають до задньої стінки сонних артерій; розміром справа 3,5 × 1,5 см, зліва 3,6 × 1,0 см (рис. 2, 3). Наявність цих утворень дала підстави запідозрити нетипове розташування феохромоцитом, проте діагноз потребував остаточного уточнення.

Враховуючи досить низькі можливості ультразвукового дослідження щодо діагностики пухлин наднирників, з метою заперечення їх патології, а також – вазоренальної АГ, виконано мультиспіральну комп'ютерну томографію (МСКТ) із контрастуванням черевної порожнини, наднирників, нирок та ниркових артерій. При дослідженні в тілі медіальної ніжки правого наднирника виявлено округле гіперваскулярне утворення з чіткими рівними контурами, щільністю контрастування +30...+40 од. Х., що нерівномірно накопичує контраст, розмірами 31 × 27 × 41 мм (рис. 4).

Нирки розташовані типово, нормальних розмірів, товщина паренхіми 19 мм. Екскреторно-евакуаторна функція нирок не порушена. Виявлено дві праві та дві ліві артерії (рис. 5), локальні звуження правих ниркових артерій без гемодинамічно значущих стенозів.

Утворення правого наднирника трактовано як «феохромоцитома?».

нічної картини вже дає підстави для проведення діагностичного пошуку в напрямку заперечення феохромоцитом/парагангліоми.

Помірна гіперглікемія в пацієнта, яка виявляється приблизно в 42 % випадках при феохромоцитомі [8] і є одним із характерних лабораторних відхилень при цій патології, також може бути опосередкованим підтвердженням її наявності. Катехоламіни, що в надлишку секретуються при феохромоцитомі, через активацію гепатоцитарних  $\beta$ - та  $\alpha$ -рецепторів, пригнічення секреції інсуліну в  $\beta$ -клітинах підшлункової залози та блокаду транспортерів GLUT4 у м'язах та жировій тканині, посилюють глікогеноліз та глюконеогенез, перешкоджаючи нормальному зворотному контролю інсуліну, що зумовлює підвищення глюкози в плазмі крові, а в деяких випадках і розвиток цукрового діабету [4, 11].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: збір матеріалу – Л.М., Л.Б., О.М., О.Т., П.Л., А.Р., К.С., В.Б., О.Г.; написання статті, редагування – Л.Б., Л.М., О.М., К.С.*

## Література

1. Черенко С.М., Ларін О.С., Товкай О.А. Феохромоцитомі малого розміру: клініко-діагностичні та періопераційні аспекти захворювання // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.– 2016.– № 4.– С. 34–42.
2. Chen H., Sippel R.S., Pacak K. et al. The NANETS Consensus Guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors pheochromocytoma, paraganglioma, and medullary thyroid cancer // *Pancreas*.– 2010.– Vol. 39 (6).– P. 775–783. doi: 10.1097/MPA.0b013e3181ebb4f0.
3. Fränkel F. Ein fall von doppelseitigen, vollig latent verlaufenen Nebennierentumor und gleichzeitiger Nephritis mit Veränderungen am Circulations-apparat und Retinitis // *Arch. Pathol. Anat.*– 1886.– Vol. 103.– P. 244.
4. Guyton A.C., Hall J.E. Insulin, glucagon, and diabetes mellitus // *Textbook of Medical Physiology* / Ed. J.E. Hall.– 11th ed.– Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.– 2006.– P. 961–977.
5. Hickman P.E., Leong M., Chang J. Plasma free metanephrines are superior to urine and plasma catecholamines and urine catecholamine metabolites for the investigation of pheochromocytoma // *Pathology*.– 2009.– Vol. 41.– P. 173–177. doi: 10.1080/00313020802579284.
6. Lenders J.W., Eisenhofer G., Mannelli M., Pacak K. Pheochromocytoma // *Lancet*.– 2005.– Vol. 366.– P. 665–675. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5.
7. Mercado-Asis L.B., Tingtungco A.G., Bolong D.T. et al. Diagnosis of small adrenal pheochromocytomas by adrenal venous sampling with glucagon stimulation test // *Int. J. Endocrinol. Metab.*– 2011.– Vol. 9 (2).– P. 323. doi: 10.5812/kowsar.1726913X.1951.
8. Pacak K., Eisenhofer G., Ahlman H. et al. Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium // *Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab.*– 2007.– Vol. 3 (2).– P. 92–102. doi: 10.1038/ncpendmet0396.
9. Plouin P.F., Amar L., Dekkers O.M. et al., on behalf of the Guideline Working Group. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma // *Eur. J. Endocrinology*.– 2016.– Vol. 174.– P. G1–G10. doi: 10.1530/EJE-16-0033.
10. Plouin P.F., Fitzgerald P., Rich T. et al. Metastatic pheochromocytoma and paraganglioma: focus on therapeutics // *Horm. Metab. Res.*– 2012.– Vol. 44.– P. 390–399. doi: 10.1055/s-0031-1299707.
11. Porte D. Jr. A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man // *J. Clin. Invest.*– 1967.– Vol. 46.– P. 86–94. doi: 10.1172/JCI105514.
12. Van Way C.W. III, Scott H.W. Jr., Page D.L., Rhamy R.K. Pheochromocytoma // *Current Problems in Surgery*.– 1974.– Vol. 11, Issue 6.– P. 1–59. doi: 10.1016/S0011-3840(74)80008-0.
13. Zuberá S.M., Kantorovich V., Pacak K. Hypertension in pheochromocytoma: characteristics and treatment // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*– 2011.– Vol. 40 (2).– P. 295–311. doi: 10.1016/j.ecl.2011.02.002.

**Резистентная артериальная гипертензия у пациента с феохромоцитомой/параганглиомой****Л.А. Мищенко<sup>1</sup>, Л.В. Безродная<sup>1</sup>, Е.А. Матова<sup>1</sup>, А.А. Товкай<sup>2</sup>, П.А. Лищинский<sup>2</sup>, А.В. Ратушняк<sup>2</sup>, Е.И. Сербенюк<sup>1</sup>, В.Б. Безродный<sup>1</sup>, О.В. Гулкевич<sup>1</sup>**<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев<sup>2</sup> Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей, Киев

Представлен клинический случай феохромоцитомы в сочетании с параганглиомой у пациента с резистентной артериальной гипертензией (АГ). Феохромоцитома/параганглиома является катехоламинпродуцирующей опухолью из адреномедулярных хромоаффинных клеток надпочечников или симпатических и парасимпатических ганглиев. Течение заболевания зависит от характера и количества катехоламинов, которые выделяют опухоли, а также от того, насколько устойчивым или эпизодическим является их высвобождение в плазму крови. Поэтому наблюдается стойкое повышение артериального давления (АД) или АГ имеет пароксизмальное (кризовое) течение. Особенностью данного клинического случая является отсутствие некоторых характерных диагностических критериев. Несмотря на нормальное содержание катехоламинов в суточной моче, отсутствие изменений надпочечников при ультразвуковом исследовании, проводился целенаправленный поиск вторичных причин повышения АД. Клиническими проявлениями феохромоцитомы, кроме повышенного АД, были головная боль и сердцебиение. Обращала внимание существенная потеря массы тела пациентом за последние 1,5 года, что обусловлено повышенным метаболизмом на фоне активации симпатoadреналовой системы. При выполнении дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий в области бифуркации обеих общих сонных артерий были выявлены образования овальной формы с четкими ровными контурами, что дало основание заподозрить нетипичное расположение феохромоцитомы. Выполнена мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием: брюшной полости, надпочечников, почек и почечных артерий. В ходе исследования в теле медиальной ножки правого надпочечника обнаружено округлое гиперваскулярное образование с четкими ровными контурами. Для уточнения диагноза у пациента было изучено содержание адреналина и норадреналина в плазме крови. Повышение норадреналина более чем в 4 раза указывало на наличие катехоламинпродуцирующей опухоли. Таким образом, был подтвержден диагноз феохромоцитомы правого надпочечника и выявлены каротидные параганглиомы шеи. Пациенту выполнена лапароскопическая адреналэктомия, а также удаление каротидных параганглиом шеи. Дозы антигипертензивных препаратов существенно снижены, АД уменьшилось до уровня 130–140/80–90 мм рт. ст. Данный клинический случай иллюстрирует необходимость акцентировать внимание врачей на вероятности наличия данной патологии при отсутствии характерных лабораторно-инструментальных отклонений, что требует настойчивого поиска причин АГ.

**Ключевые слова:** резистентная артериальная гипертензия, вторичная артериальная гипертензия, феохромоцитома, параганглиома, надпочечники.

**Resistant arterial hypertension in patient with pheochromocytoma/paraganglioma**

L.A. Mishchenko <sup>1</sup>, L.V. Bezrodna <sup>1</sup>, O.O. Matova <sup>1</sup>, O.A. Tovkay <sup>2</sup>, P.O. Lishchynskyi <sup>2</sup>, A.V. Ratushnyak <sup>2</sup>, K.I. Serbeniuk <sup>1</sup>, V.B. Bezrodnyi <sup>1</sup>, O.V. Gulkevych <sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ukrainian Scientific and Practical Center for Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues, Kyiv, Ukraine

Clinical case of pheochromocytoma accompanied by paraganglioma in patient with resistant arterial hypertension is presented. Pheochromocytoma/paraganglioma is the neoplasm, which produces catecholamines and consists of adrenomedullary chromaffin cells of adrenal glands or sympathetic and parasympathic ganglia. Clinical course of disease depends on character and number of catecholamines which are excreted by neoplasm as well as how stable or episodic their release into the blood plasma is. Therefore, there is a persistent increase in blood pressure or hypertension has a paroxysmal (crisis) course. A feature of this clinical case is the absence of some characteristic diagnostic criteria. A targeted search was made for secondary causes of increased blood pressure despite the normal content of catecholamines in daily urine, the absence of adrenal gland changes during ultrasound. The clinical manifestations of pheochromocytoma, in addition to elevated blood pressure, were the presence of headache and palpitations. Significant weight loss by the patient over the past 1.5 years was noted which was caused by increased metabolism against the background of activation of the sympathoadrenal system. When performing duplex scanning of brachiocephalic arteries in the bifurcation region of both common carotid arteries, oval formations with clear even contours were revealed, which gave reason to suspect the atypical location of pheochromocytoma. Multispiral computed tomography with contrasting was performed of: abdominal cavity, adrenal gland, kidneys and renal arteries. In the course of the study, a rounded hypervascular formation with clear even contours was found in the body of the medial leg of the right adrenal gland. To clarify the diagnosis in the patient, the content of adrenaline and norepinephrine in the blood plasma was studied. An increase in norepinephrine by more than 4 times indicated the presence of a catecholamine-producing tumor. Thus, the diagnosis of pheochromocytoma of the right adrenal gland was confirmed and carotid paragangliomas of the neck were identified. The patient underwent laparoscopic adrenalectomy, as well as the removal of carotid paragangliomas of the neck. Doses of antihypertensive drugs were significantly reduced, blood pressure decreased to the level of 130–140/80–90 mm Hg. This clinical case illustrates the need to focus doctors on the possibility of this pathology in the absence of characteristic laboratory and instrumental abnormalities, which requires a persistent search for the causes of hypertension.

**Key words:** resistant arterial hypertension, secondary arterial hypertension, pheochromocytoma, paraganglioma, adrenal glands.

## Підсумки рецензування статей в «Українському кардіологічному журналі» за 2019 рік

У 2019 році «Український кардіологічний журнал» пройшов атестацію в МОН України і внесений до оновленого Переліку наукових фахових видань України із присвоєнням категорії «Б».

Одна із вимог, яку висувають до наукових видань МОН України та всі наукометричні системи, – це забезпечення якісного незалежного рецензування поданих для публікації матеріалів, і наше видання суворо дотримується цієї вимоги. Усі надіслані в редакцію статті рецензуються (принцип рецензування – подвійне сліпе). Рецензування здійснюється на засадах конфіденційності та орієнтоване на максимально об'єктивне оцінювання змісту наукової роботи, визначення її відповідності вимогам часопису.

Упродовж 25 років стандарти рецензування в журналі залишаються незмінно високими, що забезпечує заданий рівень видання. Рецензентами журналу є провідні вчені, які проводять дослідження за спеціальністю «кардіологія» і мають за останні три роки не менше однієї публікації у виданнях, внесених до Переліку наукових фахових видань України, або зарубіжних виданнях, що входять до Web of Science та/або Scopus.

Завдяки кропіткій праці рецензентів «Український кардіологічний журнал» веде суворий відбір рукописів для публікації, а автори мають змогу вдосконалювати свої статті після отримання критичного аналізу і зауважень.

Надаючи великого значення роботі рецензентів, редакція щиро дякує всім науковцям, які цього року були залучені до когорти експертів нашого часопису:

О.Й. Жарінов (Київ);

О.Г. Несукай (Київ);

Я.М. Лутай (Київ);

В.О. Шумаков (Київ);

Л.А. Міщенко (Київ);

В.Й. Целуйко (Харків);

Г.Д. Радченко (Київ);

Ю.В. Зінченко (Київ);

О.М. Пархоменко (Київ);

І.Е. Малиновська (Київ);

Л.Г. Воронков (Київ);

О.І. Мігченко (Київ);

С.М. Кожухов (Київ);

О.А. Коваль (Дніпро);

Т.В. Талаєва (Київ);

А.О. Бородай (Київ);

О.І. Фролов (Київ);

В.М. Жебель (Вінниця);

Ю.А. Іванів (Львів);

С.М. Фуркало (Київ).

**Шановні колеги! Щиро дякуємо за вашу плідну працю, ґрунтовний підхід, відповідальність та ентузіазм. Бажаємо наснаги, успіхів і можливостей для розвитку медичної науки в новому році!**

*Редакція журналу*

## 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)).