

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

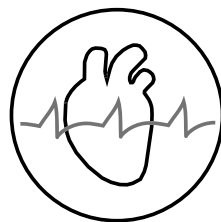
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
27

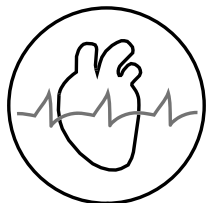
Номер
2

2020



www.ucardioj.com.ua

Київ • 2020



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. 209а

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 26.04.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 9

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

7 Aim of the Journal and Editorial Policy

Ювілеї / Jubilees

Віктор Корнійович Ташук
(до 60-річчя від дня народження)

8 Viktor Korniiiovych Tashchuk
(to the 60th anniversary)

Інформація Всеукраїнської / Information of the All-Ukrainian асоціації кардіологів України Association of Cardiology of Ukraine

Позиція Всеукраїнської асоціації кардіологів
України щодо серцево-судинних захворю-
вань під час пандемії COVID-19

9 Position of the All-Ukrainian Association of
Cardiology of Ukraine about cardiovascular
diseases during the COVID-19 pandemic

Проблемні статті / Problem articles

Пандемія COVID-19 и сердечно-сосудистые
заболевания
В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай,
Т.М. Корниенко, Н.С. Титова

10 COVID-19 pandemic and cardiovascular
disease
V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay,
T.M. Kornienko, N.S. Titova

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Зв'язок окремих компонентів антифосфо-
ліпідного синдрому з різними типами ремо-
делювання лівого шлуночка в пацієнтів з
післяінфарктним кардіосклерозом та арте-
ріальною гіпертензією

М.С. Назарова, М.А. Станіславчук,
Л.В. Бурдейна

18 Relationship of individual components of
antiphospholipid syndrome with different
types of left ventricular remodeling in patients
with post-infarction cardiosclerosis and arte-
rial hypertension

M.S. Nazarova, M.A. Stanislavchuk,
L.V. Burdeina

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Зв'язок між тяжкістю порушень сну, показ-
никами ліпідного обміну і антропометрич-
ними характеристиками у хворих на гіпер-
тонічну хворобу з метаболічним синдромом

Г.С. Ісаєва, О.О. Буряковська

25 Connection between severity of sleep disor-
ders, lipid parametres, and antropometric
characteristics in patients with hypertension
and metabolic syndrom

H.S. Isayeva, O.O. Buryakovs'ka

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Ефективність та переносимість ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів з гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією

О.А. Коваль, С.В. Романенко, П.О. Каплан, Т.В. Пугач

34 Effectiveness and tolerability of early initiation of combined lipid-lowering therapy included simvastatin and fenofibrate vs simvastatin alone in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia

O.A. Koval, S.V. Romanenko, P.O. Kaplan, T.V. Pugach

Випадок із практики / Case report

Тромбоз коронарних артерій у пацієнта с міокардитом

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, А.А. Степура, М.Ю. Соколов, Е.Б. Ершова, С.П. Кушнір

46 Coronary arteries thrombosis in a patient with myocarditis

O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin, A.O. Stepura, M.Yu. Sokolov, Ye.B. Yershova, S.P. Kushnir

Новітні технології в кардіології / Newest technologies in cardiology

Перший досвід застосування в Україні системи NVT Allegra для транскатетерної імплантації протеза аортального клапана та перспективи рутинних інтервенційних втручань на клапані аорти

Г.Б. Маньковський, Є.Ю. Марушко, С.О. Кузьменко, Г.І. Ємець, І.М. Ємець

57 First experience of using NVT Allegra system for transcatheter implantation of aortic valve and prospects for routine interventions on aortic valve in Ukraine

G.B. Mankovsky, Ye.Yu. Marushko, S.O. Kuzmenko, G.I. Yemets, I.M. Yemets

Огляди / Reviews

Сучасні уявлення про патогенез міокардиту

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіresh, Є.Ю. Тітов, А.С. Козлюк

65 Contemporary insight on myocarditis pathogenesis

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, J.J. Gireshe, E.Yu. Titov, A.S. Kozliuk

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).

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).

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.

Віктор Корнійович Тащук

(до 60-річчя від дня народження)



27 лютого відзначив 60-річний ювілей заслужений лікар України, завідувач кафедри внутрішньої медицини, фізичної реабілітації та спортивної медицини ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», доктор медичних наук, професор Віктор Корнійович Тащук.

Віктор Корнійович – випускник Чернівецького медичного інституту 1983 року. Етапи клінічної ординатури, аспірантури і докторантури пройшов у Інституті кардіології імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України. У 1988 році захистив кандидатську дисертацію на тему «Клініко-функціональна діагностика нестабільної стенокардії, оцінка ефективності обзидану», у 1993-му – докторську дисертацію на тему «Клінічні та морфофункціональні детермінанти рестабілізації перебігу гострих форм ІХС при тривалому спостереженні». Подолав шлях від лікаря-кардіолога, кардіореаніматолога та лікаря-функціоналіста в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України до викладача кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету. У 1996 році йому присуджено звання професора кафедри госпітальної терапії.

Наукові інтереси проф. В.К. Тащука пов'язані з клініко-функціональними, морфофункціональними, гомеостазіологічними і хронобіологічними дослідженнями в кардіології, які зокрема викладені в численних монографіях та посібниках. Серед останніх – «Медичні та біологічні проблеми невідкладної кардіології», «Гострий коронарний синдром: діагностика, лікування, реабілітація», «Клініко-функціональні методи дослідження серцево-судинної системи», «Кардіоваскулярні ускладнення у хворих на хронічну хворобу нирок». Має понад 35 патентів на

винаходи і корисні моделі та близько 1000 наукових публікацій. Під його керівництвом захищено 2 докторських і 23 кандидатські дисертації.

Віктор Корнійович регулярно бере участь у конгресах і навчальних програмах Європейського товариства кардіологів, проходив стажування в університетських клініках Європи і США.

Професор В.К. Тащук – декан факультету підвищення педагогічної майстерності та член ученої ради Буковинського державного медичного університету, член спеціалізованої вченої ради при Івано-Франківському національному медичному університеті. Він є членом Європейського товариства кардіологів, Європейської асоціації з серцевої недостатності, співголовою буковинських осередків Всеукраїнської асоціації кардіологів України, національних асоціацій з невідкладної кардіології, аритмій серця, серцевої недостатності, членом редакційних колегій українських медичних часописів, зокрема й «Українського кардіологічного журналу».

Віктор Корнійович Тащук занесений до Книги пошани Буковинського державного медичного університету (2000), є лауреатом премії імені В. Залозецького (2000), нагороджений медаллю «За заслуги» Асоціації кардіологів України (2013). У 2009 році професору В.К. Тащуку присвоєно почесне звання «Заслужений лікар України».

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив ВДНЗУ «Буковинський державний медичний університет», редколегія «Українського кардіологічного журналу», колеги, учні, друзі щиро вітають професора Віктора Корнійовича Тащука з ювілеєм і бажають міцного здоров'я, оптимізму, нових творчих ідей та їх успішного втілення.

Позиція Всеукраїнської асоціації кардіологів України щодо серцево-судинних захворювань під час пандемії COVID-19

Захворювання на коронавірусну інфекцію COVID-19 набуло характеру всесвітньої пандемії. COVID-19 не оминув і Україну – станом на 26 квітня 2020 року зареєстровано 8716 інфікованих, серед яких велика частка людей похилого віку, що в більшості мають хронічні хвороби.

Хоча клінічною маніфестацією COVID-19 є респіраторна симптоматика, в окремих пацієнтів виникають тяжкі серцево-судинні ускладнення. Вірус COVID-19 взаємодіє із серцево-судинною системою на різних рівнях, що провокує розвиток ушкодження міокарда і дисфункцію серця, збільшує смертність серед пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ). За даними різних авторів, ССЗ виявляють у 16–30 % хворих на коронавірус. Під час епідемії в Китаї артеріальну гіпертензію реєстрували у 35 % інфікованих, ішемічну хворобу серця (ІХС) – у 5 %.

Вірус SARS-CoV2, який викликає COVID-19, проникає в клітини людини через рецептори ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ-2), який регулює ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) через перетворення ангіотензину II у вазодилататорні ангіотензини (1–7). Останні попереджають вазоконстрикторну дію ангіотензину II. В експериментальних дослідженнях була виявлена здатність інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину II (БРА) збільшувати кількість рецепторів АПФ-2 у серці, що потенційно може сприяти підвищенню здатності вірусу інфікувати людину. Тому виникло побоювання щодо їх застосування під час пандемії і збільшення ризику поширення інфекції.

Проте наразі немає експериментальних або клінічних даних щодо позитивної чи негативної дії інгібіторів АПФ/БРА у хворих на COVID-19, зокрема із ССЗ в анамнезі.

Європейське товариство кардіологів, Американська асоціація серця, Американська колегія кардіологів, Американське товариство фахівців із серцевої недостатності рекомендують продовжувати лікування антагоністами РААС у хворих на артеріальну гіпертензію, серцеву недостатність, ІХС. У разі нового призначення у хворого на COVID-19 слід керуватися гемодинамічним і клінічним станом пацієнта.

Стосовно використання нестероїдних протизапальних препаратів Європейська медична агенція 18 березня 2020 року опублікувала інформацію щодо можливості використання всіх засобів цієї групи, в тому числі й парацетамолу, для лікування лихоманки і болю у всіх хворих на COVID-19.

Лікування хворих із гострим коронарним синдромом (ГКС) має відбуватися згідно з чинними протоколами. Слід пам'ятати, що кожного хворого з ГКС необхідно лікувати як потенційно зараженого на вірус, що потребує використання всіх протиепідемічних заходів і засобів індивідуального захисту.

У хворих на COVID-19 може реєструватися підвищення рівня кардіоспецифічних тропонінів, що в разі відсутності ішемії міокарда не є ознакою ГКС. Більшість таких хворих мають або пряму кардіотоксичну дію вірусу SARS-CoV2 на міокард, або ушкодження м'яза серця внаслідок системного ушкодження органів на тлі активації септичного процесу. Виявлення підвищення тропонінів корелює з тяжкістю перебігу захворювання і прогнозом. У разі наявності у хворого супутньої ІХС слід проводити диференційну діагностику з розвитком гострого інфаркту міокарда.

Незважаючи на ризик дестабілізації ІХС на тлі коронавірусної інфекції, виникнення ГКС у таких хворих не є частим. Це стосується і вірусного міокардиту, який може відбуватися на тлі запалення легенів із серцевою недостатністю та активацією прозапальних процесів (цитокіновий шторм). Описані в літературі поодинокі клінічні випадки свідчать про можливість успішного використання у таких хворих глюкокортикоїдів, імуноглобуліну, противірусних засобів.

У хворих, які інфіковані на SARS-CoV2, можуть реєструватися порушення ритму серця, особливо в пацієнтів із ССЗ та аритміями в анамнезі. Такі хворі мають продовжувати прийом призначених антиаритмічних та антикоагулянтних засобів у рекомендованих дозах.

У виданому 2 квітня 2020 року наказі МОЗ України № 762 щодо можливості застосування у хворих на COVID-19 не зареєстрованих в Україні ліків або ліків, які не мають показань для лікування інфікованих на SARS-CoV2, наводиться перелік протималарійних, противірусних, імуномодулювальних препаратів. Слід пам'ятати, що всі вони не мають доведеної ефективності у хворих саме з інфекцією SARS-CoV2 і не є абсолютно безпечними. Так, хлорохін, гідроксихлорохін, лопінавір, ритонавір можуть суттєво подовжувати інтервал QTc та збільшувати ризик виникнення шлуночкової тахікардії типу «пірует» і раптової серцевої смерті. Тому всім хворим, які отримують терапію такими препаратами, слід проводити реєстрацію ЕКГ і аналіз тривалості інтервалу QTc. Це положення ретельно прописано в наказі й протоколі надання медичної допомоги хворим на COVID-19. Таким чином, терапія хворих на COVID-19 має проводитися виключно у стаціонарі, де є можливість запобігання розвитку побічної дії, а не вдома.

Пандемія на COVID-19 продовжує поширюватися, в тому числі в Україні. Тому важливо ретельно виконувати всі рекомендації щодо карантину, персонального захисту і захисту пацієнтів від інфекції, ведення хворих. Розпочаті клінічні дослідження мають створити доказову базу для ефективного лікування саме цієї вірусної інфекції.

Пандемия COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Т.М. Корниенко, Н.С. Титова

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

Всемирная организация здравоохранения 11 марта 2020 года объявила о том, что коронавирусная болезнь 2019 года (COVID-19) является глобальной пандемией. Представлены данные исследований, подтверждающих, что сердечно-сосудистые заболевания – распространенная сопутствующая патология среди пациентов с COVID-19, а пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют более тяжелое течение и высокую летальность. Выявлен механизм взаимодействия между COVID-19 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Во-первых, ангиотензинпревращающий фермент 2 – ключевой фермент в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе, признан функциональным рецептором SARS-CoV-2. Во-вторых, было доказано, что SARS-CoV-2 через цитокиновый механизм вызывает прямое повреждение миокарда и может нарушать функцию сердечно-сосудистой системы. В статье освещается необходимость дальнейшего приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов ангиотензиновых рецепторов при лечении пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и сердечной недостаточностью, а также представлены рекомендации оказания urgentной и неотложной помощи пациентам кардиологического профиля в условиях пандемии COVID-19.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, сердечно-сосудистые заболевания, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

На протяжении всей истории человечества вспышки опасных вирусных и инфекционных болезней не раз ставили под угрозу его существование. В XXI веке мир в очередной раз столкнулся с угрозой существования жизни на планете в связи с распространением вирусной инфекции. 31 декабря 2019 г. правительство Китая проинформировало Всемирную организацию здравоохранения (ВОЗ) о вспышке нового штамма коронавируса в г. Ухань (провинция Хубэй), вызывающего тяжелое осложнение – пневмонию (new acute pneumonia of unknown etiology). На ранних стадиях этой пневмонии возникали симптомы тяжелой острой респираторной инфекции, у части пациентов быстро развивались острый респираторный дистресс-синдром и острая дыхательная недостаточность [21]. Из образца мазка, взятого из носоглотки пациента, 7 января 2020 г. Китайским центром по контролю и профилактике заболе-

ваний (CDC) был выявлен новый штамм коронавируса, который впоследствии был определен ВОЗ как 2019-nCoV (новый коронавирус), Международный комитет по таксономии вирусов переименовал ранее условно названный 2019-nCoV в коронавирус-2 (SARS-CoV-2) [5, 19]. В результате экспоненциального роста, его высокой контагиозности, вирулентности, смертности, а также отсутствия специфических методов лечения, 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию COVID-19.

По предварительному анализу данных заболевших пациентов, с большей вероятностью SARS-CoV-2 будут инфицированы пожилые люди с сопутствующими заболеваниями, особенно страдающие гипертонической болезнью (ГБ), ишемической болезнью сердца (ИБС) или сахарным диабетом (СД). Среди пациентов с тяжелым течением COVID-19 у 58 % была зарегистрирована ГБ, у 25 % была выявлена сердечная патология и у

44 % – аритмия [34]. Согласно данным по статистике смертности, опубликованным Национальной службой здоровья (National Health Service, NHS), 35 % пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 имели ГБ в анамнезе, а 17 % – ИБС. Кроме того, пациенты в возрасте старше 60 лет, инфицированные SARS-CoV-2, имели больше системных симптомов и более тяжелую пневмонию, чем пациенты в возрасте ≤ 60 лет [10]. Таким образом, наличие ССЗ у пациентов с COVID-19 может усугублять тяжесть течения пневмонии и усиливать выраженность симптомов, а также влиять на прогноз заболевания. По данным анализа ряда исследований, у пациентов, заболевших COVID-19 в Китае, факторами риска, связанными со смертностью, были мужской пол, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, включая артериальную гипертензию, СД, сердечно-сосудистые (ССЗ) и цереброваскулярные заболевания [41].

Данные ретроспективного одноцентрового исследования госпиталя Чжуннань Университета Ухань (Китай) показали, что с 1 по 28 января 2020 г. было госпитализировано 138 пациентов с подтвержденным COVID-19, средний возраст которых составил 56 лет (54,3 % – мужчины). Из этих пациентов 46,4 % имели одно или более сопутствующих заболеваний: артериальную гипертензию – у 31,2 %, СД – у 10,1 %, другие ССЗ – у 14,5 % и злокачественные новообразования – у 7,2 %. Пациенты, которым требовалась помощь в отделении интенсивной терапии ($n=36$), были значительно старше (средний возраст 66 лет) и чаще имели сопутствующие заболевания. Это свидетельствует о том, что возраст и сопутствующая патология могут быть факторами риска неблагоприятного прогноза, гендерные различия отсутствовали [34].

Данные крупнейшего китайского исследования с 44 672 подтвержденными случаями COVID-19 продемонстрировали высокий общий показатель смертности – 2,3 % [29], в том числе среди лиц в возрасте от 70 до 79 лет – 8,0 %, а в возрасте 80 лет и старше – 14,8 %. В легких и среднетяжелых случаях заболевания смертность зарегистрирована не была. Смертность была повышена среди пациентов с ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями и составила 10,5 % для пациентов с ССЗ, 7,3 % – для пациентов, имеющих СД, 6,3 % – с хроническими заболеваниями легких, 6,0 % – с ГБ и 5,6 % – для пациентов с онкологическими заболеваниями [29].

Стоит отметить, что во время эпидемии китайские ученые выявили острые и хронические сердечно-сосудистые осложнения COVID-19, такие как повреждение миокарда, аритмии, шок и обострение застойной хронической сердечной недо-

статочности (ХСН). В условиях вирусной инфекции хронические ССЗ могут стать нестабильными вследствие дисбаланса между вызванным инфекцией увеличением метаболического спроса и снижением сердечного резерва [37]. Пациенты с ИБС и ХСН могут подвергаться особому риску в результате разрыва коронарной бляшки, вторичного по отношению к вызванному вирусом системному воспалению, а прокоагулянтные эффекты системного воспаления могут увеличить вероятность тромбоза стента [37].

Однако имеются лишь ограниченные опубликованные данные, касающиеся сердечно-сосудистых осложнений, связанные с вирусной пандемией. Крупнейшее на сегодняшний день когортное исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 показало, что у более чем половины умерших был повышен уровень тропонина I [42]. В ретроспективном исследовании с участием 54 пациентов, опубликованном в Китайском кардиологическом журнале (CJC), были проанализированы и сравнены клинические характеристики и уровень госпитальной смертности между пациентами с повреждением миокарда или без него, которое было определено по трехкратному увеличению сывороточного уровня сердечного тропонина [12]. Во время госпитализации у 24 пациентов состояние осложнилось поражением миокарда. Внутрибольничная смертность была значительно выше у пациентов с поражением миокарда, чем у пациентов без такового (14 по сравнению с 8). Более того, уровни С-реактивного белка и N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида были значительно выше, чем у пациентов без поражения миокарда (в среднем 153,6 по сравнению с 49,8 нг/л и 852,0 по сравнению с 197,0 нг/л, соответственно). Таким образом, распространенность поражения миокарда высока среди тяжелых или критически тяжелых пациентов с COVID-19, которые имеют значительно более высокий риск внутрибольничной смертности.

По результатам ретроспективного анализа 112 пациентов с ХСН, поступивших в больницу в Ухани – Wuhan Union Hospital (с 20 января по 15 февраля 2020 г.), пациенты с COVID-19 в сочетании с ССЗ имели более высокий риск смертности. Больных разделили на две группы: критическую ($n=16$) и общую ($n=96$) в зависимости от тяжести заболевания и наблюдали до клинической конечной точки. Индекс массы тела у больных критической группы был значительно выше, чем у больных общей группы (25,5 по сравнению с 22,0 кг/м²; $p=0,003$). Пациенты были впоследствии разделены на группу невыживших ($n=17$; 15,18 %) и группу выживших ($n=95$; 84,82 %). Среди невыживших было 88,24 % пациентов с индексом массы тела

> 25 кг/м², что было значительно выше, чем у выживших (18,95 %; $p < 0,001$). По сравнению с выжившими пациентами индекс оксигенации был значительно ниже (130 (102; 415) по сравнению с 434 (410; 444), $p < 0,001$), а уровень молочной кислоты (1,70 (1,30; 3,00) по сравнению с 1,20 (1,10; 1,60) ммоль/л, $p < 0,001$) был значительно выше у невыживших. Не отмечено значительных различий в продолжении приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) / блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) между критической группой и общей группой или между невыжившими и выжившими (все $p > 0,05$). Отягчающие причины смертности пациентов включали молниеносное течение воспалительного процесса в легких, накопление молочной кислоты и явления тромбоза [28].

На сегодня известно, что коронавирусы – это большое семейство гено- и фенотипически разнообразных одноцепочечных РНК-содержащих вирусов, принадлежащих к семейству Coronaviridae и отряду Nidovirales и вызывающих инфекционные болезни, которые могут варьировать в зависимости от степени тяжести и последующих осложнений со стороны жизненно важных органов. Коронавирусы широко распространены в популяции летучих мышей по всему миру, но также их можно обнаружить и у многих видов других животных, включая птиц, кошек, собак, свиней, мышей, лошадей, китов, а также у людей [17]. Они могут вызывать респираторные, кишечные, печеночные или неврологические заболевания с разной степенью тяжести у различных видов животных. У людей обнаружено четыре типа респираторных коронавирусов: (HCoV) 229E, OC43, NL63 и HKU1, которые классифицируются как эндемичные [40]. Разнообразие коронавирусов объясняется изменчивостью РНК-зависимой РНК-полимеразы, высокой частотой рекомбинации РНК и необычайно большими геномами РНК-вирусов [17]. Поскольку транскрипция РНК не использует те же самые механизмы для контроля ошибок, РНК-вирусы особенно склонны к мутации. Было обнаружено, что SARS-CoV-2 представляет собой одноцепочечный позитивный РНК-вирус, принадлежащий к роду *Betacoronavirus* [6, 27, 31].

Эти факторы не только привели к наличию разнообразия известных коронавирусов, но также способствовали появлению вирусов с новыми признаками, которые позволяют вирусу адаптироваться к новым хозяевам и экологическим нишам, часто вызывая развитие зоонозных инфекций. Первое известное тяжелое заболевание, вызванное коронавирусом, – SARS-CoV, возникло в 2002–2003 гг. в провинции Гуандун (Китай) и вызвало развитие эпидемии тяжелого острого респиратор-

ного синдрома [26]. Вспышка SARS-CoV затронула около 30 стран, в результате чего было инфицировано более 8000 и погибло 800 человек. Вторая вспышка коронавирусной инфекции началась в 2012 г. в Саудовской Аравии с развитием респираторного синдрома и высокой летальности (MERS-CoV – «коронавирус респираторного синдрома Ближнего Востока», резервуаром которого явились животные: первичные носители – летучие мыши и, возможно, верблюды). При этом уровень летальности составил 10 % для SARS-CoV и 37 % для MERS-CoV [35].

Вскоре после начала текущей пандемии китайские исследователи определили последовательность генома SARS-CoV-2 и показали, что число случаев COVID-19 увеличивалось вследствие передачи от человека человеку после первичного попадания в человеческую популяцию [21, 36, 38]. В настоящее время установлено, что для входа в клетку хозяина и последующей вирусной репликации необходим ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), который является ключевым фактором вирулентности COVID-19, определенный рецептор-связывающий домен шипа SARS-CoV специфически распознает АПФ-2 своего хозяина, обладая сильным сходством с человеческим АПФ-2 [9, 33].

Обладая потенциалом репликации в клетках человека SARS-CoV посредством цинковой пептидазы через рецептор АПФ-2 проникает в эндотелиоциты артерий и вен, гладкомышечные клетки, эпителий дыхательных путей, тонкой кишки, иммунные клетки [24]. Есть предположения, что подавление экспрессии генов АПФ-2 во время инфицирования SARS-CoV играет роль в возникновении патологических изменений в легких и способствует развитию тяжелой дыхательной недостаточности при пневмонии, вызванной данным вирусом [24, 30]. Это сходство с SARS-CoV имеет решающее значение, поскольку АПФ-2 является функциональным рецептором SARS-CoV *in vitro* и *in vivo* [2, 22]. В экспериментальной модели инфекции SARS-CoV, продемонстрировано, что инъекция SARS-CoV мышам усугубляла повреждение ткани легких, которое уменьшалось путем блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и зависело от экспрессии АПФ-2 [39].

РААС обладает важным гуморальным влиянием на сердечно-сосудистую систему и участвует в регуляции артериального давления и поддержании водно-электролитного баланса. Ключевым ферментом РААС является АПФ, он обеспечивает превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин II, основной активный субстрат в РААС, связывается с рецепторами 1-го типа, тем

самым способствуя развитию и прогрессированию вазоконстрикции, фиброза и задержке натрия (рисунок). АПФ-2 – гомолог АПФ, был открыт в 2000 г., играет ключевую роль в качестве центрального негативного регулятора РААС. Он участвует в превращении вазоактивного ангиотензина II в ангиотензин (1–7) путем связывания с G-белком рецептора (Mas), обеспечивая тем самым контррегуляторные ответы на нейрогормональную активацию [3, 4].

R. Sommerstein и C. Grani выдвинули гипотезу о том, что ИАПФ могут выступать в качестве потенциального фактора риска при инфицировании COVID-19, повышая экспрессию генов к рецепторам АПФ-2. Эта идея была быстро распространена в неспециализированных средствах массовой информации и вызвала обеспокоенность врачей и пациентов во многих странах в отношении целесообразности и безопасности приема ингибиторов РААС у людей с ССЗ, инфицированных SARS-CoV-2, особенно с тяжелым острым респираторным синдромом [29].

В связи с возникшей неопределенностью в безопасности и целесообразности приема препаратов, блокирующих РААС, группа экспертов Европейского общества кардиологов сделала консенсусное заявление: «Европейское общество специалистов по артериальной гипертензии настоятельно рекомендует, чтобы врачи и пациенты продолжали лечение, используя препараты антигипертензивной терапии, потому что нет клини-

ческих или научных доказательств того, что лечение ИАПФ или БРА должно быть прекращено из-за инфекции COVID-19» [7]. За этим утверждением последовали аналогичные заявления ряда различных обществ, в которых предлагалось, чтобы пациенты продолжали свой текущий режим лечения ГБ. Американская ассоциация кардиологов, Американское общество по сердечной недостаточности и Американская коллегия кардиологов 17 марта 2020 г. выпустили совместное заявление, в котором рекомендовали пациентам продолжать прием ИАПФ и БРА в соответствии с назначением, а также вносить изменения в назначения лекарственных средств в условиях распространения COVID-19, которые следует применять только после тщательной оценки статуса пациента и безопасности дальнейшего приема данных препаратов [8, 25]. Препараты группы БРА, ИАПФ имеют доказанный кардио- и нефропротекторный эффект, и, очевидно, что их отмена может привести к клинической декомпенсации у пациентов с высоким риском [12]. Данные обследования пациентов с COVID-19, приведенные Y. Liu и соавторами показали, что уровень ангиотензина II в образце плазмы был заметно повышен и линейно связан с вирусной нагрузкой и повреждением легких. На основании этих данных авторы предположили, что в дальнейшем возможно использование ряда диагностических биомаркеров и препаратов БРА для потенциального многоцелевого лечения COVID-19 [7].

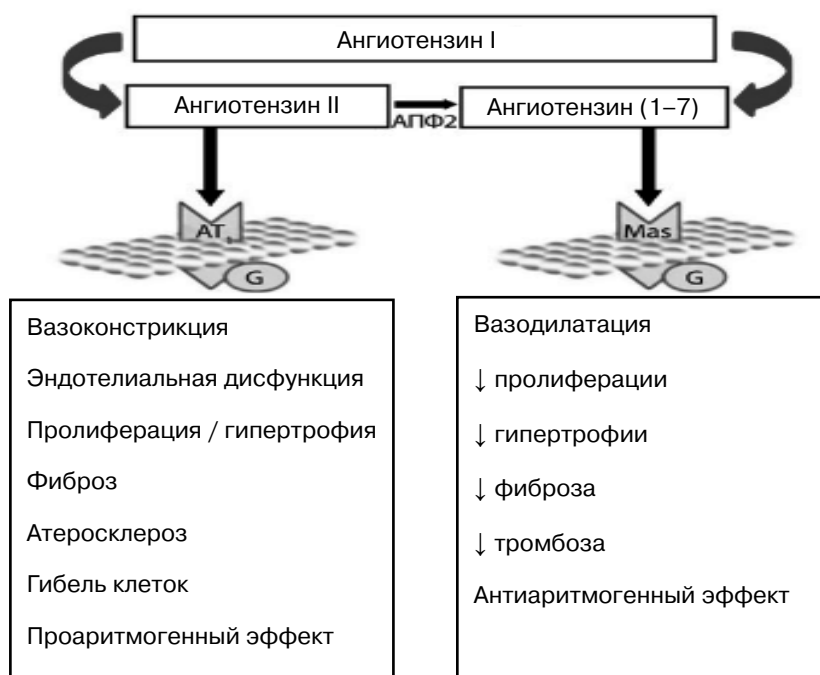


Рисунок. Противоположные кардиоваскулярные эффекты двух пептидов РААС – ангиотензина II и ангиотензина (1–7) с участием АПФ-2.

Учитывая высокую распространенность ССЗ среди больных COVID-19, актуальным является оказание urgentной и неотложной помощи пациентам кардиологического профиля. В настоящее время во всем мире стоит проблема острой нехватки ресурсов здравоохранения, к которой привела пандемия COVID-19, в результате чего многие учреждения сократили или прекратили плановые процедуры и операции. Это привело к неспособности своевременно предоставить лечение пациентам, нуждающимся в неотложной кардиологической помощи, что потенциально подвергает этих пациентов повышенному риску развития неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений, включая застойную сердечную недостаточность и смерть. Эффективная сортировка этих пациентов стала сложной в современных условиях, поскольку клиницистам пришлось взвешивать риск инфицирования коморбидных пациентов в условиях стационара во время пандемии COVID-19 по сравнению с риском задержки необходимой процедуры.

За время вспышки коронавирусной инфекции 2019 г. возникла глобальная проблема, связанная со стабилизацией больных с острыми сердечно-сосудистыми событиями, наряду с проведением диагностики COVID-19. Согласно рекомендациям по менеджменту острого инфаркта миокарда (ОИМ) во время COVID-19 для пациентов с ОИМ эффективная реперфузионная терапия должна обеспечиваться параллельно с соблюдением правил безопасности медперсонала и среды пребывания пациента. Тем не менее, большинство медицинских центров не имеют профессионально оснащенных кардиологических отделений при респираторно-вирусных инфекциях. При этих обстоятельствах профилактика COVID-19 требует координации администраторов больниц и сотрудничества мультидисциплинарных групп, включая кардиологическое отделение, отделение неотложной помощи, инфекционное отделение, отделение пульмонологии, отделение радиологии и медицинский лабораторный отдел [18]. Клинические учреждения должны строго соблюдать меры профилактики и борьбы с инфекционными заболеваниями, защищая медицинский персонал и пациентов, одновременно минимизировать время ишемии миокарда. При ОИМ с элевацией сегмента ST с подтвержденным COVID-19 должна соблюдаться строгая изоляция пациента. Пациентов с противопоказаниями к тромболитической терапии следует немедленно перевести для дальнейшего лечения в инфекционное отделение медицинского учреждения. Пациентам без противопоказаний к тромболитическому лечению следует сначала начать внутривенный тромболитический, а затем обеспечить перевод в

местное инфекционное медицинское учреждение для дальнейшего лечения.

Для пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST и подозрением на COVID-19 (наличие лихорадки, респираторных симптомов и/или эпидемиологической связи с другими случаями COVID-19) необходимо проведение симптоматической терапии с определением общего анализа крови, С-реактивного белка, взятием мазка из глотки и/или образца мокроты, проведением полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови для обнаружения коронавируса и компьютерной томографии (КТ) легких. Учитывая тот факт, что большинство медицинских центров не имеют профессионально защищенных кабинетов интервенционной катетеризации, для ранней реперфузионной терапии пациентов с ОИМ с элевацией сегмента ST рекомендуется начать экстренный внутривенный тромболитический, в случае, если COVID-19 не может быть исключен в течение короткого времени, так как реперфузионная терапия миокарда должна быть начата в течение 30 мин. Если COVID-19 может быть исключен группой экспертов в течение ≤ 1 часа и вероятность наличия COVID-19 клинически низкая, кардиологам следует оценить следующие две схемы: провести экстренное коронарное вмешательство сразу после исключения COVID-19 или выполнить тромболитический, оценив соотношение польза/риск [18].

Для ОИМ без подъема сегмента ST стратегия лечения должна основываться на стратификации риска GRACE в ожидании результатов ПЦР крови [18]. Подтвержденные пациенты с COVID-19 должны быть немедленно переведены в профильное медицинское учреждение для дальнейшего оптимального лечения. Если диагноз COVID-19 не может быть исключен при помощи КТ грудной клетки, следует назначить стандартное медицинское лечение ОИМ без подъема сегмента ST и провести стратификацию риска в ожидании результатов ПЦР анализа крови. Для пациентов с ОИМ без подъема сегмента ST, исключенных из группы инфицированных COVID-19, стратегия раннего или ограниченного по времени вмешательства должна быть выбрана в соответствии со стратификацией риска острого коронарного синдрома без подъема сегмента ST.

Согласно рекомендациям по сердечной электрофизиологии во время COVID-19 urgentные или неотложные электрофизиологические процедуры, такие как катетерная абляция, имплантация кардиостимулятора или кардиовертера-дефибрилятора, ресинхронизирующего устройства, кардиоверсия симптомных аритмий, не контролируемых медикаментозно, чреспищеводная эхокардиография для пациентов, нуждающихся в срочной кардиоверсии, должны проводиться, учитывая

соотношение риск/польза [20]. В клинике количество контактирующих лиц должно быть минимизировано и должно практиковаться социальное дистанционирование. Следует избегать личных посещений клиники, многие консультации пациентов могут быть проведены без личного визита, а вместо этого следует применять телемедицинские контакты с использованием видеоконференций. Процедуры, не являющиеся urgentными или неотложными, следует перенести на более поздний срок. В случае сердечно-легочной реанимации количество персонала в комнате должно быть минимальным. Все участники должны иметь средства индивидуальной защиты. Должно быть раннее использование устройств для интубации и внешнего дыхания легких [20].

Для пациентов с клапанными и структурными заболеваниями сердца Американская коллегия кардиологов (ACC) и Общество специалистов по сердечно-сосудистой ангиографии и вмешательствам (SCAI) опубликовали рекомендации по сортировке таких пациентов, в которых обоснована необходимость оценки риска отсрочки необходимой процедуры и риска при поступлении пациента в больницу во время пандемии COVID-19 [32]. Эксперты обозначали основные приоритеты в оценке лечения больных: минимизация уровня воздействия коронавируса на пациентов со структурными заболеваниями сердца и группу интервенционистов, снижение риска использования ресурсов пациентами со структурными заболеваниями сердца, которые могут понадобиться пациентам с COVID-19, своевременное проведение оперативных вмешательств у пациентов с высоким риском развития клинического ухудшения, застойной сердечной недостаточности и смерти. Очевидно, что коррективы можно вносить для каждого отдельно взятого пациента, учитывая его клиническую картину соответственно состоянию уровня заболеваемости COVID-19 в конкретном регионе и учреждении, что в конечном итоге может определить тактику лечения.

Для транскатетерной замены аортального клапана эксперты предлагают приоритетный выбор

времени для пациентов с симптомным тяжелым аортальным стенозом, тяжелым или критическим аортальным стенозом с минимальными симптомами и бессимптомным тяжелым или критическим аортальным стенозом. Рекомендуется наблюдение за пациентами, у которых процедуры откладываются, в виде еженедельных телефонных контактов, а также проведение еженедельных дистанционных совещаний команды, выполняющих транскатетерную замену аортального клапана с участием кардиолога и кардиохирурга. Аналогичные рекомендации рассматриваются при транскатетерных вмешательствах на митральном клапане, при закрытии параклапанных фистул, других вмешательствах на клапанах и проведении чреспищеводной эхокардиографии. Перед выполнением операций и чреспищеводной эхокардиографии должны быть проведены телеконсультации и координация посещений пациентов. Необходимо скоординировать междисциплинарные мероприятия, чтобы безопасно отложить хирургические процедуры и проводить контроль пациентов со структурными заболеваниями сердца, требующих интервенционной терапии [32].

Таким образом, новый патогенный штамм инфекции COVID-19 еще предстоит детально изучать в аспекте глобальной угрозы для жизни и здоровья людей. Надежные быстрые тесты на определение патогенных микроорганизмов, предикторов риска развития осложнений со стороны легочной и сердечно-сосудистой системы и верифицированный дифференциальный диагноз, основанный на клиническом описании, имеют решающее значение для медицинских работников при их первом контакте с подозреваемыми на инфицирование коронавирусом пациентами. Из-за пандемического потенциала COVID-19 необходимо тщательное наблюдение для мониторинга его будущей адаптации в организме, вирусной эволюции, инфекционности, трансмиссивности и патогенности, а также определение выбора базисной и сопутствующей терапии, позволяющей безопасно и эффективно лечить пациентов.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: концепция и проект исследования – В.К., Н.Т.; сбор материала, написание текста – Е.Н., Т.К., Н.Т., редактирование текста – Е.Н., Н.Т.

Литература

1. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020. [\[sional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp\]\(https://professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp\).](https://professional.heart.org/profes-</p></div><div data-bbox=)

2. Andersen K.G., Rambaut A., Ian Lipkin W.I. et al. The proximal origin of SARS-CoV-2 // *Nature Medicine*.– 2020. doi: 10.1038/s41591-020-0820-9.
3. Author manuscript; available in PMC 2015 Mar 1 // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2014.– Vol. 11 (1).– P. 58–63. doi: 10.1007/s11897-013-0178-0.
4. Chamsi-Pasha M.A.R., Shao Z., Tang, W.H.W. Angiotensin-Converting Enzyme 2 as a Therapeutic Target for Heart Failure // *Curr. Heart Fail. Rep.*– 2014.– Vol. 11.– P. 58–63. doi.org/10.1007/s11897-013-0178-0.
5. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // *The Lancet*.– 2020.– Vol. 395.– P. 507–513.
6. Drosten C., Gunther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *New Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 1967–1976.
7. European Society of Cardiology. Position statement of the ESC Council on Hypertension on ACE-inhibitors and angiotensin receptor blockers. Published March 13, 2020.
8. Ferrario C.M., Jessup J., Chappel M.C. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 // *Circulation*.– 2005.– Vol. 24.– P. 2605–2610. doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
9. Forster P., Forster L., Renfrew C. et al. Phylogenetic network analysis of SARS-CoV-2 genomes // *Proceedings of the National Academy of Sciences*.– 2020. doi.org/10.1073/pnas.2004999117.
10. Fuk-Woo Chan J., Yuan S., Kok K.-H. et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster // *Lancet*.– 2020.– Vol. 395.– P. 514–523.
11. gisandata.maps.arcgis.com <https://gisandata.maps.arcgis.com/apps/opsdashboard/index.html#/bda7594740fd-40299423467b48e9ecf6>
12. He X.W., Lai J.S., Cheng J. et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients // *Chinese J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 48 (0).– P. E011.
13. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association Originally published 31 Jan 2019 // *Circulation*.– 2019.– Vol. 139.– P. e56–e528. doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659.
14. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19.– 2020. professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM_505836_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp.
15. Hoffmann M., KleineWeber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor // *Cell*.– 2020. doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052.
16. Imai Y., Kuba K., Rao S. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure // *Nature*.– 2005.– Vol. 436.– P. 112–116.
17. Jancovich J.K., Chinchar V.G., Hyatt A. et al. Virus taxonomy, classification and nomenclature of viruses: ninth report of the International Committee on Taxonomy of Viruses.– San Diego, CA: Academic Press.– 2012.– P. 193–210.
18. Jing Z.C., Zhu H.D., Yan X.W. et al. Recommendations From the Peking Union Medical College Hospital for the Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Outbreak // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 0.– P. 1–5.
19. Lai C.-C., Shih T.-P., Ko W.-C. et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges // *International Journal of Antimicrobial Agents*.– 2020.– Vol. 55.
20. Lakkireddy D.R., Chung M.K., Gopinathannair R. et al. Citation: Guidance for Cardiac Electrophysiology During the Coronavirus (COVID-19) Pandemic From the Heart Rhythm Society COVID-19 Task Force; Electrophysiology Section of the American College of Cardiology; and the Electrocardiography and Arrhythmias Committee of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Guidance for Cardiac EP During the COVID-19 Pandemic // *Heart Rhythm*.– 2020. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.03.028.
21. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *New Engl. J. Med.*– 2020.– Vol. 382 (13).– P. 1199–1207. doi: 10.1056/NEJMoa2001316.
22. Li W., Moore M.J., Vasilieva N. et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus // *Nature*.– 2003.– Vol. 426.– P. 450–454.
23. Liu Y., Yang Y., Zhang C. et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury // *Sci. China Life Sci.*– 2020.– Vol. 63.– P. 364–374. doi.org/10.1007/s11427-020-1643-8.
24. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D. et al. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiol.*– 2020. doi:10.1001/jamacardio.2020.1286.
25. Patel A.B., Ashish V. COVID-19 and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers What Is the Evidence? // *JAMA*.– Published online March 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.4812.
26. Peiris J.S., Guan Y., Yuen K.Y. Severe acute respiratory syndrome // *Nat. Med.*– 2004.– Vol. 10 (12).– P. S88–S97.
27. Peiris J.S.M., Lai S.T., Poon L.L.M. et al. Coronavirus as a possible cause of severe acute respiratory syndrome // *Lancet*.– 2003.– Vol. 361.– P. 1319–1325.
28. Peng Y.D., Meng K., Guan H.Q. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV // *Chin. J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 48.– P. E004. doi: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
29. Preventing a COVID-19 pandemic // *BMJ*.– 2020.– Vol. 368.– P. 810. doi.org/10.1136/bmj.m810.
30. Qu X.X., Hao P., Song X.J. et al. Identification of two critical amino acid residues of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for its variation in zoonotic tropism transition via a double substitution strategy // *J. Biol. Chem.*– 2005.– Vol. 280.– P. 295889595. doi: 10.1074/jbc.M500662200.
31. Rota P.A., Oberste M.S., Monroe S.S. et al. Characterization of a novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // *Science*.– 2003.– Vol. 300.– P. 1394–1399.
32. Shah P.B., Welt F.G.P., Mahmud E. et al. Triage Considerations for Patients Referred for Structural Heart Disease Intervention During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic: An ACC /SCAI Consensus Statement // *JACC: Cardiovasc. Interventions*.– 2020.
33. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor Recognition by

- the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus // *ASM J. Virology.*– 2020.– Vol. 94.– P. 27–20. doi: 10.1128/JVI.00127-20.
34. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.*– 2020.– Vol. 323 (11).– P. 1061–1069. doi:10.1001/jama.2020.1585.
35. WHO. Summary of probable SARS cases with onset of illness from 1 November 2002 to July 2003.
36. Wu F., Zhao S., Yu B. et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China // *Nature.*– 2020.– Vol. 579.– P. 265–269. doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3.
37. Xiong T.Y., Redwood S., Prendergast B., Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 0.– P. 1–3.
38. Xu X., Chen P., Wang J. et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission // *Sci. China Life Sci.*– 2020.– Vol. 63.– P. 457–460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
39. Yang X.H., Deng W., Tong Z. et al. Mice transgenic from human angiotensin-converting enzyme 2 provide a model for SARS coronavirus infection // *Comput. Med.*– Vol. 200757 (5).– P. 450–459.
40. Zaki A.M., van Boheemen S., Besterbroer T.M. et al. Isolation of a Novel Coronavirus from a Man with Pneumonia in Saudi Arabia // *New Engl. J. Med.*– 2012.– Vol. 367.– P. 1814–1820. doi: 10.1056/NEJMoa1211721.
41. Zheng Y., Ma Y., Zhang J. et al. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2020. doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5.
42. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult in patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395 (10229).– P. 1054–1062.

Пандемія COVID -19 і серцево-судинні захворювання

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, Т.М. Корнієнко, Н.С. Тітова

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

Всесвітня організація охорони здоров'я 11 березня 2020 р. оголосила про те, що коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) є глобальною пандемією. Представлено дані досліджень, які підтверджують, що серцево-судинні захворювання – поширена супутня патологія серед пацієнтів з COVID-19, а пацієнти із серцево-судинними захворюваннями мають тяжчий перебіг і високу смертність. Виявлено механізм взаємодії між COVID-19 і серцево-судинними захворюваннями. По-перше, ангіотензинперетворювальний фермент-2 – ключовий фермент у ренін-ангіотензин-альдостероновій системі, визнаний функціональним рецептором SARS-CoV-2. По-друге, було доведено, що SARS-CoV-2 через цитокіновий механізм викликає пряме пошкодження міокарда і може порушувати функцію серцево-судинної системи. У статті висвітлюється необхідність подальшого прийому інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту і блокувальних ангіотензинових рецепторів при лікуванні пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця і серцевою недостатністю, а також представлені рекомендації надання ургентної та невідкладної допомоги пацієнтам кардіологічного профілю в умовах пандемії COVID-19.

Ключові слова: пандемія COVID-19, серцево-судинні захворювання, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

COVID-19 pandemic and cardiovascular disease

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, T.M. Kornienko, N.S. Titova

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

The World Health Organization announced on March 11, 2020 that coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a global pandemic. The data of studies confirming that cardiovascular diseases are a common concomitant pathology among patients with COVID-19 and cardiological patients have a more severe course and high mortality are presented. The mechanism of interaction between COVID-19 and cardiovascular diseases has been identified. First, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2), a key enzyme in the renin-angiotensin-aldosterone system, is recognized as a functional receptor for SARS-CoV-2. Secondly, it was proved that SARS-CoV-2 through the cytokine mechanism causes direct damage to the myocardium and can disrupt the function of the cardiovascular system. This review highlights the need for continued use of ACE inhibitors and angiotensin receptor blockers in the treatment of patients with arterial hypertension, coronary heart disease and heart failure, as well as recommendations for urgent and emergency care for cardiac patients in the context of the COVID-19 pandemic.

Key words: pandemic COVID-19, cardiovascular diseases, renin-angiotensin-aldosterone system.

УДК 616.127-005.8:616.124.2:616.12-004:616.151.5
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.1824>

Зв'язок окремих компонентів антифосфоліпідного синдрому з різними типами ремоделювання лівого шлуночка в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом та артеріальною гіпертензією

М.С. Назарова, М.А. Станіславчук, Л.В. Бурдейна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

Мета роботи – встановити особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому.

Матеріали і методи. Обстежено 164 хворих на стабільну ішемічну хворобу серця з післяінфарктним кардіосклерозом (100 % чоловіки віком $(53,00 \pm 9,14)$ року). Вміст сумарних антифосфоліпідних антитіл (АФЛ) до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу, антитіл до β_2 -глікопротеїну 1 (анти- β_2 -ГП1) класів IgG та IgM визначали методом ELISA. Ехокардіографію проводили за загальноприйнятою методикою, тип геометрії лівого шлуночка (ЛШ) визначали за Ganau.

Результати та обговорення. Позитивні рівні АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG виявили у 56,7 % хворих, у тому числі у 33,5 % – подвійну позитивність за цими антитілами. Позитивність за АФЛ IgG та анти- β_2 -ГП1 IgG асоціювалася з більш значущими ехокардіографічними ознаками систолічної і діастолічної дисфункції ЛШ. У хворих із позитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG частота гіпертрофії ЛШ була вищою (у 2,5–3,0 рази; $p < 0,05$), ніж у хворих із негативними рівнями антитіл. Підвищений рівень анти- β_2 -ГП1 IgG виявився незалежним предиктором збільшення індексу маси міокарда ЛШ ($\beta = 0,344$; $p < 0,0001$) у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом.

Висновки. У чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом за наявності позитивних рівнів АФЛ IgG та анти- β_2 -ГП1 IgG спостерігається порушення систолічної і діастолічної функцій ЛШ, що асоціюється з високим ризиком дезадаптивних варіантів післяінфарктного ремоделювання ЛШ.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ремоделювання міокарда, антифосфоліпідні антитіла.

Ішемічна хвороба серця (ІХС) належить до найбільш поширених серцево-судинних захворювань, що асоціюються з ранньою інвалідизацією та високою летальністю дорослих осіб різного віку і статі [3, 15]. В Україні показники захворюваності на ІХС та асоційованої з нею летальності залишаються одними з найвищих у Європі [3]. Так, поширеність ІХС серед населення працездатного віку в Україні у 2017 р. становила 8879,1 на 100 тис. населення, у тому числі поширеність стенокардії та інфаркту міокарда

(ІМ) – 3310,8 та 48,9 на 100 тис. відповідно [3]. Найчастішим ускладненням ІХС є серцева недостатність (СН), яка призводить до суттєвого погіршення якості життя та скорочення його тривалості. За результатами першого національного дослідження UNIVERS в Україні, кількість хворих із клінічними виявами СН наближається до 2 млн [1]. П'ятирічна виживаність за різних форм СН серед чоловіків не перевищує 30 % [2], і найнижчою є виживаність за СН ішемічного генезу [4].

Назарова Марина Сергіївна, аспірант кафедри внутрішньої медицини № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
E-mail: mburdeyna@gmail.com

© М.С. Назарова, М.А. Станіславчук, Л.В. Бурдейна, 2020

Стаття надійшла до редакції 21 лютого 2020 р.

Розвиток ІХС може прискорюватися за наявності антифосфоліпідного синдрому (АФС) [11, 16]. Відомо, що частота носійства антифосфоліпідних антитіл (АФЛ) у здорових осіб становить близько 6 %, а в пацієнтів із серцево-судинною патологією – близько 11 % [8]. Вплив АФС на стан міокарда здебільшого розглядають з точки зору ушкодження ендотелію коронарних судин, унаслідок інгібування ендотеліальної синтази оксиду азоту, активації тромбоцитів та коагуляційного гемостазу, активації системи комплементу, прискорення атеросклерозу [10, 11]. Існують докази, що антитіла до фосфоліпідів можуть безпосередньо впливати на стан міокарда через механізми, не пов'язані з тромбозами або атерогенезом. Так, антитіла до кардіоліпіну та β_2 -глікопротеїну I (анти- β_2 -ГП1) здатні підвищувати апоптоз кардіоміоцитів через активацію проапоптотичних сигнальних шляхів [9]. Засвідчено, що в пацієнтів із безсимптомним АФС знижується індекс перфузійного резерву міокарда та спостерігаються ознаки міокардіального фіброзу, незалежно від інших АФС-залежних і традиційних факторів серцево-судинного ризику [12]. Отже, за асоціації ІХС із компонентами АФС перебіг післяінфарктного ремоделювання міокарда може модифікуватися.

Мета роботи – встановити особливості ремоделювання міокарда лівого шлуночка в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від компонентів антифосфоліпідного синдрому.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 164 чоловіків, хворих на стабільну ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом, віком у середньому ($53,00 \pm 9,14$) року і загальною тривалістю захворювання ($5,30 \pm 5,36$) року. Усі хворі перебували на лікуванні в кардіологічному та поліклінічному відділеннях Вінницької обласної клінічної лікарні імені М.І. Пирогова у 2013–2018 рр. Дослідження було проведено із дотриманням біоетичних норм згідно з Гельсінською декларацією «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження», затвердженою 18-ю Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінкі, 1964) із подальшими переглядами, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), відповідним положенням ВООЗ.

Діагноз стабільної ІХС з післяінфарктним кардіосклерозом встановлювали за рекомендаціями Американської асоціації серця / Американської колегії кардіологів (2014) та Європейського товариства кардіологів (2013). Верифікацію компонентів АФС у хворих на ІХС здійснювали згідно з

діагностичними критеріями Sapporo (2006) [13] та останніми рекомендаціями EULAR-2019 [17].

Критерії залучення хворих у дослідження були такі: чоловіча стать, вік > 25 років, верифікований діагноз стабільної ІХС, верифікований післяінфарктний кардіосклероз, тривалість захворювання від 3 та більше місяців після останнього ІМ, згода пацієнта взяти участь у дослідженні. Критерії виключення: жіноча стать, гострий коронарний синдром, нестабільна стенокардія, неконтрольована артеріальна гіпертензія, гемодинамічно нестабільні аритмії, цукровий діабет 1-го та 2-го типу, тяжкі та некомпенсовані стани.

У дослідження увійшло 123 (75 %) пацієнти, які перенесли перший ІМ із зубцем Q, та 41 (25 %) пацієнт, який переніс ІМ без зубця Q, у тому числі у 17 (10,4 %) пацієнтів були повторні ІМ (табл. 1). Коморбідні стани спостерігалися у 143 (87,2 %) пацієнтів, у яких найбільш часто виявляли артеріальну гіпертензію – у 140 (85,4 %) осіб та абдомінальне ожиріння – у 83 (50,6 %) осіб (у тому числі у 77 (47 %) осіб зафіксовано поєднання цих коморбідних станів).

Кров для досліджень отримували в стандартних умовах, вранці натщесерце. Визначення рівнів сумарних АФЛ (до кардіоліпіну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитолу) класів IgG та IgM проводили методом ELISA за допомогою набору Anti-Phospholipid Screen IgG/IgM (Orgentec Diagnostika GmbH, Німеччина). Результати інтерпретували таким чином: негативний результат (нормальний рівень) < 10 Од/мл, позитивний результат ≥ 10 Од/мл. Рівні АФЛ вище 40 Од/мл вважали високопозитивними, 20–40 Од/мл – середньопозитивними, 10–20 Од/мл – низькопозитивними.

Рівні антитіл до β_2 -ГП1 (анти- β_2 -ГП1) класів IgG та IgM визначали методом ELISA за набором Aeskulisa β_2 -Glyco-GM (AESKU diagnostics, lot 18200, Німеччина). Результати інтерпретували таким чином: негативний результат (нормальний рівень) < 12 Од/мл, низькопозитивний 12–18 Од/мл, позитивний > 18 Од/мл, у тому числі середньопозитивний – 18–40 Од/мл, високопозитивний – вище 40 Од/мл.

Ехокардіографію проводили за загальноприйнятою методикою. Оцінювали кінцевосистолічний (КСІ) та кінцеводіастолічний (КДІ) індекси, товщину задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШд), товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд), відносну товщину стінки (ВТС) міокарда лівого шлуночка (ЛШ) вираховували за формулою $VTC = (ТЗСЛШд + ТМШПд) / КДР$, масу міокарда ЛШ (ММЛШ) – за формулою Американського товариства фахівців з ехокардіографії, визначали індекс маси міокарда ЛШ (ІММЛШ), фракцію викиду (ФВ) ЛШ.

Таблиця 1

Клініко-демографічна характеристика чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових антифосфоліпідного синдрому

Показник	1-ша група (n=71)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=24)	4-та група (n=11)
Вік, роки	54,30±5,48	53,8±10,7	48,9±10,2**	45,90±6,09***
Вік на момент ІМ, роки	51,00±6,16	49,60±9,95	45,2±10,8***	41,10±4,35***
Тривалість, міс	63,0±55,4	65,3±61,7	69,1±66,1	60,3±52,8
ІМ із зубцем Q	46 (64,8 %)	48 (82,8 %)*	21 (87,5 %)*	8 (72,7 %)
ІМ без зубця Q	25 (35,2 %)	10 (17,2 %)	3 (12,5 %)	3 (27,3 %)**
Повторні ІМ	4 (5,6 %)	5 (8,6 %)	2 (8,3 %)	6 (54,5 %)**
II–III ФК за NYHA	66 (93 %)	54 (93,1 %)	23 (95,8 %)	11 (100 %)
Артеріальна гіпертензія	60 (84,5 %)	51 (87,9 %)	20 (83,3 %)	9 (81,8 %)
Індекс маси тіла ≥ 30 кг/м ²	33 (46,5 %)	31 (53,5 %)	14 (58,3 %)	5 (45,5 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. ФК – функціональний клас.

Гіпертрофію лівого шлуночка (ГЛШ) у чоловіків діагностували при ІММЛШ > 115 г/м² (за рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2018 р.). ІММЛШ 115,1–131,9 г/м² розцінювали як легку ГЛШ, 132–148,9 г/м² – як помірну ГЛШ, 149 г/м² і більше – як виражену ГЛШ.

Тип структурно-геометричного ремоделювання ЛШ визначали за принципом Ganaou:

- нормальна геометрія ЛШ (НГЛШ) – ІММЛШ ≤ 115 г/м², ВТС $\leq 0,42$;
- концентричне ремоделювання ЛШ (КРЛШ) – ІММЛШ ≤ 115 г/м², ВТС $> 0,42$;
- концентрична гіпертрофія ЛШ (КГЛШ) – ІММЛШ > 115 г/м², ВТС $> 0,42$;
- ексцентрична гіпертрофія ЛШ (ЕГЛШ) – ІММЛШ > 115 г/м², ВТС $\leq 0,42$.

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою SPSS Statistics 22.0. Для оцінки різниці між групами за нормального розподілу використовували t-критерій Стюдента, а при розподілі, що відрізнявся від нормального, – U-критерій Манна – Уїтні. Нормальність розподілу перевіряли за критеріями Колмогорова – Смірнова та Шапіро – Уїлка. Для визначення зв'язків між показниками застосовували кореляційний аналіз за Пірсоном, при порівнянні частоти змін використовували точний метод Фішера. Оцінювали відношення шансів (ВШ), довірчі інтервали (95 % ДІ). Статистично значущою вважали різницю при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Серед 164 хворих із післяінфарктним кардіосклерозом 75 % осіб перенесли ІМ із зубцем Q, 10,4 % осіб перенесли повторні ІМ, 7,9 % осіб перенесли інсульт або транзиторну ішемічну атаку, у 4,2 % осіб виявлено сітчасте ліведо. У 93 (56,7 %) хворих виявлялися позитивні рівні сумарних АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG, у тому числі у 58 (35,4 %) осіб виявлялися низькопозитивні рівні та у 35 (21,3 %) середньопозитивні рівні одного або обох видів антитіл. Позитивні рівні АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgM виявлені лише в 11,6 % хворих.

Для подальшого аналізу клінічних особливостей хворих на ІХС залежно від наявності лабораторних складових АФС було сформовано чотири групи: 1-ша – 71 пацієнт з негативними результатами за двома видами антитіл класу IgG (АФЛ та анти- β_2 -ГП1); 2-га – 58 пацієнтів з низькопозитивними результатами за АФЛ та/або анти- β_2 -ГП1 класу IgG; 3-тя – 24 пацієнти із середньопозитивними результатами за одним видом антитіл (АФЛ або анти- β_2 -ГП1) класу IgG; 4-та – 11 пацієнтів із середньопозитивними рівнями обох антитіл (АФЛ і анти- β_2 -ГП1) класу IgG.

За результатами наших досліджень (табл. 2), у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом наявність позитивних рівнів АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класів IgG та IgM асоціювалася з погіршенням структурно-функціональних параметрів ЛШ. Так, у хворих із середньопозитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG частота виявлення ФВ ЛШ

Таблиця 2

Структурно-функціональні параметри лівого шлуночка в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових антифосфоліпідного синдрому

Показник	1-ша група (n=71)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=24)	4-та група (n=11)
КСО, мл	64,8±27,6	69,6±35,9	78,8±37,4*	91,9±23,3***
КДО, мл	139,8±40,8	145,9±53,9	155,6±50,6*	170,3±54,9***
КСІ, мл/м ²	31,6±14,2	33,4±17,7	38,0±18,6*	43,2±11,5***
КДІ, мл/м ²	67,8±20,4	69,9±25,2	75,1±25,8*	79,9±25,8***
КСІ ≥ 43 мл/м ²	10 (14,1 %)	11 (19,0 %)	8 (33,3 %)	6 (54,5 %)*
КДІ ≥ 97 мл/м ²	9 (12,7 %)	9 (15,5 %)	4 (16,7 %)	3 (27,3 %)
ММЛШ, г	194,7±54,9	223,9±72,2*	237,6±60,5**	255,6±55,0*
ІММЛШ, г/м ²	94,2±26,0	107,3±31,9*	114,6±31,3**	120,2±27,5
ТЗСЛШд, мм	11,60±1,35	12,10±1,56	12,30±1,26**	12,70±1,14*
ТМШПд, мм	11,50±1,28	12,20±1,75*	12,50±1,40**	12,80±1,18**
ВТС	0,43±0,06	0,46±0,08	0,45±0,07	0,46±0,07
ФВ, %	54,1±10,2	52,8±10,1	50,80±8,73*	46,60±9,45**
ФВ ≥ 50 %	44 (62,0 %)	36 (62,1 %)	8 (33,3 %)*	3 (27,3 %)*
ФВ 49,9–40 %	22 (31,0 %)	17 (29,3 %)	13 (54,2 %)*	5 (45,5 %)
ФВ < 40 %	5 (7,0 %)	5 (8,6 %)	3 (12,5 %)	3 (27,3 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.

≥ 50 % була статистично значуще нижчою в 1,86 та 2,27 разу, ніж у хворих із негативними та низькопозитивними рівнями антитіл ($p < 0,01$).

У хворих на ІХС із середньопозитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 виявлялися більш виражені порушення систолічної і діастолічної функції ЛШ. У хворих із середньопозитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний об'єми (КДО) були вищими, ніж у пацієнтів з негативними й низькопозитивними рівнями антитіл. Наприклад, КСО та КДО у 4-й групі статистично значуще перевищували ці показники в 1-й групі на 41,8 і 21,8 %. КСІ у 4-й групі був статистично значуще вищим на 36,7; 29,3 та 13,7 %, ніж у 1, 2 і 3-й групах ($p < 0,05$). КДІ в 4-й групі був статистично значуще вищим на 17,8 та 14,3 %, ніж у 1-й і 2-й групах ($p < 0,05$). У 4-й групі патологічно підвищені КСІ (≥ 43 мл/м²) та КДІ (≥ 97 мл/м²) відзначали частіше (у 3,86 та 2,14 разу), ніж у 1-й групі. Середньопозитивні рівні АФЛ та анти- β_2 -ГП1 асоціювалися зі збільшенням ІММЛШ та товщини стінок ЛШ (на 9,9–12 %, $p < 0,05$).

Кореляційний аналіз підтвердив наявність статистично значущих зв'язків середньої сили

між рівнями анти- β_2 -ГП1 класу IgG та показниками маси міокарда ЛШ – ММЛШ та ІММЛШ ($r = 0,342, 0,331$; $p < 0,001$), товщиною стінок ЛШ – ТЗСЛШд та ТМШПд ($r = 0,286$ та $0,339$; $p < 0,001$). Виявлялися статистично значущі зв'язки між рівнем АФЛ класу IgG та ММЛШ та ІММЛШ ($r = 0,265$ та $0,259$; $p < 0,001$).

У чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом ГЛШ реєстрували у 75 (45,7 %) осіб, у тому числі у 52 (31,7 %) – легку ГЛШ, у 13 (7,9 %) – помірну та у 10 (6,1 %) – виражену ГЛШ. У хворих із позитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG частота ГЛШ була вищою (у 2,5–3,0 разу, $p < 0,05$), ніж у хворих із негативними рівнями антитіл (табл. 3). При цьому ІММЛШ вище 132 г/м² відзначено у 20,4 % пацієнтів з позитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG і у 5,6 % осіб з негативними рівнями цих антитіл ($p < 0,05$).

Оцінка варіантів ремоделювання ЛШ у чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом висвітлювала певні закономірності. У загальній групі пацієнтів виявлено 36 (22,0 %) осіб з НГЛШ, 53 (32,3 %) – з КРЛШ; 53 (32,3 %) – з КГЛШ і 22 (13,4 %) – з ЕГЛШ. У хворих із позитивними рів-

Таблиця 3

Частота гіпертрофії та варіантів геометрії лівого шлуночка в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом залежно від складових антифосфоліпідного синдрому

Показник	1-ша група (n=71)	2-га група (n=58)	3-тя група (n=24)	4-та група (n=11)
ГЛШ	17 (23,9 %)	33 (59,6 %)	17 (63,0 %)*	8 (72,7 %)*
НГЛШ	21 (29,6 %)	13 (22,4 %)	2 (8,3 %)*	0***°
КРЛШ	33 (46,5 %)	12 (20,7 %)*	5 (20,8 %)*	3 (27,3 %)
КГЛШ	9 (12,7 %)	25 (43,1 %)**	14 (58,3 %)**°	5 (45,5 %)*
ЕГЛШ	8 (11,3 %)	8 (13,8 %)	3 (12,5 %)	3 (27,3 %)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 2-ї групи: ° $p < 0,05$; °° $p < 0,01$.

нями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG суттєво зменшувалася частота виявлення НГЛШ і зростала частота дезадаптивних типів ремоделювання ЛШ. Так, частота НГЛШ у 3-й групі була в 3,6 рази меншою, ніж у 1-й, а в 4-й групі таких осіб взагалі не виявлялося. Водночас у 2, 3 і 4-й групах частки осіб з КГЛШ були статистично значуще вищими в 3,4; 4,6 та 3,6 рази, ніж у 1-й групі. У хворих із позитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 виявлялася слабка тенденція до збільшення частоти ЕГЛШ ($p=0,55$).

Отже, в чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом позитивність за анти- β_2 -ГП1 та АФЛ класу IgG асоціюється зі збільшенням ризику виникнення ГЛШ (ВШ 2,41; 95 % ДІ 1,04–5,60; $p < 0,001$), при цьому ризик КГЛШ зростає багаторазово (ВШ 6,50; 95 % ДІ 2,49–16,9; $p < 0,001$), а ризик виникнення ЕГЛШ підвищується на рівні тенденції (ВШ 2,37; 95 % ДІ 0,81–6,89; $p=0,116$).

ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені нами закономірності узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких структурно-функціональні показники стану серця оцінювали в пацієнтів із системним червоним вовчаком (СЧВ) залежно від наявності АФС [14, 19]. Наприклад, у пацієнтів із вторинним АФС виявлялися ехокардіографічні ознаки дисфункції ЛШ, підвищення ІММЛШ, індексу об'єму лівого передсердя, зниження ранньої діастолічної швидкості, які корелювали з наявністю вовчакового антикоагулянта, і були більш вираженими, ніж у пацієнтів із первинним АФС [19]. За даними M.J. Roman, серед пацієнтів із СЧВ та АФС, поширеність гіпертрофії ЛШ була вищою, ніж серед здорових осіб, – 32 проти 5 % [14]. У хворих із вторинним АФС на тлі СЧВ виявлялися більш значущі ехо-

кардіографічні ознаки ендотеліальної дисфункції, зниження ендотеліозалежної дилатації плечової артерії, збільшення комплексу інтима – медіа загальних сонних артерій [7].

Висока частота КГЛШ в обстежених пацієнтів може пояснюватися високою частотою коморбідної АГ, за якої відбувається саме такий варіант ремоделювання ЛШ [6]. Слід зауважити, що частота АГ у групах хворих із негативними та позитивними рівнями АФЛ та анти- β_2 -ГП1 була практично однаковою, при цьому групи значуще відрізнялися за вираженістю структурно-функціональних параметрів міокарда ЛШ. M.G. Tektonidou та співавтори відзначили зв'язок між антикардіоліпіновими антитілами та діастолічною дисфункцією правого шлуночка, незалежно від систолічної дисфункції чи ураження клапанного апарату серця, у пацієнтів із СЧВ [18]. В одному з досліджень засвідчено, що у хворих, які перенесли ІМ із зубцем Q, застосування адекватної терапії в післяінфарктний період (антиагрегантів, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту та інших) стабілізує процеси ремоделювання ЛШ і забезпечує їх адаптивний характер [5]. У нашому дослідженні всі пацієнти отримували стандартну терапію (із залученням вказаних груп препаратів), однак у пацієнтів із позитивними рівнями антитіл до фосфоліпідів ремоделювання ЛШ здебільшого мало дезадаптивний характер. Таким чином, за персистенції позитивних рівнів АФЛ та анти- β_2 -ГП1 класу IgG у післяінфарктний період формується несприятливий патерн для процесів ремоделювання міокарда ЛШ у чоловіків зі стабільною ІХС. Перспективами подальших досліджень є встановлення молекулярних механізмів, через які реалізується вплив компонентів АФС на процеси ремоделювання міокарда, з метою подальшої персоналізації діагностичної та лікувальної тактики в пацієнтів з післяінфарктним кардіосклерозом.

ВИСНОВКИ

У чоловіків з післяінфарктним кардіосклерозом за наявності позитивних рівнів антифосфоліпідних антитіл IgG та антитіл до β_2 -глікопротеїну 1

IgG спостерігається порушення систолічної і діастолічної функцій лівого шлуночка, що асоціюється з високим ризиком дезадаптивних варіантів післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка (із перевалюванням концентричної гіпертрофії).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження – М.С., М.Н.; збір матеріалу, статистичне опрацювання даних, огляд літератури, написання статті – М.Н.; формулювання висновків – М.Н., М.С., Л.Б.

Література

1. Воронков Л.Г. Пацієнт із ХСН в Україні: аналіз усієї популяції пацієнтів, обстежених у рамках першого національного зрізового дослідження UNIVERS // Серцева недостатність.– 2012.– № 1.– С. 8–14.
2. Денисюк В.І. Хронічна серцева недостатність: стандарти діагностики, лікування та профілактики за критеріями доказової медицини // Укр. терапевт. журн.– 2008.– № 2.– С. 106–113.
3. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Стан здоров'я народу України та медичної допомоги третинного рівня.– К., 2019.– 224 с.
4. Лашкул Д.А. Поширеність і кореляційно-статистичні взаємозв'язки дисфункції нирок у хворих на хронічну серцеву недостатність ішемічного генезу // Запорозький мед. журн.– 2014.– Т. 82, № 1.– С. 26–29.
5. Люлька Ю.П. Ремоделювання лівого шлуночка у хворих, які перенесли Q-інфаркт міокарда // Медичні перспективи.– 2005.– Т. 10, № 1.– С. 51–54.
6. Сиволап В.В., Новіков Є.В., Лисенко В.А. та ін. Особливості оцінювання геометрії лівого шлуночка у хворих на артеріальну гіпертензію // Патологія.– 2017.– Т. 14, № 3 (41).– С. 257–262. doi: 10.14739/2310-1237.2017.3.118306.
7. Шевчук С.В., Сегеда Ю.В., Кувікова І.П. Антифосфоліпідні антитіла як фактори ризику серцево-судинних уражень у пацієнтів із антифосфоліпідним синдромом // Укр. ревмат. журн.– 2012.– Т. 49, № 3.– С. 40–47.
8. Andreoli L., Chighizola C.B., Banzato A. et al. Estimated frequency of antiphospholipid antibodies in patients with pregnancy morbidity, stroke, myocardial infarction, and deep vein thrombosis: a critical review of the literature // Arthritis Care Res.– 2013.– Vol. 65 (11).– P. 1869–1873. doi: 10.1002/acr.22066.
9. Bourke L.T., McDonnell T., McCormick J. et al. Antiphospholipid antibodies enhance rat neonatal cardiomyocyte apoptosis in an in vitro hypoxia/reoxygenation injury model via p38 MAPK // Cell. Death Dis.– 2017.– P. 2549. doi: 10.1038/cddis.2016.235.
10. Corban M.T., Duarte-Garcia A., McBane R.D. et al. Antiphospholipid syndrome. Role of vascular endothelial cells and implications for risk stratification and targeted therapeutics // Am. Coll. Cardiol.– 2017.– Vol. 69 (18).– P. 2317–2330. doi: 10.1016/j.jacc.2017.02.058.
11. Koltz T., Shiber S., Sharabi I. et al. Cardiac Manifestations of antiphospholipid syndrome with focus on its primary form // Front. Immunol.– 2019.– P. 941. doi: 10.3389/fimmu.2019.00941.
12. Mavrogeni S.I., Markousis-Mavrogenis G., Karapanagiotou O. et al. Silent myocardial perfusion abnormalities detected by stress cardiovascular magnetic resonance in antiphospholipid syndrome: a case-control study // J. Clin. Med.– 2019.– Vol. 8 (1084).– P. 1–15. doi: 10.3390/jcm8071084.
13. Miyakis S., Lockshin M.D., Atsumi T. et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) // J. Thromb. Haemost.– 2006.– Vol. 4 (2).– P. 295–306. doi: 10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x.
14. Roman M.J., Salmon J.E., Sobel R. et al. Prevalence and relation to risk factors of carotid atherosclerosis and left ventricular hypertrophy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome // Amer. J. Cardiology.– 2001.– Vol. 87 (5).– P. 663–666. doi: 10.1016/S0002-9149(00)01453-3.
15. Roth G.A., Johnson C., Abajobir A. et al. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 Causes, 1990 to 2015 // J. Am. Coll. Cardiol.– 2017.– Vol. 70 (1).– P. 1–25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052.
16. Stepien K., Nowak K., Wypasek E. et al. High prevalence of inherited thrombophilia and antiphospholipid syndrome in myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries: Comparison with cryptogenic stroke // Int. J. Cardiol.– 2019.– 290.– P. 1–6. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.05.037.
17. Tektonidou M.G., Andreoli L., Limper M. et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults // Ann. Rheumatic Diseases.– 2019.– Vol. 78.– P. 1296–1304. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215213.
18. Tektonidou M.G., Ioannidis J.P.A., Moysakakis I. et al. Right ventricular diastolic dysfunction in patients with anticardiolipin antibodies and antiphospholipid syndrome // Ann. Rheumatic Diseases.– 2001.– Vol. 60 (1).– P. 43–48. doi: 10.1136/ard.60.1.43.
19. Tufano A., Lembo M., Di Minno M.N. et al. Left ventricular diastolic abnormalities other than valvular heart disease in antiphospholipid syndrome: An echocardiographic study // Int. J. Cardiol.– 2018.– Vol. 271.– P. 366–370. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.05.040.

Связь отдельных компонентов антифосфолипидного синдрома с различными типами ремоделирования левого желудочка у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и артериальной гипертензией

М.С. Назарова, Н.А. Станиславчук, Л.В. Бурдейная

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Цель работы – определить особенности ремоделирования миокарда левого желудочка у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом в зависимости от компонентов антифосфолипидного синдрома.

Материалы и методы. Обследовано 164 больных со стабильной ишемической болезнью сердца с постинфарктным кардиосклерозом (100 % мужчины в возрасте $(53,00 \pm 9,14)$ года). Содержание суммарных антифосфолипидных антител (АФЛ) к кардиолипину, фосфатидилсерину, фосфатидилинозитолу, антител к β_2 -гликопротеину 1 (анти- β_2 -ГП1) классов IgG и IgM определяли методом ELISA. Эхокардиографию проводили по общепринятой методике, тип геометрии левого желудочка (ЛЖ) определяли по Ganau.

Результаты и обсуждение. Положительные уровни АФЛ и анти- β_2 -ГП1 класса IgG выявлены у 56,7 % больных, в том числе у 33,5 % – двойная позитивность по этим антителам. Позитивность по АФЛ IgG и анти- β_2 -ГП1 IgG ассоциировалась с более значимыми эхокардиографическими признаками систолической и диастолической дисфункции ЛЖ. У больных с положительными уровнями АФЛ и анти- β_2 -ГП1 класса IgG частота гипертрофии ЛЖ была выше (в 2,5–3,0 раза; $p < 0,05$), чем у больных с отрицательными уровнями антител. Повышенный уровень анти- β_2 -ГП1 IgG оказался независимым предиктором увеличения индекса массы миокарда ЛЖ ($\beta = 0,344$; $p < 0,0001$) у мужчин с постинфарктным кардиосклерозом.

Выводы. У мужчин с постинфарктным кардиосклерозом при наличии положительных уровней АФЛ IgG и анти- β_2 -ГП1 IgG имеет место нарушение систолической и диастолической функций ЛЖ, что ассоциируется с высоким риском дезадаптивных вариантов постинфарктного ремоделирования ЛЖ.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, ремоделирование миокарда, антифосфолипидные антитела.

Relationship of individual components of antiphospholipid syndrome with different types of left ventricular remodeling in patients with post-infarction cardiosclerosis and arterial hypertension

M.S. Nazarova, M.A. Stanislavchuk, L.V. Burdeina

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya, Ukraine

The aim – to establish the features of left ventricular myocardial remodeling in men with postinfarction cardiosclerosis and to evaluate its relationship with the components of the antiphospholipid syndrome.

Materials and methods. 164 patients with stable coronary heart disease and postinfarction cardiosclerosis were examined (100 % male, 53.0 ± 9.14 years). The total antiphospholipid antibodies (aPL) to cardiolipin, phosphatidylserine, phosphatidylinositol, antibodies to β_2 -glycoprotein 1 (anti- β_2 -GP1) IgG and IgM classes were determined by ELISA. Echocardiography was performed by conventional methods, the type of left ventricular (LV) geometry was determined according to Ganau.

Results and discussion. Positive levels of aPL and anti- β_2 -GP1 IgG were detected in 56.7 % of patients, including 33.5 % – double positivity for these antibodies. Positivity for aPL and anti- β_2 -GP1 IgG was associated with more significant echocardiographic signs of LV systolic and diastolic dysfunction. Among patients with positive levels of aPL and anti- β_2 -GP1 IgG LV hypertrophy were higher (2.5–3.0 times, $p < 0.05$) than among patients with negative antibody levels. Increased levels of anti- β_2 -GP1 IgG were found to be an independent predictor of increased LV myocardial mass index ($\beta = 0.344$, $p < 0.0001$) in men with postinfarction cardiosclerosis.

Conclusions. In men with postinfarction cardiosclerosis who had positive levels of aPL and anti- β_2 -GP1 IgG, associated with the development of systolic and diastolic dysfunction and with a higher risk of maladaptive LV remodeling.

Key words: coronary heart disease, myocardial remodeling, antiphospholipid antibodies.

Зв'язок між тяжкістю порушень сну, показниками ліпідного обміну і антропометричними характеристиками у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом

Г.С. Ісаєва, О.О. Буряковська

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

Мета роботи – вивчити зв'язок між безсонням, денною сонливістю та рівнем ліпідів, антропометричними показниками і серцево-судинним ризиком у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом.

Матеріали і методи. У дослідженні взяли участь 118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою віком понад 45 років. Для оцінки серцево-судинного ризику було використано Фремінгемську шкалу. Оцінювали індекс маси тіла, м'язову силу, фізичну активність за кількістю пройдених за день кроків. Визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності, рівні глюкози і глікованого гемоглобіну. Безсоння діагностували за критеріями Міжнародної класифікації порушень сну, випуск 3. Денну сонливість оцінювали за допомогою шкали Епворта. Для виявлення синдрому нічного апное проводили добове моніторування за допомогою кардіореспіраторного комплексу SOMNOcheck micro CARDIO, який дозволяє здійснювати реєстрацію потоку дихання, сатурацію крові, частоту скорочень серця і сертифікований для діагностики синдрому нічного апное.

Результати та обговорення. Безсоння було діагностовано у 48 (40,7 %) із 118 обстежених. Не виявлено зв'язку між наявністю безсоння і метаболічними показниками або артеріальним тиском. Водночас встановлено, що залежно від ступеня денної сонливості відрізнялися рівні систолічного артеріального тиску, ХС ЛПВЩ, окружність талії, індекс маси тіла. При аналізі серцево-судинного віку, визначеного за Фремінгемською шкалою, виявлено, що в пацієнтів з високим ступенем денної сонливості цей показник був вищий: у 1-й групі за шкалою Епворта серцево-судинний вік відповідав 48,0 [45,5–56,7] року, у 2-й групі – 57,0 [48,7–63,0] року і в 3-й групі – 72,0 [68,0–80,0] року, ANOVA тест $F=63,4$; $p=0,001$.

Висновки. При оцінюванні впливу порушень сну на метаболічні показники й артеріальний тиск значення має не безсоння, а оцінка такого його вияву, як денна сонливість. При використанні шкали денної сонливості Епворта виявлено, що хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом із середніми і тяжкими виявами денної сонливості мають вищі рівні систолічного артеріального тиску, індексу маси тіла, більшу окружність талії та нижчий рівень ХС ЛПВЩ і більший серцево-судинний вік за Фремінгемською шкалою.

Ключові слова: безсоння, гіпертонічна хвороба, серцево-судинний ризик, холестерин, цукровий діабет.

Порушення сну – одна з найчастіших «некардіальних» скарг у пацієнтів із захворюваннями серцево-судинної системи. За даними D.J. Taylor та співавторів, 44,1 % пацієнтів

із встановленими захворюваннями серцево-судинної системи мають проблеми з якістю або тривалістю сну [17]. Слід зазначити, що порушення сну – досить гетерогенна група станів, і за Міжнародною

класифікацією порушень сну третього перегляду (2014) відокремлюють: безсоння (інсомнія); порушення сну, асоційовані з диханням; гіперсомнії центрального генезу; порушення циркадних ритмів сон-бадьорість; парасомнії; порушення руху, асоційовані зі сном. Доведено зв'язок між нічним апное (порушення сну, асоційовані з диханням порушення сну) і ризиком серцево-судинної смерті, ожирінням, цукровим діабетом, резистентною артеріальною гіпертензією [21]. Значно менше даних у літературі стосовно впливу безсоння на серцево-судинну систему і метаболічні показники. У дослідженні С.Р. Rouleau та співавторів майже 40 % пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями мали вияви безсоння [12], тоді як у загальній популяції цей діагноз встановлюють тільки у 10–13 % населення [2, 9].

Логічним є припущення, що безсоння може негативно впливати на метаболічні показники і вегетативну регуляцію серцевої діяльності. Так, із безсонням пов'язують підвищений рівень кортизолу в крові, активацію симпатoadреналової системи, зниження рівня адипонектину, підвищення рівнів лептину, греліну, розвиток інсулінорезистентності, затримку рідини в організмі й порушення харчової поведінки [2, 5]. Водночас кількість праць, в яких вивчали зв'язок між безсонням, денною сонливістю, як його наслідком, та метаболічними показниками і серцево-судинним ризиком, у літературі вкрай обмежена.

Мета роботи – вивчити зв'язок між безсонням, денною сонливістю та рівнем ліпідів, антропометричними показниками й серцево-судинним ризиком у хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено поперечне дослідження, в якому взяли участь 97 пацієнтів. Критеріями залучення в дослідження були вік понад 45 років, наявність гіпертонічної хвороби. Діагноз гіпертонічної хвороби встановлювали згідно з рекомендаціями з ведення пацієнтів з артеріальною гіпертензією Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2018 р. [19]. У дослідження не залучали пацієнтів, які перенесли серцево-судинні події (інфаркт міокарда, інсульт), хворих із серцевою недостатністю або з фракцією викиду менше 45 %, з резистентною артеріальною гіпертензією, з порушенням функції щитоподібної залози, з виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки в стадії загострення, із супутніми захворюваннями, що впливають на якість життя, пацієнтів з

ожирінням 3-го ступеня, із супутніми активними онкологічними захворюваннями, з депресивними станами (органічний депресивний розлад (F 06.32), рекурентний депресивний розлад (F 33.0-3) або депресивний епізод будь-якого ступеня тяжкості (F 31.3-5, F 32.0-3), також змішаний тривожний та депресивний розлад (F 41.2) згідно з критеріями Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)), із безсонням як симптомом будь-яких психічних захворювань, із супутньою терапією глюкокортикостероїдами, антигіпертензивними препаратами центральної дії (моксонідин, резерпін), β -адреноблокаторами, снодійними, пацієнтів, які підтвердили вживання їжі в нічні часи, пацієнтів із синдромом обструктивного апное сну.

Для оцінювання серцево-судинного ризику було використано Фремінгемську шкалу. Розрахунок серцево-судинного ризику проводили згідно з алгоритмом, представленим R.B.Sr. D'Agostino та співавторами [3]. Також пацієнтам було розраховано за методикою, розробленою на підставі даних Фремінгемського дослідження, серцево судинний вік (Heart Age/ Vascular Age). Детальний алгоритм розрахунку представлено в статті R.B.Sr. D'Agostino та співавторів [3], також автори рекомендують використовувати оригінальний онлайн-калькулятор (<https://framinghamheartstudy.org/fhs-risk-functions/cardiovascular-disease-10-year-risk/>). Показник відображає розрахунковий вік для пацієнта з урахуванням його біологічного віку і впливу всіх наявних у нього факторів серцево-судинного ризику. Вибір шкал інструменту для оцінювання серцево-судинного ризику обумовлений тим, що 70,2 % обстежених страждали на цукровий діабет 2-го типу.

Антропометричні показники визначали в першій половині дня, в легкому одязі, без взуття. Вимірювали зріст, масу тіла, окружність талії, стегон, проводили динамометрію з визначенням м'язової сили за допомогою електричного кистьового динамометра Samru EN10. Розраховували індекс маси тіла (ІМТ) за формулою:

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

Фізичну активність оцінювали за кількістю пройдених за день кроків за допомогою педометра Omron Walking style III step counter HJ-203-EK. Обстежувані визначали кількість пройдених за три доби кроків, після чого розраховували середню кількість пройдених кроків за добу.

Усім залученим у дослідження проводили забір 7 мл венозної крові, вранці натщесерце, після 9 год без прийому їжі, з кубітальної вени для вимірювання ліпідного спектра. Кров центрифугували при 3000 об. за 1 хв протягом 15 хв. Для подальшо-

Таблиця 1

Загальна характеристика обстежених хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом залежно від наявності симптомів безсоння (M±SD)

Показник	Усі пацієнти (n=118)	Із симптомами безсоння (n=48)	Без симптомів безсоння (n=70)	χ^2 ; p	
Вік, роки	57,9±10,6	57,9±9,8	58,2±10,1	0,46	
Чоловіки	27 (22,9 %)	11 (22,9 %)	16 (22,8 %)	0,29	
Цукровий діабет 2-го типу	72 (61,0 %)	32 (66,7 %)	40 (57,1 %)	1,07; 0,59	
Куріння	19 (16,1 %)	8 (16,7 %)	11 (15,7 %)	0,02; 0,89	
Регулярні фізичні вправи	20 (16,9 %)	9 (18,8 %)	11 (15,7 %)	0,19; 0,66	
САТ, мм рт. ст.	136,6±11,6	138,2±12,8	130,0±5,3	0,12	
ДАТ, мм рт. ст.	87,6±9,7	88,5±9,3	80,1±4,3	0,32	
ЧСС за 1 хв	70,10±8,28	71,8±8,1	63,5±11,2	0,04	
ІМТ, кг/м ²	32,8±5,9	32,9±7,3	29,1±0,6	0,96	
Окружність талії, см	Чоловіки	112,0±14,2	114,2±16,5	118,7±9,2	0,90
	Жінки	105,5±12,1	108,0±14,1	106,7±8,2	0,56
Окружність стегон, см	Чоловіки	111,0±11,1	113,0±12,2	113,3±18,5	0,33
	Жінки	117,0±10,9	120,5±9,8	119,8±11,4	0,31
Ходьба, кроки на добу	4000 (2500–6000)	4000 (2250–5500)	4000 (3000–5000)	0,95	
Динамометрія, кг	Чоловіки	45,7 (38,3–51,8)	49,0 (39,2–53,5)	42,0 (34,2–44,0)	0,39
	Жінки	25,8 (22,1–30,7)	25,6 (20,9–31,0)	25,5 (22,8–30,9)	0,697

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як M±SD або як медіана та перший – третій квартилі. САТ – систолічний артеріальний тиск; ДАТ – діастолічний артеріальний тиск; ЧСС – частота скорочень серця.

го аналізу використовували плазму, яку відбирали в чисту пробірку.

Вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ензимним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000, №18300-5397 (Німеччина). Рівень холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) розраховували як відношення рівня ТГ до коефіцієнта 5. Рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald:

$$ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ХС\ ЛПВЩ + ТГ/2,22),$$

де ТГ/2,22 відповідає концентрації холестерину у складі ЛПДНЩ [5].

Рівень глюкози крові визначали глюкозооксидазним методом на біохімічному аналізаторі Humalyzer 2000, №18300-5397, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) – іонообмінним методом на тому ж аналізаторі.

Наявність безсоння (інсомнії) оцінювали за допомогою критеріїв Міжнародної класифікації

порушень сну (випуск 3), яка була розроблена Міжнародною академією порушень сну у 2014 р. [13]: 1 – складнощі при засинанні або підтриманні безперервного сну; 2 – наявність адекватних умов для сну; 3 – денні наслідки низької якості сну [13]. Денну сонливість оцінювали за допомогою шкали Епворта, згідно з процедурою, представленою С.Н. Bastien та співавторами [1]. Лікар-дослідник проводив інструктаж з пацієнтом щодо заповнення опитувальників, після чого пацієнту надавалося окреме приміщення, де він самостійно заповнював опитувальники. Для виявлення синдрому нічного апное проводили нічне моніторування за допомогою кардіореспіраторного комплексу SOMNOcheck micro CARDIO (Німеччина), який дозволяє здійснювати реєстрацію потоку дихання, сатурацію крові, частоту скорочень серця і сертифікований для діагностики синдрому нічного апное.

Проведення дослідження було схвалено комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН

Таблиця 2

Показники обміну ліпідів і глюкози в обстежених хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом залежно від наявності симптомів безсоння

Показник	Усі пацієнти (n=118)	Із симптомами безсоння (n=48)	Без симптомів безсоння (n=70)
ЗХС, ммоль/л	5,44±1,22	5,65±1,24	4,50±0,15
ТГ, ммоль/л	1,88±1,02	1,82±1,39	1,97±0,42
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,21±0,60	0,95±0,06	1,34±0,31
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,31±1,13	3,53±1,24	2,28±0,13
Глюкоза, ммоль/л	5,91±2,80	6,99±2,98	5,04±0,39
НbA1c, %	6,63±1,04	6,68±1,10	5,71±0,16
Креатинін, мкмоль/л			
Чоловіки	97,0 (81,0–106,0)	105,0 (87,0–106,5)	90,0 (76,0–92,5)
Жінки	76,0 (69,0–84,0)	93,5 (77,7–94,5)	72,0 (62,2–80,7)*

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$ або як медіана та перший – третій квартилі.

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів із симптомами безсоння ($p=0,044$ за тестом Манна – Уїтні).

України». Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду, попередньо їм чітко пояснили мету і завдання дослідження.

Статистичний аналіз виконували за допомогою програмного забезпечення SPSS, версії 17.0 (США). Тип розподілу даних перевіряли методом Колмогорова – Смірнова. При нормальному розподілі неперервних величин дані представлені як середні значення (M) та стандартне відхилення (SD), для кількісних величин – як кількість (n) і частота (%). Дані, що не відповідали нормальному розподілу, представляли у вигляді медіани та 25 % і 75 % квартилів. При порівнянні більше ніж двох груп використовували односторонній тест ANOVA. При порівнянні двох незалежних вибірок, що відповідають нормальному розподілу, використовували t -критерій Стьюдента. Якщо незалежні вибірки не відповідали нормальному розподілу даних, порівняння проводили за допомогою тесту Манна – Уїтні. Розбіжності вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

Обстежено 118 пацієнтів віком у середньому ($57,9 \pm 10,6$) року (табл. 1), безсоння було діагностовано у 48 (40,7 %) із них. Групи хворих із симптомами безсоння і без них статистично значуще не відрізнялися за такими показниками, як вік; кількість хворих на цукровий діабет; кількість кроків на добу. В групі з безсонням переважали жінки. Не встановлено відмінностей між групами за такими показниками, як кількість кроків на добу, м'язова сила, ІМТ, окружність талії та стегон (див. табл. 1).

На момент залучення в дослідження метформін отримували всі пацієнти з цукровим діабетом в обох групах. У групі без симптомів безсоння інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) отримували 22 (45,8 %) хворих, у групі із симптомами безсоння – 22 (31,4 %) ($\chi^2=0,038$; $p=0,12$). Сартани отримували 31 (44,2 %) пацієнт без симптомів безсоння і 25 (52,1 %) – із симптомами безсоння ($\chi^2=0,69$; $p=0,45$), індапамід – відповідно 5 (7,1 %) і 3 (6,3 %) пацієнти ($\chi^2=0,01$; $p=0,92$) ($\chi^2=0,02$; $p=0,58$), торасемід – відповідно 11 (15,7 %) і 8 (16,7 %) осіб ($\chi^2=0,02$; $p=0,89$). Пацієнти обох груп для контролю рівня ЗХС отримували аторвастатин. Групи були зіставні за терапією.

Рівні ліпідів крові, глюкози, НbA1c статистично значуще не відрізнялися в групах пацієнтів із безсонням та без нього (табл. 2).

Далі проведено порівняння метаболічних показників у групах залежно від наявності симптомів денної сонливості. Для цього за шкалою Епворта всі обстежені були поділені на три групи: в 1-й групі хворі мали до 6 балів за шкалою Епворта; у 2-й групі – 6–9 балів за шкалою Епворта і в 3-й групі – більше 9 балів. Проведено порівняння груп з різним рівнем денної сонливості за віком, за кількістю хворих на цукровий діабет, фізичною активністю, показниками артеріального тиску, глюкози, НbA1c. Ці показники в групах статистично значуще не відрізнялися. Медіани віку в 1, 2 і 3-й групах статистично значуще не відрізнялися: відповідно 61,0 (52,0–69,0); 59,5 (52,0–63,2) і 57,0 (52,5–64,0) ($p=0,293$, односторонній ANOVA-тест). Кількість кроків на добу в групах становила: 1-ша група – 4000 (3000–5400); 2-га група – 4000 (2250–6000); 3-тя група – 3000 (2500–5000) ($p=0,498$, одно-

сторонній ANOVA-тест). Співвідношення чоловіків і жінок в 1, 2 і 3-й групах було відповідно 11/46, 10/26 і 6/19 ($p_{1-2}=0,34$; $p_{1-3}=0,63$; $p_{2-3}=0,74$). Терапія, яку отримували пацієнти в групах, також статистично значуще не відрізнялася: інгібітори АПФ в 1, 2 і 3-й групах отримували 20 (35,1 %), 15 (41,4 %) і 11 (44,0 %) осіб ($\chi^2_{1-2}=0,41$, $p_{1-2}=0,52$; $\chi^2_{1-3}=0,59$, $p_{1-3}=0,44$; $\chi^2_{2-3}=0,03$, $p_{2-3}=0,09$); сартани – відповідно 30 (52,6 %), 18 (50,0 %) і 13 (52,0 %) пацієнтів ($\chi^2_{1-2}=2,58$, $p_{1-2}=0,11$; $\chi^2_{1-3}=2,52$, $p_{1-3}=0,12$); $\chi^2_{2-3}=0,02$, $p_{2-3}=0,88$); індапамід – відповідно 3 (5,3 %), 2 (5,6 %) і 3 (12,0 %) пацієнти ($\chi^2_{1-2}=0,004$, $p_{1-2}=0,65$; $\chi^2_{1-3}=0,01$, $p_{1-3}=0,26$; $\chi^2_{2-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,33$); торацемід – відповідно 8 (14,0 %); 7 (19,4 %); 6 (24,0 %) хворих, ($\chi^2_{1-2}=0,016$, $p_{1-2}=0,69$; $\chi^2_{1-3}=0,62$, $p_{1-3}=0,43$; $\chi^2_{2-3}=0,01$, $p_{2-3}=0,91$). Групи статистично значуще не відрізнялися за терапією.

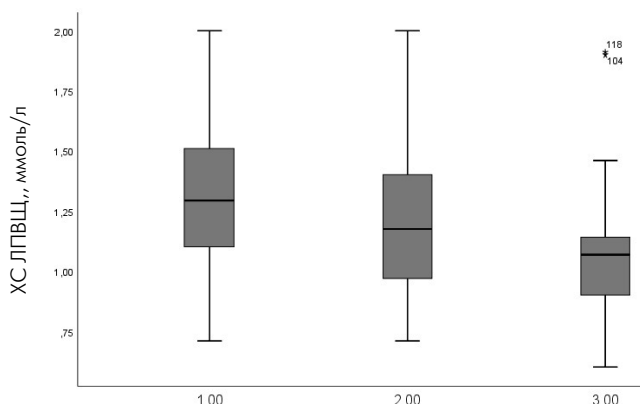


Рис. 1. Рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності залежно від ступеня денної сонливості за шкалою Епворта (1 – немає денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 – тяжка денна сонливість), ANOVA тест: $F=2,897$, $p=0,05$.

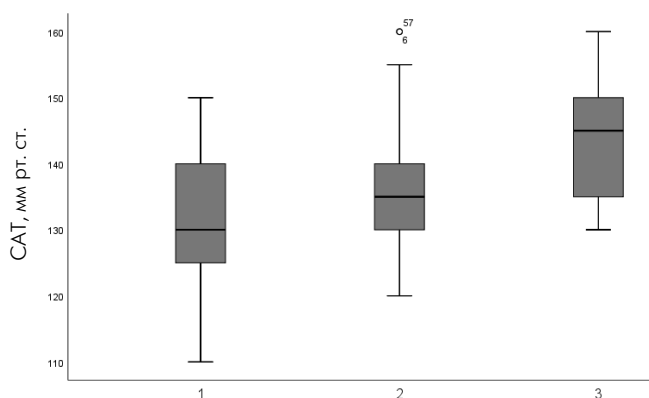


Рис. 3. Рівень систолічного артеріального тиску залежно від ступеня денної сонливості за шкалою Епворта (1 – немає денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 – тяжка денна сонливість), ANOVA тест: $F=2,646$, $p=0,05$.

Встановлено, що в групах статистично значуще відрізнялися тільки рівні САТ, ХС ЛПВЩ, індекс маси тіла, окружність талії (в жінок). На рис. 1–4 представлено показники ХС ЛПВЩ, САТ і ІМТ залежно від виявів денної сонливості за шкалою Епворта.

Проведено аналіз рівня серцево-судинного ризику за Фремінгемською шкалою залежно від наявності безсоння і ступеня виявів денної сонливості за шкалою Епворта. Не встановлено статистично значущих розбіжностей. Так, серцево-судинний ризик залежно від ступеня сонливості, в 1, 2 і 3-й групах відповідав таким показникам: 15,9 [6,5–21,2]; 15,6 [6,0–27,5] і 23,1 [6,0–28,5] ($F=1,37$;

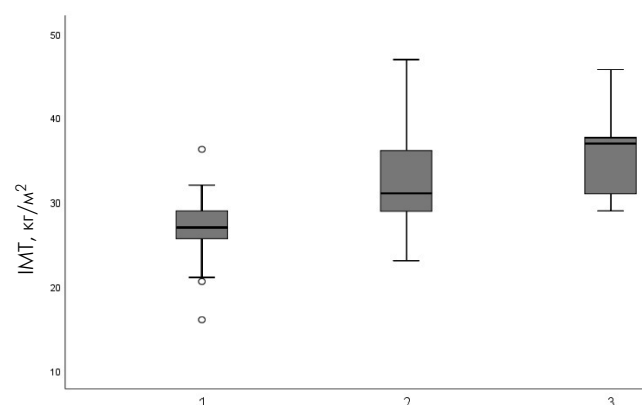


Рис. 2. Індекс маси тіла в групах з різним рівнем денної сонливості за шкалою Епворта (1 – немає денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 – тяжка денна сонливість), ANOVA тест: $F=4,894$, $p=0,01$.

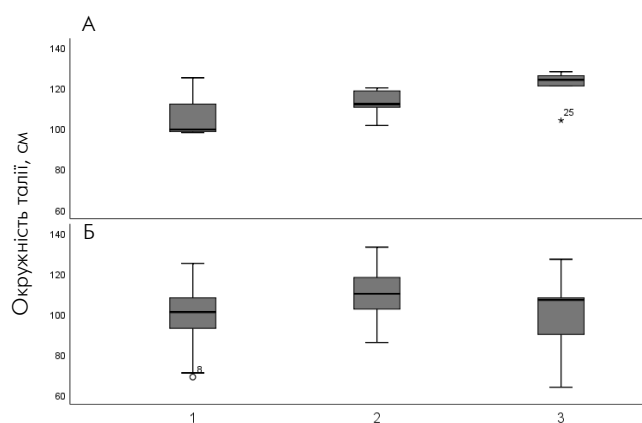


Рис. 4. Показники окружності талії в жінок (А) і чоловіків (Б) залежно від виявів денної сонливості за шкалою Епворта: 1-ша група – до 6 балів; 2-га група – 6–9 балів; 3-тя група – понад 9 балів (1 – немає денної сонливості; 2 – помірна денна сонливість; 3 – тяжка денна сонливість), ANOVA тест: $F=5,408$, $p=0,04$ (жінки) і $F=1,594$, $p=0,209$ (чоловіки).

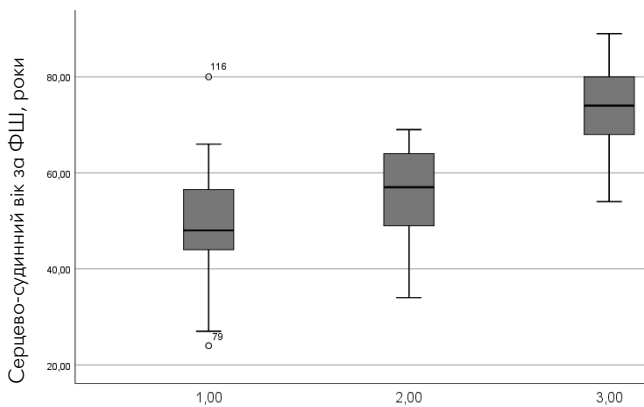


Рис. 5. Серцево-судинний вік залежно від ступеня денної сонливості за шкалою Епворта (1-ша група – до 6 балів; 2-га група – 6–9 балів; 3-тя група – понад 9 балів), ФШ – Фремінгемська шкала оцінки серцево-судинного ризику; ANOVA тест $F=63,4$; $p=0,001$.

$p=0,25$). Рівень серцево-судинного ризику за Фремінгемською шкалою у хворих із безсонням становив $17,7 [8,5-47,5]$, у хворих, які не страждали на безсоння, – $15,2 [8,0-31,2]$ % ($F=1,026$; $p=0,313$). Водночас при аналізі серцево-судинного віку, визначеного за Фремінгемською шкалою, встановлено, що пацієнти з високим ступенем денної сонливості мали більший серцево-судинний вік (ANOVA тест $F=63,4$; $p=0,001$) (рис. 5). При порівнянні серцево-судинного віку залежно від наявності безсоння встановлено, що пацієнти з безсонням мали більші показники серцево-судинного віку, але відмінності не були статистично значущими (ANOVA тест $F=3,25$; $p=0,074$) (рис. 5, 6).

Таким чином, встановлено, що наявність безсоння не пов'язана з рівнем ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, показниками обміну глюкози, артеріальним тиском, антропометричними показниками. Водночас встановлено, що хворі із симптомами безсоння мали статистично значуще нижчі показники ХС ЛПВЩ. Також відзначено, що хворі із середніми й тяжкими виявами денної сонливості мають вищі рівні САТ, ІМТ, більшу окружність талії та нижчий рівень ХС ЛПВЩ. Залежно від ступеня тяжкості денної сонливості відрізнявся й серцево-судинний вік пацієнтів, оцінений за Фремінгемською шкалою, – у пацієнтів з вищим ступенем денної сонливості цей показник був більший.

ОБГОВОРЕННЯ

У дослідженні не встановлено зв'язку між наявністю безсоння і метаболічними показниками та артеріальним тиском. Несподіваним було також

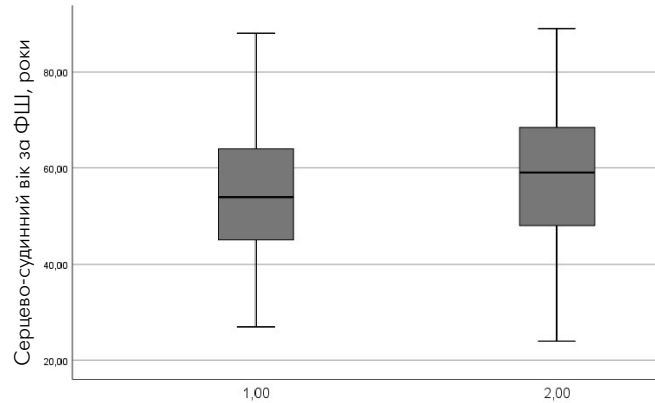


Рис. 6. Серцево-судинний вік залежно від наявності безсоння (1-ша група – не мають безсоння; 2-га група – мають безсоння); ANOVA тест $F=3,25$; $p=0,074$.

виявлення статистично значущих відмінностей рівнів креатиніну в пацієнтів із безсонням і без нього. Слід зазначити, що рівень креатиніну у всіх обстежених відповідав референтним нормальним значенням, і наскільки ця знахідка має клінічне значення, в цьому дослідженні судити складно. Другим важливим фактом є те, що окреме особливе значення мала денна сонливість, як наслідок безсоння. З тяжкими виявами денної сонливості асоційовані вищі значення САТ, ІМТ, більша окружність талії та значно нижчий рівень ХС ЛПВЩ. Крім того, якщо серцево-судинний ризик і серцево-судинний вік за Фремінгемською шкалою не відрізнялися в осіб із безсонням та без нього, то в пацієнтів з денною сонливістю і без неї встановлені суттєві розбіжності за показниками серцево-судинного віку. Так, пацієнти з вираженими виявами денної сонливості мали більший серцево-судинний вік за Фремінгемською шкалою.

Зв'язок між порушеннями сну і серцево-судинною патологією широко вивчається в літературі. Доведена безумовна роль нічного апное у формуванні серцево-судинного ризику, резистентної артеріальної гіпертензії, порушень обміну глюкози. Саме тому пацієнтів з нічним апное вилучали з цього дослідження.

При вивченні зв'язку між порушеннями сну і гіпертонічною хворобою найбільша кількість дослідників сконцентрована на тривалості сну. Так, встановлено, що як короткий сон, менше 6 год, так і сон більше 8 год асоціюються з ризиком розвитку артеріальної гіпертензії, порушень ліпідного обміну і збільшенням ІМТ. Середній вік учасників досліджень відповідав 65,5 року, на гіпертонічну хворобу страждали понад 60 % обстежених. Встановлено, що залежність між тривалістю сну і рівнем ХС ЛПВЩ мала вигляд U-кривої, оскільки низький рівень ХС ЛПВЩ відзначено в пацієнтів

з тривалістю сну менше 6 год і більше 8 год. Встановлено, що ті, хто спали менше 7 год, мали рівень ХС ЛПВЩ на 31,1 % вищий, ніж пацієнти з меншою тривалістю сну [8]. Н.В. Deng та співавтори також при аналізі даних 162 121 особи встановили вищий ризик зниження вмісту ХС ЛПВЩ у тих, хто спить менше 6 год (відношення ризиків (ВР) 1,08; 95 % довірчий інтервал (ДІ) 1,02–1,15) [4]. Т. Окамуга та співавтори встановили зв'язок між коротким сном (менше 5 год) і низьким рівнем ХС ЛПВЩ та високим рівнем ТГ як для чоловіків, так і для жінок [11]. Водночас А. Smiley та співавтори при обстеженні 2705 осіб не знайшли зв'язку між коротким сном і рівнем ХС ЛПВЩ [14]. Відмінність результатів А. Smiley та співавторів може бути обумовлена тим, що в дослідження залучали пацієнтів з фізіологічно коротким сном. У цьому випадку особливе значення має оцінка денної сонливості або використання критеріїв безсоння згідно з Міжнародною класифікацією порушень сну [13].

Водночас короткий або тривалий сон не є клінічним діагнозом, на відміну від безсоння. Своєю чергою безсоння може виявлятися як зменшенням тривалості сну, так і ранніми пробудженнями, переривчастим сном і обов'язково супроводжується денними виявами – слабкістю, сонливістю, нудотою, порушенням соціальної адаптації [13].

Дані щодо впливу безсоння на показники ліпідів дуже обмежені [7, 18, 20]. Так, у дослідженні N.T. Vozoris не встановили зв'язку між безсонням і розвитком дисліпідемії в осіб, які не отримували снодійні препарати [18]. Дані, представлені А. Суауцу та співавторами, демонструють зв'язок між наявністю безсоння й ризиком підвищення артеріального тиску, зниження рівня ХС ЛПВЩ, збільшення окружності талії [15]. У дослідженні N. Макагет та співавторів брали участь жінки без захворювань серцево-судинної системи. Для розрахунку серцево-судинного ризику автори, крім рівнів ЗХС, глюкози й артеріального тиску, використовували оцінку поведінкових факторів ризику (фізична активність, куріння, харчова поведінка). Було встановлено, що залежність між серцево-судинним ризиком і тривалістю сну має U-подібний характер, пацієнтки зі сном менше 7 год і більше 7 год мали високий серцево-судинний ризик [10].

С.Р. Rouleau та співавтори продемонстрували, що зменшення виявів безсоння в осіб, що мали серцево-судинні захворювання, протягом 12 тиж супроводжувалося зниженням рівня ХС ЛПВЩ з 2,29 до 1,43 ммоль/л. Але для корекції безсоння було використано розширення фізичної активності, тому неможливо асоці-

ювати ці зміни тільки з корекцією інсомнії [12]. G. Kiełbasa та співавтори встановили, що безсоння мали 75,0 % пацієнтів з метаболічним синдромом, тоді як у групі без метаболічного синдрому на безсоння страждали 63,1 % обстежених ($p=0,03$). G. Kiełbasa та співавтори демонструють зв'язок між симптомами безсоння і терапією петльовими й тiazидними діуретиками [6]. Хоча це дослідження не є достатньо потужним (всього 261 пацієнт), факт впливу антигіпертензивної терапії на ризик розвитку безсоння досить важливий [6]. Праць, в яких вивчався би зв'язок між антигіпертензивною терапією та інсомнією, досить мало, а такі ефекти терапії повністю заперечити неможливо. Зв'язок між ризиком розвитку безсоння і антигіпертензивною терапією вивчали також N. Tanabe та співавтори. Автори показали, що через 5 тижнів від початку антигіпертензивної терапії майже 50,2 % пацієнтів мають проблеми із засинанням. Так, продемонстровано, що найбільшою мірою розвиток порушень сну пов'язаний з прийомом α -адреноблокаторів (ВР 2,38; 95 % довірчий інтервал; 1,14–4,98), β -адреноблокаторів (ВР 1,54; 95 % ДІ 0,99–2,39) та блокаторів кальцієвих каналів (ВР 0,62; 95 % ДІ 0,43–0,90) [16]. У нашій роботі не досліджувався зв'язок між антигіпертензивною терапією і ризиком розвитку інсомнії, але, без сумніву, проведення таких досліджень необхідно.

Отримані в представленій роботі дані можуть мати значне клінічне значення, оскільки інсомнія може виступати додатковим чинником ризику у хворих на гіпертонічну хворобу, і корекція безсоння може сприяти поліпшенню не тільки якості життя, а й прогнозу в цієї когорти хворих. У хворих на артеріальну гіпертензію зі скаргами на порушення є доцільним не тільки встановлення діагнозу безсоння за Міжнародною класифікацією порушень сну, а й оцінка виявів денної сонливості.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом із безсонням і виявами денної сонливості встановлено асоціацію між тяжкістю денної сонливості і рівнем систолічного артеріального тиску, холестерину ліпопротеїнів високої щільності, індексом маси тіла, окружністю талії і стегон і серцево-судинним віком за Фремінгемською шкалою.

2. Хворі на гіпертонічну хворобу з метаболічним синдромом із симптомами безсоння мають статистично значуще нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, узагальнення результатів, формування висновків – Г.І.; збір матеріалу – О.Б.; написання статті – Г.І., О.Б.

Література

- Bastien C.H., Vallières A., Morin C.M. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research // *Sleep. Med.*– 2001.– Vol. 2 (4).– P. 297–307.
- Buysse D.J. Insomnia // *JAMA.*– 2013.– Vol. 309 (7).– P. 706–716. doi: 10.1001/jama.2013.193.
- D'Agostino R.B.Sr., Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2008.– Vol. 117 (6).– P. 743–753. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579.
- Deng H.B., Tam T., Zee B.C. et al. Short sleep duration increases metabolic impact in healthy adults: a population-based cohort study // *Sleep.*– 2017.– Vol. 40 (10). doi: 10.1093/sleep/zsx130.
- Khan M.S., Aouad R. The effects of insomnia and sleep loss on cardiovascular disease // *Sleep. Med. Clin.*– 2017.– Vol. 12 (2).– P. 167–177. doi: 10.1016/j.jsmc.2017.01.005.
- Kielbasa G., Stolarz-Skrzypek K., Pawlik A. et al. Assessment of sleep disorders among patients with hypertension and coexisting metabolic syndrome // *Adv. Med. Sci.*– 2016.– Vol. 61 (2).– P. 261–268. doi: 10.1016/j.advms.2016.03.005.
- Kruisbrink M., Robertson W., Ji C. et al. Association of sleep duration and quality with blood lipids: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // *BMJ Open.*– 2017.– Vol. 7 (12).– P. e018585. doi: 10.1136/bmjopen-2017-018585.
- Lin P., Chang K.T., Lin Y.A. et al. Association between self-reported sleep duration and serum lipid profile in a middle-aged and elderly population in Taiwan: a community-based, cross-sectional study // *BMJ Open.*– 2017.– Vol. 7 (10).– P. e015964. doi: 10.1136/bmjopen-2017-015964.
- Lindberg E., Janson C., Johannessen A. et al. Sleep time and sleep-related symptoms across two generations – results of the community-based RHINE and RHINESSA studies // *Sleep. Med.*– 2020.– Vol. 69.– P. 8–13. doi: 10.1016/j.sleep.2019.12.017.
- Makarem N., St-Onge M.P., Liao M. et al. Association of sleep characteristics with cardiovascular health among women and differences by race/ethnicity and menopausal status: findings from the American Heart Association Go Red for Women Strategically Focused Research Network // *Sleep. Health.*– 2019.– Vol. 5 (5).– P. 501–508. doi: 10.1016/j.sleh.2019.05.005.
- Okamura T., Hashimoto Y., Hamaguchi M. et al. Short sleep duration is a risk of incident nonalcoholic fatty liver disease: a population-based longitudinal study // *J. Gastrointest. Liver. Dis.*– 2019.– Vol. 28 (1).– P. 73–81. doi: 10.15403/jgl.2014.1121.281.alc.
- Rouleau C.R., Toivonen K., Aggarwal S. et al. The association between insomnia symptoms and cardiovascular risk factors in patients who complete outpatient cardiac rehabilitation // *Sleep Med.*– 2017.– Vol. 32.– P. 201–207. doi: 10.1016/j.sleep.2017.01.005.
- Sateia M.J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications // *Chest.*– 2014.– Vol. 146 (5).– P. 1387–1394. doi: 10.1378/chest.14-0970.
- Smiley A., King D., Harezlak J. et al. The association between sleep duration and lipid profiles: the NHANES 2013–2014 // *J. Diabetes. Metab. Disord.*– 2019.– Vol. 18 (2).– P. 315–322. doi: 10.1007/s40200-019-00415-0.
- Syauqy A., Hsu C. Y., Rau H. H. et al. Association of sleep duration and insomnia symptoms with components of metabolic syndrome and inflammation in middle-aged and older adults with metabolic syndrome in Taiwan // *Nutrients.*– 2019.– Vol. 11 (8).– P. 1848. doi:10.3390/nu11081848.
- Tanabe N., Fujita T., Fujii Y., Orii T. Investigation of the factors that contribute to the onset of insomnia in hypertensive patients by using a post-marketing surveillance database // *Yakugaku Zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan.*– 2011.– Vol. 131 (5).– P. 669–677. doi: 10.1248/yakushi.131.669.
- Taylor D.J., Mallory L.J., Lichstein K.L. et al. Comorbidity of chronic insomnia with medical problems // *Sleep.*– 2007.– Vol. 30 (7).– P. 213–218. doi: 10.1093/sleep/30.2.213.
- Vozoris N.T. Insomnia symptoms are not associated with dyslipidemia: a population-based study // *Sleep.*– 2016.– Vol. 39 (3).– P. 551–558. doi: 10.5665/sleep.5524.
- Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members: 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J. Hypertens.*– 2018.– Vol. 36 (10).– P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
- Zhan Y., Zhang F., Lu L. et al. Prevalence of dyslipidemia and its association with insomnia in a community based population in China // *BMC Public. Health.*– 2014.– Vol. 14.– P. 1050. doi: 10.1186/1471-2458-14-1050.
- Zucconi M., Ferri R. Chapter B. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. 1. Classification of sleep disorders // *Sleep. Medicine Textbook.* Regensburg: ESRS, 2014.– P. 95–110.

Связь между тяжестью нарушений сна, показателями липидного обмена и антропометрическими характеристиками у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом

А.С. Исаева, А.А. Буряковская

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

Цель работы – изучить связь между бессонницей, дневной сонливостью и уровнем липидов, антропометрическими показателями и сердечно-сосудистым риском у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом.

Матеріали і методи. В дослідванні прийняли участь 118 пацієнтів з гіпертонічною хворобою в віці старше 45 років. Для оцінки серцево-судинного ризику і серцево-судинного віку була використана Фремінгемська шкала. Оцінювали індекс маси тіла, м'язову силу, фізичну активність по кількості пройдених за день кроків. Визначали вміст загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВП), холестерину ліпопротеїнів низької щільності, рівні глюкози і глікозилизованного гемоглобіна. Бессонницю діагностували за критеріями Міжнародної класифікації порушень сну, випуск 3. Денну сонливість оцінювали за допомогою шкали Епворта. Для виявлення синдрому нічного апноє проводили нічне моніторингування за допомогою кардіореспіраторного комплексу SOMNOcheck micro CARDIO, який дозволяє виконувати реєстрацію потоку дихання, сатурацію крові, частоту скорочень серця і сертифікований для діагностики синдрому нічного апноє.

Результати і обговорення. Бессонниця була діагностована у 48 (40,7 %) із 118 обстежених. Не встановлено показателів між наявністю бессонниці і метаболічними показателями або артеріальним тиском. В той же час, встановлено, що в залежності від ступеня денної сонливості відрізнялися рівні систолічного артеріального тиску, вміст ХС ЛПВП, окружність талії, індекс маси тіла. При аналізі серцево-судинного віку, визначеного за Фремінгемською шкалою, встановлено, що пацієнти з високою ступенем денної сонливості мали більш високий серцево-судинний вік: в 1-й групі за шкалою Епворта цей показник відповідав 48,0 [45,5–56,7], в 2-й групі – 57,0 [48,7–63,0], в 3-й групі – 72,0 [68,0–80,0] років, ANOVA тест $F=63,4$; $p=0,001$.

Висновки. При оцінці впливу порушень сну на метаболічні показники і артеріальний тиск значення має не бессонниця, а оцінка такого її прояву, як денна сонливість. При використанні шкали денної сонливості Епворта виявлено, що більшість гіпертонічною хворобою з метаболічним синдромом з середніми і важкими проявами денної сонливості мають більш високі рівні систолічного артеріального тиску, індекс маси тіла, більшу окружність талії, більш низький рівень ХС ЛПВП і більший серцево-судинний вік за Фремінгемською шкалою. З наявністю бессонниці був асоційований тільки низький рівень ХС ЛПВП.

Ключові слова: бессонниця, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, серцево-судинний ризик, холестерин.

Connection between severity of sleep disorders, lipid parameters, and antropometric characteristics in patients with hypertension and metabolic syndrome

H.S. Isayeva, O.O. Buryakovs'ka

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

The aim – to assess correlations between insomnia, excessive daytime sleepiness (EDS) and levels of lipids, anthropometric parameters and cardiovascular risks in patients with hypertension and metabolic syndrome.

Materials and methods. 118 patients with hypertension over 45 years of age were enrolled to this study. The Framingham Risk Score was used to evaluate cardiovascular risks and cardiovascular age. Body mass index, muscular strength, and physical activity (the number of steps per day) were assessed. Total cholesterol, triacylglycerols (TAGs), high-density lipoprotein (HDL) cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) cholesterol, glucose and glycated hemoglobin levels were determined. Insomnia was diagnosed in accordance with the International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3). EDS was assessed by the Epworth Sleepiness Scale. To detect obstructive sleep apnea, a portable monitoring.

Results and discussion. Insomnia was diagnosed in 48 (40.7 %) out of the 118 patients examined. No correlation between insomnia and either metabolic indices or arterial pressure was found. However, levels of systolic arterial pressure, HDL cholesterol, waist circumference, and body mass index were shown to differ depending on the severity of EDS. Analysis of cardiovascular age using the Framingham Risk Score revealed that patients with severe ESD were characterized by a greater cardiovascular age. In group 1 according to the Epworth Sleepiness Scale, it reached 48.0 [45.5–56.7] years, while in groups 2 and 3 this parameter was 57.0 [48.7–63.0] and 72.0 [68.0–80.0] years, respectively (ANOVA test, $F=63,4$; $p=0.001$).

Conclusions. Thus, evaluation of the impact of sleep disorders on metabolic parameters and arterial hypertension allowed us to reveal that not insomnia itself but EDS as its manifestation is of huge importance. Our findings when using the Epworth Sleepiness Scale suggest that patients with moderate and severe EDS have higher levels of systolic arterial pressure, body mass index, waist circumference, lower HDL cholesterol, and greater cardiovascular age according to the Framingham Risk Score. The presence of insomnia was associated only with low level of high density cholesterol.

Key words: insomnia, hypertension, cardiovascular risk, cholesterol, diabetes mellitus.

УДК 616.127-005.8+616.379-008.64+615.22
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.3445>

Ефективність та переносимість ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів з гострим коронарним синдромом у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією

О.А. Коваль, С.В. Романенко, П.О. Каплан, Т.В. Пугач

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро

Мета роботи – оцінити ефективність та безпечність ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу й гіпертригліцеридемією (ГТГ), які переносять гострий коронарний синдром (ГКС).

Матеріали і методи. Пацієнти ($n=60$) із ЦД 2-го типу та ГТГ були рандомізовано розподілені протягом 5–21-ї доби від початку будь-якої форми ГКС для отримання комбінації симвастатину 40 мг і фенофібрату 145 мг щодня, або тільки симвастатину 40 мг щодня протягом 12 міс. Через 3 і 12 міс після рандомізації оцінювали динаміку рівнів загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїнів низької (ХС ЛПНЩ), високої (ХС ЛПВЩ) і невисокої (ХС неЛПВЩ) щільності, тригліцеридів (ТГ), визначали частку пацієнтів, в яких були досягнуті та утримувалися цільові рівні ліпідів відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів 2011 р., зміни рівнів аполіпопротеїнів А1 (apoA1) і В (apoB), ліпопротеїну (a) – ЛП(a), відношення apoB/apoA1. Досліджували рівні глікованого гемоглобіну, сечової кислоти і загальні параметри безпечності лікування (АЛТ/АСТ, креатинін, швидкість клубочкової фільтрації).

Результати та обговорення. Протягом дослідження не виявлено статистично значущої різниці між групами щодо динаміки рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ. Зафіксовано статистично значуще стійке зниження вмісту ХС неЛПВЩ до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л у разі комбінованої терапії ($p=0,042$) проти очевидної тенденції його збільшення до 3,46 (2,87–4,44) ммоль/л у групі прийому тільки статину через 12 міс лікування зі значущою різницею між групами ($p=0,047$). Спостерігали постійний значний ступінь зниження рівня ТГ у групі комбінованого лікування, як через 3 міс ($p=0,037$), так і через 12 міс ($p=0,007$) зі значною різницею між групами ($p=0,035$ і $p=0,03$ відповідно). У групі комбінованої терапії підвищився рівень apoA1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л ($p<0,00001$ порівняно з початковим), знизилася рівень apoB до 0,87 (0,71–0,97) г/л ($p>0,05$) і відношення apoB/apoA1 до 0,57 (0,51–0,74) ($p=0,0005$ порівняно з початковим). У групі монотерапії статином відзначено початкове помірне підвищення рівня apoA1, який через 3 міс лікування помітно знизився до 1,32 (1,18–1,43) г/л ($p=0,02$ порівняно з початковими даними), підвищення рівня apoB до 0,97 (0,77–1,14) г/л разом із відношенням apoB/apoA1, що досягло 0,74 (0,56–0,87) з міжгруповою відмінністю відношення apoB/apoA1 ($p=0,047$) наприкінці дослідження. У разі комбінованої терапії рівень ЛП(a) порівняно з початковим знижувався протягом усього дослідження: через 3 міс ($p=0,0004$) та 12 міс ($p=0,005$), на відміну від зростання цього показника в групі монотерапії ($p>0,05$). Комбіноване лікування з фенофібратом привело до значного зниження рівня сечової кислоти через 3 міс ($p<0,0001$ порівняно з базовим значенням), і цей рівень утримувався весь

Коваль Олена Акиндиївна, д. мед. н.,
професор кафедри внутрішньої медицини 3
49044, м. Дніпро, вул. В. Вернадського, 9
E-mail: koval_olena@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 28 березня 2020 р.

© О.А. Коваль, С.В. Романенко, П.О. Каплан, Т.В. Пугач, 2020

період дослідження ($p=0,002$) без будь-яких змін у контрольній групі. Комбінована терапія була пов'язана з невеликим, але значущим ($p=0,0006$) зниженням функції нирок під час дослідження, чого не спостерігалось в групі статинотерапії, але без припинення лікування та потреби в нефрозамісній терапії.

Висновки. Комбінована терапія симвастатином і фенофібратом у хворих на ЦД 2-го типу із ГТГ, ініційована в ранні терміни після ГКС, протягом одного року є безпечною та ефективною для корекції атерогенної дисліпідемії, нормалізує метаболізм аполіпопротеїнів та знижує рівні ЛП(а) і сечової кислоти на відміну від монотерапії симвастатином.

Ключові слова: атерогенна дисліпідемія, гострий коронарний синдром, цукровий діабет, терапія, фенофібрат, симвастатин.

Рекомендації з ліпідознижувального лікування гострого коронарного синдрому (ГКС) Європейського товариства кардіологів (ЄТК) 2016, 2017, 2019 років спрямовані на досягнення цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) [1, 3, 16]. У настановах з лікування атерогенної дисліпідемії приділяється мало уваги дисліпідеміям, які характеризуються низькими рівнями холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та високими рівнями тригліцеридів (ТГ), зі збільшенням або без збільшення концентрацій ХС ЛПНЩ. Тим часом деякі позиційні документи почали приділяти більше уваги використанню рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС неЛПВЩ) як довгострокового індикатора ризику, що відображає вміст холестерину в обох ліпопротеїнах, багатих на ХС ЛПНЩ, та ТГ [8]. Але навіть в останніх європейських рекомендаціях 2019 р. (в яких рівень рекомендації щодо корекції підвищеного вмісту ТГ як лікувальної стратегії збільшено до найвищого ІА – проти попереднього Ів) нових фармакотерапевтичних стратегій, доступних широкій практиці, окрім статинів, не запропоновано [1]. Атерогенна дисліпідемія є основною причиною залишкового підвищення серцево-судинного ризику, на цьому наголошується і в останніх рекомендаціях [1], але вона залишається мало вивченою в пацієнтів з ГКС. Одне з досліджень [4], в якому оцінювали 859 пацієнтів з ГКС, виявило, що атерогенна дисліпідемія була пов'язана із ЦД 2-го типу і мала незалежний вплив на розвиток інфаркту міокарда та інсульту, попри досягнення цільового рівня ХС ЛПНЩ у разі застосування статинів. Аналіз результатів дослідження PROVE IT-TIMI 22 [12] показав, що рівень ТГ 150 мг/дл на тлі лікування незалежно асоціюється з меншим ризиком рецидивних ішемічних подій, підтримуючи концепцію, що досягнення низького рівня ТГ може бути додатковим сприятливим прогностичним фактором після ГКС. Водночас результати BARI 2D Trial [2] підтвердили, що пацієнти з атерогенною дисліпідемією і ЦД 2-го типу після ГКС у більшості отримували тільки статини, хоча рівень ТГ мав прогностичний вплив, але контролювався не

більше ніж у 54–64 %. У нещодавньому аналізі G.G. Schwartz та співавтори [14] поєднували дані сучасного великомасштабного дослідження dal-OUTCOMES ($n=15\ 817$) та раннього дослідження MIRACL ($n=1501$) і підтвердили, що рівень ТГ натщесерце прогнозує повторні ішемічні події в пацієнтів з ГКС, що отримували статини, і навіть оптимальне лікування статинами, яке може знизити рівні багатих тригліцеридами ліпопротеїнів, не скасовує ризик, пов'язаний із цими носіями і особливостями метаболізму аполіпопротеїнів.

Отже, чинна практика повинна оцінювати й лікувати хворих із ГКС у поєднанні з ЦД 2-го типу з урахуванням залишкового ризику, що є пов'язаним з атерогенною дисліпідемією [6, 9]. У рамках пошуку кращого підходу до лікування К. Кон-Кох та співавтори [10] довели, що статини можуть поєднуватися з фенофібратом, і ця комбінація була статистично значуще ефективнішою як для досягнення ліпідних, так і аполіпопротеїнових цілей лікування, ніж кожна терапія окремо, і жодного пацієнта не було вилучено з дослідження в результаті серйозних побічних ефектів. Проте залишається невизначеним, чи повинні ліпопротеїни, багаті ТГ, і атерогенні аполіпопротеїни бути об'єктом терапії після ГКС, додатково поза лікуванням статинами. Питання залишатиметься відкритим до тих пір, доки спеціально сплановані дослідження не перевірять ефективність комбінованих ліпідознижувальних втручань після ГКС.

Мета роботи – оцінити ефективність та безпечність ранньої комбінованої ліпідознижувальної терапії симвастатином і фенофібратом порівняно із симвастатином у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу й гіпертригліцеридемією, які переносять гострий коронарний синдром.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження ІV фази, проспективне, одноцентрове, рандомізоване, паралельні групи, відкрите. Здійснено первинний скринінг усіх відповідних хворих, що надходили до регіонального центру невідкладної допомоги м. Дніпро в період

Таблиця 1

Критерії залучення в дослідження і вилучення з дослідження

Критерії залучення	Критерії вилучення
Вік 18–75 років	Серцева недостатність IV функціонального класу за NYHA
ЦД 2-го типу	Гостра декомпенсована серцева недостатність
ТГ натщесерце $\geq 1,7$ ммоль/л	Передбачувана тривалість життя не більше 1 року
ГКС не раніше 5-ї і не більше 21-ї доби від індексної події	ХХН із ШКФ < 30 мл/хв. Тяжкі хронічні захворювання печінки з АЛТ або АСТ, які більш як утричі перевищують норму
Письмова інформована згода пацієнта	Відомі захворювання жовчного міхура, зокрема з холелітазом
Для пацієнтів, які раніше отримували статини: доза отримуваної раніше терапії еквівалентна 40 мг симвастатину і результати останнього вимірювання ХС ЛПНЩ перед індексною подією $\leq 2,6$ ммоль/л	Креатинфосфокіназа, більш як у 5 разів вища за норму на початку дослідження
	Хронічний або гострий панкреатит, за винятком гострого панкреатиту, спричиненого тяжкою гіпертригліцеридемією
	Відома фотоалергія або фототоксична реакція при лікуванні фібратами або кетопрофеном
	Відома алергія на арахіс або арахісове масло, або соєвий лецитин, або супутні продукти
	Підвищена чутливість до симвастатину або фенофібрату, або до будь-якої з допоміжних речовин досліджуваних препаратів
	Супутнє введення потужних інгібіторів Сур3А4 (наприклад, інтраконазол, кетоконазол, флуконазол, інгібітори протеаз для лікування ВІЛ (наприклад, нелфінавір), еритроміцин, кларитроміцин, телітроміцин і нефазодон
	Вагітність і лактація

ХХН – хронічна хвороба нирок; ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; АЛТ – аланінамінотрансфераза; АСТ – аспартатамінотрансфераза.

з листопада 2013 р. до травня 2016 р. Усіх пацієнтів із клінічним діагнозом ЦД 2-го типу та біохімічними ознаками підвищення рівня ТГ, з діагнозом будь якої форми ГКС тривалістю від початку симптомів від 5-ї до 21-ї доби розглядали для залучення в дослідження. Критерії залучення/вилучення наведено в *табл. 1*. Усім відібраним хворим після отримання інформованої згоди були рандомізовано призначені для активного лікування симвастатин 40 мг та фенофібрат (трайкор, Abbot, Німеччина) 145 мг один раз на добу (комбіноване лікування), або симвастатин 40 мг один раз на добу протягом 12 міс (контрольна група). Після виписування зі стаціонару подальші візити були заплановані через 3 та 12 міс після рандомізації, з оцінюванням ефективності лікування за показниками обміну ліпідів, а також додатковими біохімічними показниками.

Лікування, що досліджувалося. Симвастатин 40 мг на добу перорально, фенофібрат 145 мг щодня перорально в групі комбінованого лікування; симвастатин 40 мг на добу перорально в контрольній групі.

Кінцеві точки дослідження. Первинними кінцевими точками дослідження були абсолютні та відносні зміни показників ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ХС неЛПВЩ та ТГ через 3 і 12 міс порівняно з початковими рівнями. Вторинними кінцевими точками були:

– частка пацієнтів, які досягли цільового рівня ХС неЛПВЩ (менше 2,6 ммоль/л) через 12 і 52 тижні терапії в групах комбінованого лікування і монотерапії (за рекомендаціями ЄТК 2011 р.);

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем відношення ароВ/ароА1 через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ХС неЛПВЩ через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ХС ЛПВЩ через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем ЗХС через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії;

– відносні зміни порівняно з початковим рівнем сечової кислоти через 12 і 52 тижні лікування в групах комбінованої та монотерапії.

Переносимість визначали як кількість побічних явищ, які спричиняли непланові візити і повне передчасне припинення лікування, що досліджувалося, та інші заходи безпеки відповідно з місцевою клінічною практикою.

Лабораторні дослідження проводили з використанням системи Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія). Лабораторні методи, застосовані для визначення досліджуваних параметрів, наведено в *табл. 2*.

Таблиця 2

Характеристика додаткових методів дослідження

Показник	Метод
ЗХС, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ	Ферментативний колориметричний аналіз
Глюкоза плазми крові	Ферментативний аналіз гексокінази
ароА1, ароВ, НbА1с	I-імунотурбідиметричний аналіз
ЛП(а)	Латекс-імунотурбідиметричний аналіз
Креатинін, АЛТ, АСТ	Кінетичний аналіз
Сечова кислота	Колориметричне визначення

Рівень ХС неЛПВЩ визначали як різницю між концентраціями ЗХС і ХС ЛПВЩ. Рівні ШКФ розраховували, використовуючи формулу MDRD.

Несприятливі серцево-судинні події розглядалися як компоненти вторинної кінцевої точки та охоплювали: серцево-судинну смерть, нефатальний інфаркт міокарда, нестабільну стенокардію, нефатальний інсульт, усі випадки серцево-судинних госпіталізацій, погіршення серцевої недостатності щонайменше на один функціональний клас за NYHA, або погіршення стенокардії принаймні на один функціональний клас за Канадським кардіологічним товариством, уперше діагностовану фібриляцію передсердь, клінічно значущу аритмічну подію, будь-який випадок мікроvasкулярних ускладнень ЦД, зокрема ретинопатія, зниження рівня ШКФ більш ніж на 30 % від вихідного рівня.

Безпечність. Заходи щодо безпечності лікування передбачали холецистосонографію та загальне вимірювання рівня креатинфосфокінази при залученні, а також АЛТ/АСТ, креатинін сироватки та ШКФ на початковому етапі, через 3 міс та на візиті наприкінці дослідження (через 12 міс), кількість побічних явищ, що викликали припинення прийому досліджуваних ліків, інші заходи безпеки відповідно до місцевої клінічної практики.

Статистичний аналіз. Використані методи описової статистики для узагальнення характеристики даних популяції та лабораторних вимірювань. Тест Шапіро – Уїлка був застосований для вивчення характеристик розподілу безперервних змінних. Безперервні змінні, що відповідали нормальному розподілу, були виражені як середнє значення та стандартне відхилення ($M \pm SD$) або як медіана та міжквартильний діапазон. Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка. Для порівняння частот або відсотків між різними групами використовували співвідношення вірогідності двостороннього точного тесту Фішера. Були також задіяні t-тест Стьюдента для незалежних

зразків з тестом Leven для оцінки дисперсій та Т-тест для залежних зразків, що використовувався для нормального розподілу, а також U-тест Манна – Уїтні та парний тест Вілкоксона для незалежних та залежних порівнянь, якщо дані не розподілялися нормально. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Клінічна характеристика хворих. Проведено скринінг 124 пацієнтів із ЦД 2-го типу і ГКС, віком 36–75 років (у середньому $(64,4 \pm 9,8)$ року), з них 60 (48 %) чоловіків. За його результатами 60 пацієнтів (попередньо приймали низькодозову статинотерапію – симвастатин 10–20 мг або аторвастатин 10 мг – 17 (28,3 %) осіб), які відповідали всім критеріям залучення, були рандомізовані в основну (комбінована терапія) і контрольну (монотерапія) групи у співвідношенні 1 : 1. Основними причинами незалучення в дослідження були: рівень ТГ натщесерце $< 1,7$ ммоль/л ($n=30$), холецистолітіаз ($n=27$), рівні АЛТ/АСТ, втричі вищі за верхню межу норми ($n=6$), 1 пацієнт помер. Детальніше клінічну характеристику хворих наведено в *табл. 3*.

Пацієнти обох груп були порівнянні за основними клінічними та демографічними параметрами. Велика частота використання антагоністів МКР і метформіну в активній групі не мала істотного впливу на результати дослідження, на думку дослідників. Початкові біохімічні параметри наведені в *табл. 4*.

Показники ліпідного обміну в пацієнтів, залучених у дослідження, засвідчили наявність комбінованої атерогенної дисліпідемії, що характеризувалася помірним підвищенням вмісту ХС ЛПНЩ і ХС неЛПВЩ (з урахуванням цільових рівнів для хворих з ГКС), гіпертригліцеридемією і вираженою тенденцією до зниження рівня ХС ЛПВЩ (див. *табл. 4*). Не виявлено клінічно значущих змін метаболізму аполіпопротеїнів, включаючи підвищення рівня ЛП(а). У момент залучення в дослідження спостерігали незадовільний ступінь компенсації ЦД за рівнем НbА1с. Ця осо-

Таблиця 3

Основні клінічні характеристики досліджуваних

Показник	Усі пацієнти (n=60)	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
Вік, роки	63,9±8,4	64,6±8,5	63,1±8,2
Чоловіки	36 (60 %)	21 (70 %)	15 (50 %)
Артеріальна гіпертензія	46 (76,7 %)	25 (83,3 %)	21 (70 %)
Ефективний контроль АТ під час дослідження	9 (15 %)	6 (20 %)	3 (10 %)
Тривалість ЦД, роки	7,2±3,1	7,1±2,9	7,5±3,3
Супутнє лікування			
Ацетилсаліцилова кислота	35 (58,3 %)	18 (60 %)	17 (56,7 %)
Інгібітори P2Y ₁₂	27 (45 %)	17 (56,7 %)	10 (33,3 %)
Подвійна антиагрегантна терапія	18 (30 %)	12 (40 %)	6 (20 %)
Бета-адреноблокатори	36 (60 %)	20 (66,7 %)	16 (53,3 %)
ІАПФ/БРА	32 (53,3 %)	17 (56,7 %)	15 (50 %)
Діуретики	17 (28,3 %)	10 (33,3 %)	7 (23,3 %)
Антагоністи МКР	7 (11,7 %)	6 (20 %)	1 (3,3 %)*
Комбінована антигіпертензивна терапія	35 (58,3 %)	19 (63,3 %)	16 (53,3 %)
Низькодозова статинотерапія	17 (28,3 %)	8 (26,7 %)	9 (30 %)
Гіпоглікемічна терапія			
Метформін	26 (43,3 %)	17 (56,7 %)	9 (30 %)*
Препарати сульфонілсечовини	20 (33,3 %)	13 (43,3 %)	7 (23,3 %)
Гліфлозини	6 (10 %)	3 (10 %)	3 (10 %)
Інсулін	14 (46,7 %)	6 (20 %)	8 (26,7 %)
Комбінована терапія	21 (35 %)	12 (40 %)	7 (23,3 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm SD$. * – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі комбінованої терапії ($p < 0,05$). АТ – артеріальний тиск; ІАПФ/АРА – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II; АМР – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів.

близькість була поширена і спостерігалася часто в обох групах ($p > 0,05$). У цілому на момент початку дослідження лабораторні показники в основній і контрольній групах статистично значущо не відрізнялися.

РЕЗУЛЬТАТИ

У ході дослідження в обох групах лікування виявлено статистично незначуще зниження рівня ЗХС (табл. 5), різниця між групами – також статистично незначуща ($p > 0,05$). Відносно зменшення від початкового рівня ЗХС для комбінованої та контрольної груп становило 3 і 16 % через 3 міс та

1,2 і 9,2 % через 12 міс ($p > 0,05$). Ті ж тенденції були зареєстровані також для рівнів ХС ЛПНЩ. У групі комбінованого лікування невелике незначуще збільшення від початкового рівня до 2,48 (1,94–3,82) ммоль/л зафіксовано через 3 міс з подальшим більш помітним зниженням через 12 міс до 2,31 (1,89–2,73) ммоль/л ($p > 0,05$ для обох внутрішньогрупових порівнянь). У групі монотерапії симвастатином початковий рівень ХС ЛПНЩ становив 2,42 (2,01–3,82) ммоль/л з подальшою тенденцією до збільшення до 2,57 (2,03–3,21) ммоль/л через 12 міс лікування ($p > 0,05$ через 3 міс і через 12 міс порівняно з початковим рівнем). Різниця щодо рівнів ХС ЛПНЩ між групами на візитах через 3 та 12 міс теж не досягла статистичної значущості.

Таблиця 4

Основні початкові біохімічні показники досліджуваної когорти хворих

Показник	Усі пацієнти (n=60)	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
ЗХС, ммоль/л	4,57 (3,72–5,38)	4,28 (3,72–4,76)	4,79 (3,79–6,09)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,43 (2,07–3,43)	2,42 (2,12–3,14)	2,44 (2,01–3,81)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	0,9 (0,75–1,07)	0,9 (0,76–1,09)	0,84 (0,75–1,04)
ХС неЛПВЩ, ммоль/л	3,48 (2,89–4,57)	3,35 (2,85–4,03)	3,64 (2,95–4,72)
ТГ, ммоль/л	2,46 (2,1–3,25)	2,52 (2,1–3,14)	2,46 (2,09–3,45)
ароА1, г/л	1,22 (1,11–1,36)	1,2 (1,06–1,33)	1,23 (1,12–1,38)
ароВ, г/л	0,89 (0,72–1,06)	0,91 (0,73–1,03)	0,89 (0,7–1,07)
ароВ/ароА1	0,76 (0,62–0,91)	0,76 (0,64–0,9)	0,75 (0,59–0,91)
ЛП(а), нмоль/л	16,5 (7,0–56,5)	18,0 (7,0–72,0)	15,5 (7,0–54,0)
Креатинін сироватки, мкмоль/л	84,1 (69,0–102,7)	83,2 (69,0–98,8)	89,5 (69,0–104,9)
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	76,7±26,2	80,1±28,5	73,2±23,7
Сечова кислота, мкмоль/л	355 (275–447)	351 (268–424)	360 (285–451)
Глюкоза, ммоль/л	8,9 (6,8–12,2)	9,3 (6,8–11,3)	8,7 (6,8–13,5)
НbА1с, %	8,85 (7,52–9,83)	8,83 (7,23–9,6)	8,92 (7,75–9,89)

Показники наведено як $M \pm SD$ або як медіана та перший – третій квартилі. За всіма показниками різниця статистично не значуща ($p > 0,05$). НbА1с – глікований гемоглобін.

Рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів контрольної групи знизився на 3 % через 3 міс з подальшим збільшенням на 15 % через 12 міс ($p > 0,05$), тоді як у групі комбінованого лікування на обох етапах дослідження зафіксовано незначне (на 6 %) збільшення вмісту ХС ЛПНЩ, беручи до уваги додаткове зниження початкового рівня як наслідок гострого періоду ГКС.

Незважаючи на відсутність значного впливу на рівень ХС ЛПНЩ, досліджувана комбінована терапія мала очевидний позитивний вплив на вміст ХС неЛПВЩ – другорядну важливу мету згідно з попередніми та чинними клінічними рекомендаціями 2019 р. [1, 3], які можуть мати пріоритетність у клінічних умовах комбінованої атерогенної дисліпидемії, особливо в групі хворих з високим ризиком – пацієнтів із ЦД. Так, у групі активного комбінованого лікування спостерігалася постійна тенденція до зниження ХС неЛПВЩ з 8 до 10 % відповідно через 3 та 12 міс, у той час як у контрольній групі така тенденція була зворотною: з 10 % зменшення через 3 міс з подальшим збільшенням через 12 міс лікування. Подальший аналіз абсолютних змін рівнів ХС неЛПВЩ виявив його порівнянне зменшення через 3 міс в обох групах: 3,0 (2,67–4,00) ммоль/л у групі активного лікування і 3,01 (2,47–3,65) ммоль/л у контрольній групі. Але подальші зміни цього важливого

параметра були абсолютно різними, внаслідок постійного зменшення вмісту ХС неЛПВЩ до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л у групі комбінованої терапії ($p = 0,042$ відносно початкового рівня) порівняно з чіткою та постійною тенденцією до збільшення його рівня до 3,46 (2,87–4,44) ммоль/л у групі лікування тільки статином. Така постійна міжгрупова відмінність рівня ХС неЛПВЩ досягла статистичної значущості на візиті через 12 міс ($p = 0,047$). Виявлено також сильну позитивну динаміку зниження рівнів ТГ у ході комбінованої терапії (рисунк).

У групі лікування тільки статином рівень ТГ протягом перших 3 міс значно знизився, але потім мав лише тенденцію до зниження – за даними візиту через 12 міс (див. рисунок). Водночас у групі комбінованої терапії постійне зниження рівня ТГ тривало протягом усього часу спостереження ($p < 0,0001$ для порівняння даних через 3 міс та початкового рівня; $p = 0,0003$ для порівняння даних через 12 міс та початкового рівня). Постійне, значне зниження рівня ТГ обумовило суттєву міжгрупову різницю цього показника як через 3 міс лікування ($p = 0,037$), так і через 12 міс ($p = 0,007$). Зміни параметра у відсотках також статистично значуще відрізнялися між групами: $p = 0,035$ і $p = 0,03$ відповідно через 3 та 12 міс лікування.

Таблиця 5

Динаміка показників ліпідного обміну в пацієнтів груп комбінованого лікування та монотерапії

Показник	Візит	Монотерапія (n=30)	Комбінована терапія (n=30)
ЗХС, ммоль/л	Початковий	4,79 (3,79–6,09)	4,28 (3,72–4,76)
	3 міс	4,02 (3,6–4,97)	4,15 (3,42–4,67)
	12 міс	4,35 (3,88–5,37)	4,24 (3,48–4,53)
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Початковий	2,44 (2,01–3,81)	2,42 (2,12–3,14)
	3 міс	2,42 (2,01–3,82)	2,48 (1,94–3,82)
	12 міс	2,57 (2,03–3,21)	2,31 (1,89–2,73)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Початковий	0,84 (0,75–1,04)	0,9 (0,76–1,09)
	3 міс	1,03 (0,81–1,17)	1,09 (0,95–1,31)
	12 міс	0,93 (0,82–1,06)	1,07 (0,87–1,37)
ХС неЛНПЩ, ммоль/л	Початковий	3,64 (2,95–4,72)	3,35 (2,85–4,03)
	3 міс	3,01 (2,47–3,65)	3,0 (2,67–4,0)
	12 міс	3,46 (2,87–4,44)	2,88 (2,41–3,38)*°
ТГ, ммоль/л	Вихідний	2,46 (2,09–3,45)	2,52 (2,1–3,14)
	3 міс	1,84 (1,5–2,38)*	1,4 (0,94–2,21)*°
	12 міс	1,79 (1,63–3,17)	1,26 (1–1,79)*°
ароА1, г/л	Початковий	1,23 (1,12–1,38)	1,2 (1,06–1,33)
	3 міс	1,4 (1,24–1,46)*	1,42 (1,31–1,62)*
	12 міс	1,32 (1,18–1,43)*	1,45 (1,29–1,62)*
ароВ, г/л	Початковий	0,89 (0,7–1,07)	0,91 (0,73–1,03)
	3 міс	0,87 (0,76–1,07)	0,9 (0,75–1,07)
	12 міс	0,97 (0,77–1,14)	0,87 (0,71–0,97)
ароВ/ароА1	Початковий	0,75 (0,59–0,91)	0,76 (0,64–0,9)
	3 міс	0,68 (0,61–0,8)	0,63 (0,52–0,78)*
	12 міс	0,74 (0,56–0,87)	0,57 (0,51–0,74)*°
ЛП(а), нмоль/л	Початковий	15,5 (7,0–54,0)	18,0 (7,0–72,0)
	3 міс	15,0 (7,0–41,7)	10,0 (5,0–59,4)*
	12 міс	18,4 (7,4–104,0)	11,8 (2,0–69,0)*

* – різниця показників статистично значуща порівняно з початковим рівнем в тій же групі ($p < 0,05$). ° – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів контрольної групи ($p < 0,05$).

Цей індивідуальний аналіз (табл. 6) щодо досягнення комплексних ліпідних цілей залежно від групи лікування показав, що комплексна ліпідознижувальна терапія, до складу якої входять симвастатин та фенофібрат, порівняно з тільки статинотерапією приводить до частішого досягнення та утримання кількох цільових рівнів ліпідних показників і може бути розглянута для групи хворих з дуже високим ризиком, які переносять ГКС на тлі ЦД 2-го типу. Але слід зауважити, що ця тенденція не досягла статистичної значущості внаслідок малого розміру досліджуваної вибірки.

Обидві досліджувані схеми терапії позитивно впливали на аполіпропротеїновий профіль, починаючи з ранніх етапів після перенесеного ГКС. Так, у групі комбінованої терапії через 3 міс підвищується рівень ароА1 до 1,42 (1,31–1,62) г/л (на 18,3 %; $p = 0,0005$ порівняно з початковим рівнем) з одночасним статистично незначущим зниженням

рівня ароВ до 0,9 (0,75–1,07) г/л (на 1 %). Ці зміни набували статистичної значущості ($p = 0,012$) при динамічному розрахунку більш важливого показника – відношення ароВ/ароА1: зниження до 0,63 (0,52–0,78) (на 17,1 % проти початкового рівня). Подібні, але менші за величиною і статистично незначущі зміни спостерігалися протягом перших 3 міс терапії в групі статинотерапії. У цій же групі також було встановлено підвищення рівня ароА1 до 1,4 (1,24–1,46 г/л; на 14,8 %; $p = 0,005$) порівняно з початковим рівнем, але без істотного супутнього зниження рівня ароВ і відношення ароВ/ароА1: до 0,87 (0,76–1,07) г/л (на 2,2 %) та до 0,68 (0,61–0,8) (на 9,3 %) відповідно ($p > 0,05$ в обох випадках). Тим не менше, міжгрупова різниця на час візиту через 3 міс не досягла статистичної значущості для всіх вищезгаданих параметрів аполіпропротеїнів за рахунок малої вибірки. Наприкінці спостереження (візит через 12 міс) досліджувані схеми тера-

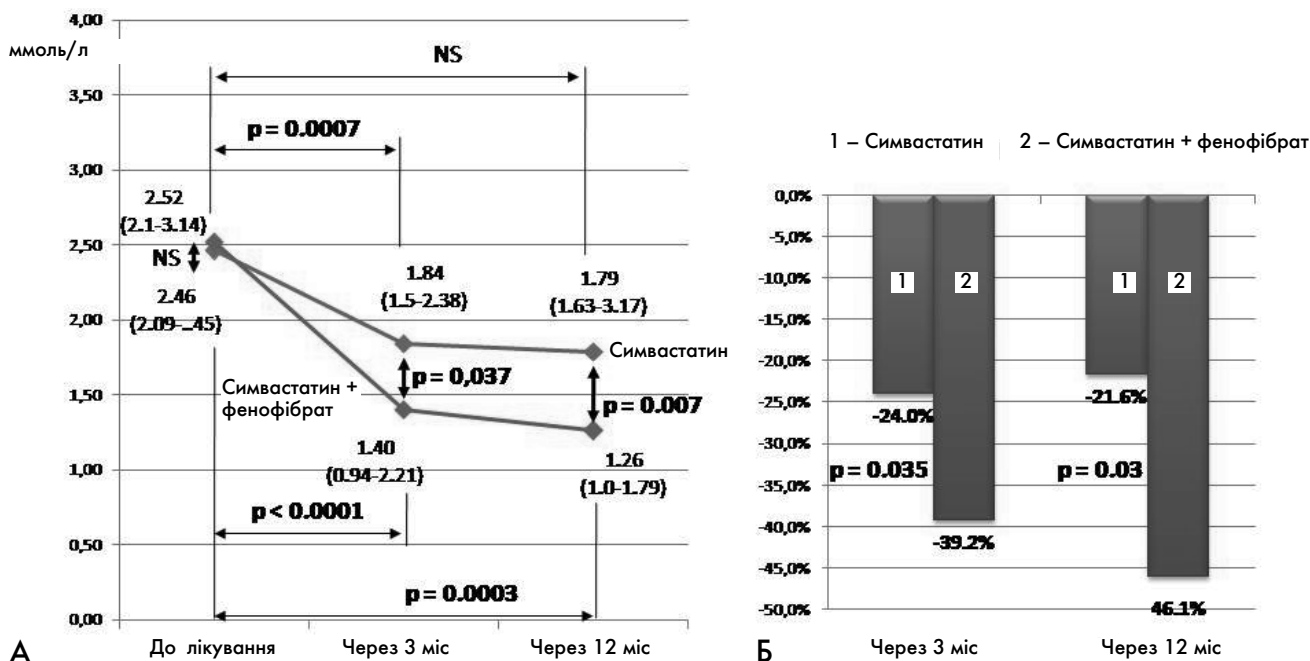


Рисунок. Абсолютні (А) та відносні (Б) зміни рівнів тригліцеридів у групах лікування на різних етапах дослідження.

пії продемонстрували різноспрямований вплив на метаболізм аполіпопротеїнів. Комбінована терапія, до складу якої входили статин та фенофібрат, зумовила подальше підвищення рівня ароА1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л (на 20,8 %; $p < 0,00001$ порівняно з початковим рівнем) і безперервне зниження рівня ароВ до 0,87 (0,71–0,97) г/л (на 4,4 %; $p > 0,05$) та відношення ароВ/ароА1 до 0,57 (0,51–0,74) (на 25 %; $p = 0,0005$ порівняно з початковим). Водночас у групі монотерапії симвастатином початкові позитивні зміни метаболізму аполіпопротеїнів наприкінці дослідження (візит через 12 міс) були втрачені. Цей факт підтверджується помітним зниженням рівня ароА1 до 1,32 (1,18–1,43) г/л (на 7 %; $p = 0,02$ порівняно з початковим рівнем) і навіть чіткою тенденцією до підвищення рівня ароВ до 0,97 (0,77–1,14) г/л (на 8,9 %), разом з відношенням ароВ/ароА1 0,74 (0,56–0,87) (на 1,3 %). У результаті цих двоспрямованих протилежних тенденцій змінюється і стає статистично значущою до 12-го місяця лікування навіть у такій маленькій вибірці міжгрупова різниця щодо відношення ароВ/ароА1 ($p = 0,047$).

Значне підвищення рівня ХС ЛПВЩ спостерігалось в обох групах через 3 міс, а також через 12 міс. Комбінована терапія зумовила збільшення ХС ЛПВЩ відповідно до 1,09 (0,95–1,31) ммоль/л (на 21 %; $p = 0,001$) і 1,07 (0,87–1,37) ммоль/л (на 19 % порівняно з початковим рівнем, $p = 0,0009$). Рівні ХС ЛПВЩ у групі монотерапії симвастатином становили 1,03 (0,81–

1,17) ммоль/л (збільшення на 23 %; $p = 0,007$) і 0,93 (0,82–1,06) ммоль/л (на 11 % порівняно з початковим рівнем; $p = 0,03$) через 3 та 12 міс лікування відповідно. Статистично значущих відмінностей щодо рівня ХС ЛПВЩ між групами не було на всіх етапах дослідження.

Що дійсно заслуговує на увагу – це набагато інтенсивніший позитивний вплив комбінованої терапії симвастатином та фенофібратом на рівні ЛП(а). Попри відсутність значної різниці його початкових рівнів між групами і на подальших етапах унаслідок дуже малого розміру вибірки та широкого діапазону міжіндивідуальних відхилень, комбінована терапія забезпечила значне зниження вмісту ЛП(а) порівняно з початковим рівнем протягом усього дослідження (як через 3 міс, так і через 12 міс). Відповідні значення становили 10,0 (5,0–59,4) нмоль/л ($p = 0,0004$) та 11,8 (2,0–69,0) нмоль/л ($p = 0,005$). Водночас у контрольній групі статинотерапії спостерігалось лише невелике зниження рівня ЛП(а) через 3 міс терапії до 15,0 (7,0–41,7) нмоль/л з подальшою інверсією змін ЛП(а) наприкінці дослідження через 12 міс: 18,4 (7,4–104,0) нмоль/л; $p > 0,05$ для обох порівнянь з початковим рівнем.

Обидва досліджувані режими лікування не мали негативного впливу на перебіг ЦД. Наприкінці періоду спостереження було зареєстровано незначне підвищення рівня глюкози натщесерце. При цьому в пацієнтів, які отримували комбіноване лікування з фенофібратом, глікемія була на

Таблиця 6

Відносна частота досягнення комплексних ліпідних цілей (ЄТК, 2011) у різних групах лікування

Показник	Візит	Комбінована терапія (n=30)	Монотерапія (n=30)
ХС ЛПНЩ	3 міс	10,7 %	14,3 %
	12 міс	25,0 %	6,3 %
ХС неЛПВЩ	3 міс	32,1 %	19,0 %
	12 міс	37,5 %	18,8 %
ТГ	3 міс	53,6 %	33,3 %
	12 міс	54,1 %	31,3 %
Комплексна ліпідна мета лікування	3 міс	10,7 %	4,8 %
	12 міс	20,8 %	0

За всіма показниками різниця статистично не значуща ($p > 0,05$).

рівні близько 9,0 (7,4–11,9) ммоль/л через 3 міс і 9,9 (7,7–14,2) ммоль/л на останньому візиті через 12 міс лікування. Така ж тенденція спостерігалася і в контрольній групі: 9,8 (7,5–14,6) і 12,0 (9,2–13,5) ммоль/л. Незважаючи на більше зниження рівня глюкози при комбінованому лікуванні, статистично значущих відмінностей між групами не було. В обох групах лікування зафіксовано позитивні зрушення щодо нижчих рівнів HbA1c. У групі комбінованого лікування значення HbA1c коливалися між 7,62 (6,76–9,38) % та 8,27 (7,05–9,54) % через 3 та через 12 міс відповідно ($p > 0,05$ для обох порівнянь з початковим рівнем). У контрольній групі через 3 міс відзначено зниження рівня HbA1c до 7,54 (7,02–9,23) % ($p = 0,036$ порівняно з початковим показником), але з подальшим значним збільшенням до 8,29 (7,23–10,05) %. Статистично значущої різниці між групами не було.

Комбіноване лікування симвастатином та фенофібратом природним чином привело до значного зниження вмісту сечової кислоти до 238 (193–309) мкмоль/л (–32,2 %) всього за 3 міс терапії ($p < 0,0001$ порівняно з початковим рівнем), і цей рівень утримувався весь період дослідження і становив 253 (204–307) мкмоль/л (–27,9 %) ($p = 0,002$) під час останнього візиту. Таких позитивних змін не спостерігали в контрольній групі: 348 (283–453) мкмоль/л (–3,3 %) і 378 (289–457) мкмоль/л (+ 5 %) через 3 і 12 міс ($p > 0,05$).

Комбінована терапія зумовила помірне підвищення рівня креатиніну, логічно пов'язане з розрахунковими значеннями ШКФ. Внутрішньогрупова динаміка була статистично значущою порівняно з вихідними рівнями. У 3-місячний візит ці показники становили 96,5 (77,6–113,9) мкмоль/л; $p = 0,017$ і (70,4±25,9) мл/(хв · 1,73 м²); $p = 0,0006$ під час останнього візиту. У контрольній

групі статистично значущого зниження ШКФ не зафіксовано: 84,0 (67,8–109,0) і 92 (73,5–107,5) мкмоль/л через 3 та 12 міс лікування. Цим значенням відповідали рівні ШКФ (74,0±21,8) і (68,4±19,2) мл/(хв · 1,73 м²) відповідно. Не виявлено випадків необхідності замісної терапії у зв'язку з погіршенням функції нирок. Зниження рівня ШКФ більш ніж на 30 % (попередньо визначений компонент комбінованої вторинної кінцевої точки) було встановлено у 7 пацієнтів у групі комбінованого лікування та у 2 пацієнтів контрольної групи. Усі ці випадки не потребували відміни досліджуваного препарату або зміни схеми лікування. Один пацієнт у групі комбінованого лікування зазнав підвищення рівнів АЛТ/АСТ більш як утричі від верхньої межі норми. Ця побічна реакція була повністю усунута після зменшення дози симвастатину до 20 мг на добу. Серйозних побічних дій, пов'язаних із лікувальними схемами, що вивчалися, включаючи ті, що становлять комбіновані вторинні кінцеві точки, в нашому дослідженні не спостерігалось.

ОБГОВОРЕННЯ

У цьому відкритому рандомізованому дослідженні за участю 60 пацієнтів із ЦД 2-го типу, гіпертригліцеридемією та нещодавнім ГКС виявлено значні позитивні зміни концентрацій у плазмі ароА1, відношення ароВ/ароА1, зниження вмісту сечової кислоти, значне зниження рівнів ХС неЛПВЩ, ТГ, ЛП(а) у групі раннього комбінованого лікування з комбінованим призначенням симвастатину та фенофібрату на відміну від групи лікування тільки симвастатином. Виходячи із сучасних європейських рекомендацій [1], ці ліпід-

ні показники означені як ті, що мають додаткове клінічне значення, і їх корекція допомагає зниженню залишкового серцево-судинного ризику. Причому найбільше додав у доказовості саме рівень ЛП(а), якому приділяється увага і в європейських, і в американських рекомендаціях 2019 р. Комбінована терапія не була більш ефективною для зниження рівня ЗХС, рівнів ХС ЛПНЩ порівняно з лікуванням симвастатином. Деякі моменти сприяють клінічній значущості та важливості проведеного дослідження.

1. Ранній початок комбінованої терапії після ГКС є ефективним і безпечним протягом тривалого часу спостереження (1 рік) без серйозних побічних явищ.

2. Подібна комбінована терапія приводить до значно ефективнішої корекції атерогенної дисліпідемії, що дозволяє усунути залишковий серцево-судинний ризик у цій групі пацієнтів з ГКС з дуже високим додатковим ризиком.

3. Комбінована терапія має прямий позитивний вплив на всі рівні аполіпопротеїнів, включаючи ЛП(а), таким чином корегуючи цей важливий шлях прогресування атеросклеротичного захворювання.

4. Статинотерапія у пацієнтів із ЦД та атеросклерозом не приводить до постійних позитивних змін у метаболізмі аполіпопротеїну ЛП(а), а навіть спричиняє незначне збільшення його рівня, і це дуже важливо щодо частоти зростання повторних гострих інфарктів міокарда згідно з дослідженням INTERHEART [15]. Значення запропонованої дослідниками комбінованої терапії, але без оцінювання змін рівнів ЛП(а) також зафіксували К.К. Koh та співавтори [10], проте на тлі хронічного перебігу хвороб.

Мало відомо про терапевтичну значущість корекції рівнів ЛП(а) у комплексі позитивного впливу на процеси атеросклерозу та кальцифікації [7]. Але той факт, що комбінація симвастатину і

фенофібрату також має плейотропний протизапальний ефект, був доведений і результатами дослідження DIACOR [13] та окремо згадується в рекомендаціях ЄТК 2019 р. [1].

Результати нашого дослідження також підтвердили попередній висновок [5] щодо взаємозв'язку рівнів НbA1c і низького рівня ХС ЛПВЩ у пацієнтів із ЦД, а також значення ретельного супутнього лікування ЦД для досягнення та утримання комплексних ліпідних цілей, оскільки коливання рівня глюкози частково та самостійно призводять до уразливості атеросклеротичної бляшки [11]. Аналізуючи профіль безпеки запропонованої комбінованої терапії симвастатином та фенофібратом, ми можемо стверджувати, що він не поступається профілю безпеки терапії тільки симвастатином як щодо рівня креатиніну, так і для зниження ШКФ, про що раніше згадували експерти [9], і при її використанні не виникає необхідності відміни лікування. З другого боку, позитивний вплив комбінованої терапії веде до зниження вмісту сечової кислоти, як було чітко показано нашими даними.

ВИСНОВКИ

У пацієнтів з нещодавно перенесеним гострим коронарним синдромом, цукровим діабетом 2-го типу з атерогенною дисліпідемією ранній початок комбінованої терапії симвастатином з фенофібратом є так само безпечним, як і монотерапія симвастатином. Ця комбінована терапія набагато ефективніша щодо зниження рівня холестерину ліпопротеїнів невисокої щільності, тригліцеридів та вмісту ліпопротеїну (а), аполіпопротеїну В і щодо поліпшення відношення ароВ/ароА1 унаслідок відносно вищого і значного постійного підвищення рівня аполіпопротеїну А1 на відміну від монотерапії симвастатином.

ClinicalTrials.gov: NCT02015988.

Автори отримали дослідницький грант від Abbott Pharmaceutical NCT.gov:A14-284.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, написання статті – О.К., С.Р.; збір матеріалу – П.К., Т.П.; аналіз матеріалу – О.К., П.К.; статистичне опрацювання даних – С.Р.; формулювання висновків – О.К.

Література

1. Baigent C. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41.– P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
2. Bittner V., Bertollet M., Barraza R. Felix and the BARI 2D Study Group Comprehensive Cardiovascular Risk Factor Control Improves Survival The BARI 2D Trial // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 66.– P. 765–773.
3. Catapano A. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention &

- Rehabilitation (EACPR) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2999–3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272.
4. Chacón Piñero A., Nogales-Asensio J.M., Martínez-Carapeto A. et al. Current Management of Hyperlipidemia in Patients Discharged With a Diagnosis of Acute Coronary Syndrome // *Rev. Esp. Cardiol.*– 2016.– Vol. 69 (1).– P. 75–85.
 5. Cordero A., Moreno-Arribas J., Bertomeu-Gonzalez V. et al. Low levels of high-density lipoprotein cholesterol are independently associated with acute coronary heart disease in patients hospitalized for chest pain // *Rev. Esp. Cardiol.*– 2012.– Vol. 65 (4).– P. 319–325.
 6. Ferrari R. et al. Current practice in identifying and treating cardiovascular risk, with a focus on residual risk associated with atherogenic dyslipidaemia // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 18 (Suppl. C). C2–C12. The Heart of the Matter. doi: 10.1093/eurheartj/suw009.
 7. Gencer B., Kronenberg F., Stroes E.S., Mach F. Lipoprotein(a): therevenant // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38.– P. 1553–1560. doi:10.1093/eurheartj/ehx033.
 8. Grundy S.M., Arai H., Barter P. et al. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary // *Atherosclerosis.*– 2014.– Vol. 232.– P. 410–413.
 9. Joshi P.H., Martin S.S., Blumenthal R.S. The remnants of residual risk // *JACC.*– 2015.– Vol. 65, N 21.– P. 2276–2278.
 10. Koh K.K., Quon M.J., Han S.H. et al. Additive beneficial effects of fenofibrate combined with atorvastatin in the treatment of combined hyperlipidemia // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 45.– P. 1649–1653.
 11. Kuroda M., Shinke T., Sakaguchi K. et al. Effect of daily glucose fluctuation on coronary plaque vulnerability in patients pre-treated with lipid-lowering therapy a prospective observational study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 8.– P. 800–811.
 12. Miller M., Cannon C.P., Murphy S.A. et al. Impact of triglyceride levels beyond low-density lipoprotein cholesterol after acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2008.– Vol. 51.– P. 724–730.
 13. Muhlestein J.B., Heidi T. May, Jensen J.R. et al. The reduction of inflammatory biomarkers by statin, fibrate, and combination therapy among diabetic patients with mixed dyslipidemia The DIACOR (Diabetes and Combined Lipid Therapy Regimen) Study // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 396–401.
 14. Schwartz G.G., Abt M., Bao W. et al. PHDFasting triglycerides predict recurrent ischemic events in patients with acute coronary syndrome treated with statins // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2015.– Vol. 65.– P. 2267–2275.
 15. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., on behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // *Lancet.*– 2004.– Vol. 364.– P. 937–952.
 16. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 00.– P. 1–66. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.

Эффективность и переносимость ранней комбинированной липидоснижающей терапии симвастатином и фенофибратом по сравнению с симвастатином у пациентов с острым коронарным синдромом в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа и гипертриглицеридемией

Е.А. Коваль, С.В. Романенко, П.А. Каплан, Т.В. Пугач

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», Днепр

Цель работы – оценить эффективность и безопасность ранней комбинированной липидоснижающей терапии симвастатином и фенофибратом по сравнению с симвастатином у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа и гипертриглицеридемией (ГТГ), которые переносят острый коронарный синдром (ОКС).

Материалы и методы. Пациенты (n=60) с СД 2-го типа и ГТГ были рандомизированы в течение 5–21 дня от начала любой формы ОКС к лечению комбинацией симвастатина 40 мг и фенофибрата 145 мг ежедневно, или только симвастатина 40 мг ежедневно в течение 12 мес. Через 3 и 12 мес после рандомизации оценивали динамику уровней общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП), высокой (ХС ЛПВП) и невысокой (ХС неЛПВП) плотности, триглицеридов (ТГ), долю пациентов, у которых были достигнуты и удерживались целевые уровни липидов в соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2011 г., изменения уровней аполипопротеинов А1, В (apoA1 и apoB), липопротеина (a) – ЛП(a), отношения apoB/apoA1. Исследовались уровни гликозилированного гемоглобина, мочевой кислоты и общие параметры безопасности лечения (АЛТ/АСТ, креатинин, скорость клубочковой фильтрации).

Результаты и обсуждение. В течение исследования не было статистически значимых различий между группами по изменению ОХС и ХС ЛПНП (p>0,05). Отмечено статистически значимое стойкое снижение ХС неЛПВП до 2,88 (2,41–3,38) ммоль/л при комбинированной терапии (p=0,042) по сравнению с очевидной тенденцией его увеличения до 3,46 (2,8–4,44) ммоль/л в группе приема только статинов через 12 мес лечения со статистически значимыми межгрупповыми различиями (p=0,047). Наблюдалась постоянная значительная степень снижения ТГ в группе комбинированного лечения, как через 3 мес (p=0,037), так и через 12 мес (p=0,007) со значительным различием между группами: соответственно p=0,035 и p=0,03. При комбинированной терапии повысился уровень apoA1 до 1,45 (1,29–1,62) г/л (p<0,00001 по сравнению с исходным), снизились уровень apoB до 0,87 (0,71–0,97) г/л (p>0,05) и

отношение apoB/apoA1 до 0,57 (0,51–0,74) ($p=0,0005$ по сравнению с исходным). В группе монотерапии статинами был отмечен исходный более высокий уровень apoA1, который через 3 мес лечения заметно снизился до 1,32 (1,18–1,43) г/л ($p=0,02$ по сравнению с исходными данными), повышение уровня apoB до 0,97 (0,77–1,14) г/л вместе с ростом отношения apoB/apoA1, достигшим 0,74 (0,56–0,87) с межгрупповым отличием отношения apoB/apoA1 ($p=0,047$) в конце исследования. В группе комбинированной терапии уровень ЛП(a) по сравнению с начальным уменьшался на протяжении всего исследования: через 3 мес ($p=0,0004$) и через 12 мес ($p=0,0005$), в отличие от небольшого роста этого показателя в группе монотерапии ($p>0,05$). Комбинированное лечение с фенофибратом привело к значительному снижению уровня мочевой кислоты через 3 мес лечения ($p<0,0001$ от исходного уровня), и этот уровень удерживался весь период исследования ($p=0,002$) без каких-либо изменений в контрольной группе. Комбинированная терапия была связана с небольшим, но значимым ($p=0,0006$) снижением функции почек во время исследования, чего не наблюдалось в группе статинотерапии, но без прекращения лечения и потребности в нефрозаместительной терапии.

Выводы. Комбинированная терапия симвастатином и фенофибратом у пациентов с СД 2-го типа и ГТГ, инициированная в ранние сроки после ОКС, в течение одного года является безопасной и эффективной в коррекции атерогенной дислипидемии, нормализует метаболизм аполипопротеинов и снижает уровень ЛП(a) и мочевой кислоты в отличие от монотерапии симвастатином.

Ключевые слова: атерогенная дислипидемия, острый коронарный синдром, сахарный диабет, терапия, фенофибрат, симвастатин.

Effectiveness and tolerability of early initiation of combined lipid-lowering therapy included simvastatin and fenofibrate vs simvastatin alone in patients with acute coronary syndrome and type 2 diabetes mellitus with hypertriglyceridemia

O.A. Koval, S.V. Romanenko, P.O. Kaplan, T.V. Pugach

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine, Dnipro, Ukraine

The aim – to determine the effect of early statin-fibrate combination therapy on correction of atherogenic dyslipidemia and apoprotein metabolism in acute coronary syndrome (ACS) patients with type 2 diabetes mellitus.

Materials and methods. Patients ($n=60$) with T2DM, hypertriglyceridemia (HTG), were randomly assigned in 5–21 days of onset of any form of ACS to receive a combination of simvastatin 40 mg and fenofibrate 145 mg daily or simvastatin 40 mg daily during 12 months. At 3 and 12 months after randomization, we measured levels of absolute and percent changes in the total cholesterol (TC), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), non high density lipoprotein cholesterol (Non-HDL-C), TG levels, percentage of patients achieving and retaining complex lipid goals according to ESC 2011 guideline, absolute and percent changes in apoproteins A1 and B (apoA1 and apoB) levels, apoB/apoA1 ratio and lipoprotein (a) (Lp(a)), HbA1c, uric acid and common safety measurements (ALT/AST, creatinine levels, eGFR).

Results and discussion. Nonsignificant TC levels decrease all over the study without intergroup difference ($p>0,05$) was seen with the same results as for LDL-C levels in both groups. Constant decrease of Non-HDL-C to 2.88 (2.41–3.38) mmol/L with combined treatment ($p=0,042$ with index level) vs evident tendency to its increase 3.46 (2.87–4.44) mmol/L in the only statin group in 12 months was registered with intergroup difference ($p=0,047$). The constant greater extent of TG lowering in combined treatment was seen both at 3 months ($p=0,037$), and at 12 months ($p=0,007$) with significant intergroup changes: $p=0,035$ and $p=0,03$ respectively. Combination therapy has increased apoA1 to 1.45 (1.29–1.62) g/L ($p<0,00001$ with initial), decrease apoB level to 0.87 (0.71–0.97) g/L ($p>0,05$) and apoB/apoA1 relation to 0.57 (0.51–0.74) ($p=0,0005$ compared to initial). In statin group initial moderate increase of apoA1 in 3 months changed by its prominent decrease to 1.32 (1.18–1.43) g/L ($p=0,02$ with initial data), apoB increase to 0.97 (0.77–1.14) g/L along with apoB/apoA1 relation 0.74 (0.56–0.87) with intergroup difference apoB/apoA1 relation ($p=0,047$) at the study end. Combined therapy provided significant decrease of Lp(a) content compared to initial level all over the study: in 3 months ($p=0,0004$) and in 12 months ($p=0,0005$) unlike slight elevation during the study in simvastatin group ($p>0,05$). The combined therapy treatment with fenofibrate had led to highly significant decrease of uric acid levels just in 3 months of treatment ($p<0,0001$ from baseline) and this level withheld all the study period ($p=0,002$) without any changes in the control group. Combined therapy was associated with slight but significant ($p=0,0006$) decline of renal function during the study, not seen in the statin group without treatment withdrawal and requirements of replacement therapy.

Conclusion. The combined therapy with simvastatin and fenofibrate in patients with type 2 diabetes mellitus and HTG initiated early after ACS for one year period is safe, effectively corrects atherogenic dyslipidemia, normalizes apolipoprotein metabolism and decreases Lp(a), uric acid levels unlike simvastatin therapy alone.

Key words: atherogenic dyslipidemia, acute coronary syndrome, diabetes mellitus, treatment, phenofibrate, simvastatin.

УДК 616.127-002+616.132.2-005.6
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.2.4656>

Тромбоз коронарных артерий у пациента с миокардитом

А.Н. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.И. Иркин, А.А. Степура,
М.Ю. Соколов, Е.Б. Ершова, С.П. Кушнир

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

В статье представлен случай развития острого тромбоза двух коронарных артерий у пациента в возрасте 35 лет без атеросклеротического поражения сосудов сердца по данным оптической когерентной томографии. Острый инфаркт миокарда у пациента развился на фоне предшествующего диффузного миокардита, очаги которого различной давности были выявлены при проведении магнитно-резонансной томографии. Курение и хроническая интоксикация за счет контакта с лакокрасочными материалами и регулярного приема алкоголя были единственными факторами риска миокардита и коронарного тромбоза, которые нам удалось обнаружить у данного пациента.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, тромбоз коронарной артерии, миокардит, магнитно-резонансная томография, оптическая когерентная томография.

В большинстве случаев в основе острого коронарного синдрома (ОКС) лежит развитие и прогрессирование коронарного атеросклероза с последующим повреждением атеросклеротической бляшки и тромбообразованием. В то же время у молодых пациентов с ОКС с элевацией сегмента ST заключительный диагноз инфаркта миокарда (ИМ) устанавливается только в 80 % случаев. У 20 % пациентов с ИМ в возрасте до 45 лет не выявляют гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий при проведении коронароангиографии [1]. Таким образом, молодые пациенты с ОКС очень неоднородны по своему составу и зачастую требуют проведения целого ряда дополнительных исследований для подтверждения окончательного диагноза. Именно такой случай развития коронарного тромбоза на фоне хронического диффузного миокардита (диагностированного ретроспективно) описан в данной работе.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент А., 35 лет, строитель, доставлен каретой скорой помощи по переводу из стационара по месту жительства с жалобами на интенсивные боли в грудной клетке, слабость, чувство нехватки воздуха через 4 часа от развития заболевания. Боли в грудной клетке развились впервые в жизни. Сахарный диабет и артериальная гипертензия ранее не диагностировались, уровень холестерина не знает. В семейном анамнезе у ближайших родственников не отмечено случаев раннего развития атеросклероза, а также случаев острого ИМ или инсульта. Пациент курит более одной пачки сигарет в день, регулярно употребляет алкоголь, в процессе профессиональной деятельности контактирует с лакокрасочными материалами.

На догоспитальном этапе снята электрокардиограмма (ЭКГ), поставлен диагноз ОКС с элевацией сегмента ST в области задней и боковой сте-

Лутай Ярослав Михайлович, к. мед. н., старш. науч. співр.
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5.
E-mail: ylutay@i.ua

Стаття надійшла до редакції 17 лютого 2020 р.

нок левого желудочка (ЛЖ), и пациент был доставлен в наш центр для проведения реперфузионной терапии. Первая ЭКГ пациента (на этапе кареты скорой медицинской помощи) представлена на рис. 1.

Уровень систолического артериального давления (АД) на этапах догоспитальной помощи находился в пределах 90–100 мм рт. ст., диастолического – 60–65 мм рт. ст. На ЭКГ отмечалась атриовентрикулярная (АВ) блокада 2-й (периодически 3-й) степени с замедлением частоты сокращений сердца (ЧСС) до 45–48 в 1 мин. При этом сатурация кислорода при дыхании воздухом (SpO_2) по данным пульсоксиметрии снижалась до 86–88 %. До поступления в стационар пациент получил тикагрелор в дозе 180 мг, ацетилсалициловую кислоту в дозе 300 мг перорально, эноксапарин в дозе 80 мг подкожно. Для купирования болевого синдрома вводили морфин, использовали внутривенное введение нитропрепаратов. После развития АВ-блокады для стабилизации гемодинамики применяли атропин, дофамин и дексаметазон. Проводили оксигенотерапию.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов четко прописана логистика оказания первой помощи пациентам с ИМ с элевацией сегмента ST [9]. За точку отсчета – «нулевое» время – выбрано время первого медицинского контакта (ПМК). Именно с этого момента включается секундомер медицинского этапа оказания помощи, а соблюдение рекомендуемых временных интервалов характеризует качество оказания медицинских услуг. Под ПМК следует понимать момент, когда пациента впервые осмотрел врач, парамедик, медсестра или другой обученный персонал, который может снять и интерпретировать ЭКГ и оказать неотложную помощь (например

дефибрилляция). ПМК может произойти как догоспитально, так и по приезду пациента в больницу (например, в приемном покое). В соответствии с рекомендациями ЭКГ у пациента с болью в грудной клетке должна быть записана и проанализирована в течение первых 10 мин от ПМК. В дальнейшем пациент с уже подтвержденным диагнозом ОКС с элевацией сегмента ST должен быть направлен в реперфузионный центр для проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ). При этом время от постановки диагноза до открытия коронарной артерии не должно превышать 60 мин, если пациент сразу обратился в реперфузионный центр, или 90 мин, если ПМК был вне реперфузионного центра (большинство пациентов). Максимальное время между постановкой диагноза ИМ с элевацией сегмента ST и первичным ЧКВ не должно превышать 120 мин. Если это условие не может быть выполнено, независимо от причин следует немедленно (в пределах 10 мин от постановки диагноза) начать фибринолитическую терапию (при отсутствии противопоказаний).

В нашем случае использование дополнительного звена (районная больница) в цепи оказания догоспитальной помощи данному пациенту не позволило соблюсти необходимые временные интервалы по доставке, и госпитализация в реперфузионный центр была проведена только через 2 ч и 28 мин (148 мин) после регистрации первой ЭКГ. При этом тромболитическая терапия на догоспитальном этапе пациенту не проводилась. Несмотря на существенную задержку времени на этапах госпитализации состояние пациента при поступлении было гемодинамически стабильным. Сохранялись жалобы на боли загрудинного характера, выраженную слабость. Уровень АД – 125/80 мм рт. ст. (без введения прессорных ами-

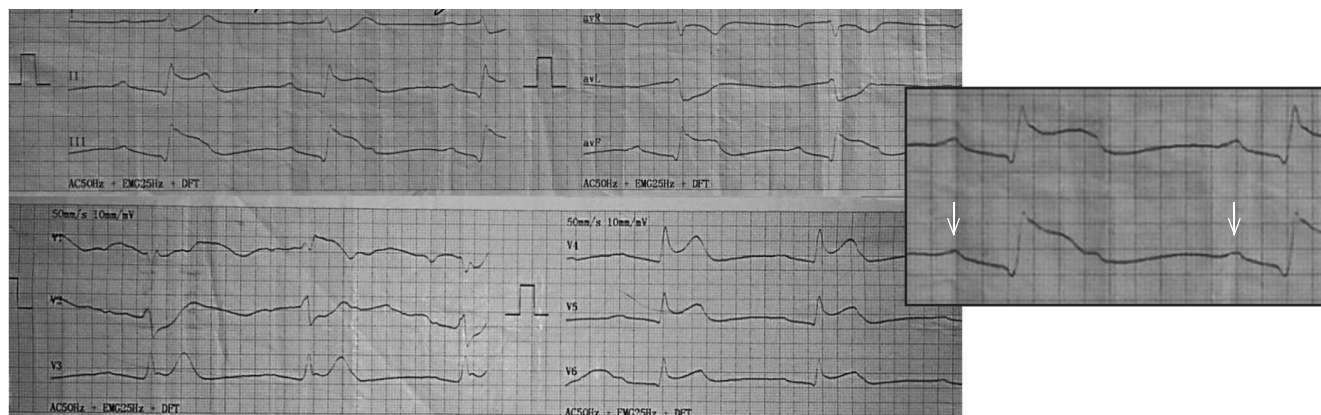


Рис. 1. Электрокардиограмма пациента догоспитально. Ритм синусовый, ЧСС – 46 в 1 мин. АВ-блокада 2-й степени Мобитц 2. Элевация сегмента ST до 5–7 мм в отведениях II, III, aVF, от 3 до 5 мм – в V3–V6, дискордантная депрессия сегмента ST до 5 мм в отведениях I, aVL, V2. Стрелками указаны зубцы R.

нов); ЧСС – 105 в 1 мин; SpO₂ (без ингаляции кислорода) – 98 %. Дополнительных тонов и шумов при аускультации сердца не было. В легких влажные хрипы не выслушивались (острая левожелудочковая недостаточность Killip I). ЭКГ на момент поступления представлена на *рис. 2*.

Установлен предварительный диагноз ОКС со стойкой элевацией сегмента ST, пациент помещен под мониторинговое наблюдение. В соответствии с рекомендациями оксигенотерапия при ОКС должна проводиться только в случае значимой гипоксемии (SaO₂ < 90 %, PaO₂ < 60 мм рт. ст.). Данные нескольких исследований свидетельствуют о том, что гипероксия может оказывать дополнительное повреждающее действие на миокард у пациентов с неосложненным ИМ [3, 8, 11]. Поэтому рутинное назначение кислорода больным с ОКС и сатурацией SaO₂ ≥ 90 % по данным пульсоксиметрии не рекомендовано. Таким образом, оксигенотерапия в стационаре не проводилась.

Уже на догоспитальном этапе пациенту была назначена двойная антитромбоцитарная терапия – даны нагрузочные дозы тикагрелора (180 мг) и ацетилсалициловой кислоты (300 мг). Именно тикагрелор или прасургрель в дополнение к ацетилсалициловой кислоте рассматриваются в настоящее время как препараты выбора у пациентов с ИМ с элевацией сегмента ST, которым планируется проведение ЧКВ [4, 6, 9, 14]. В соответствии с рекомендациями антикоагулянтная терапия показана всем пациентам во время проведения первичного ЧКВ, причем приоритетным является использование нефракционированного гепарина

(класс I, уровень C), эноксапарина (класс IIa, уровень A) или бивалирудина (класс IIa, уровень A) [9]. Нашему пациенту не назначались антикоагулянты при поступлении в отделение неотложной кардиологии, так как он получил эноксапарин догоспитально.

При поступлении в стационар пациент также получил пантопрозол в дозе 40 мг для профилактики желудочно-кишечных кровотечений на фоне тройной антитромботической терапии и аторвастатин в дозе 80 мг. Назначение статинов в ранние сроки ОКС рекомендовано, полагаясь на быструю реализацию их плеiotропных эффектов [2] (анти-тромбоцитарный, противовоспалительный, нормализация функции эндотелия и др.), а также основываясь на данных по предупреждению контраст-индуцированной нефропатии на фоне их приема [9]. Данные наших исследований подтверждают целесообразность такого подхода и свидетельствуют о лучшем восстановлении микроциркуляции после первичного ЧКВ и предупреждении развития синдрома no-reflow на фоне раннего назначения статинов в высоких дозах [10].

Пациент поступил в отделение неотложной кардиологии, минуя приемный покой. Задачей отделений неотложной кардиологии перед проведением первичного ЧКВ является подтверждение диагноза ОКС, а также более четкое уточнение сроков от начала заболевания; исключение других угрожающих жизни состояний (тромбоэмболия легочной артерии, расслаивающая аневризма аорты, острая сердечная недостаточность и др.), которые могут сопровождаться болями в грудной

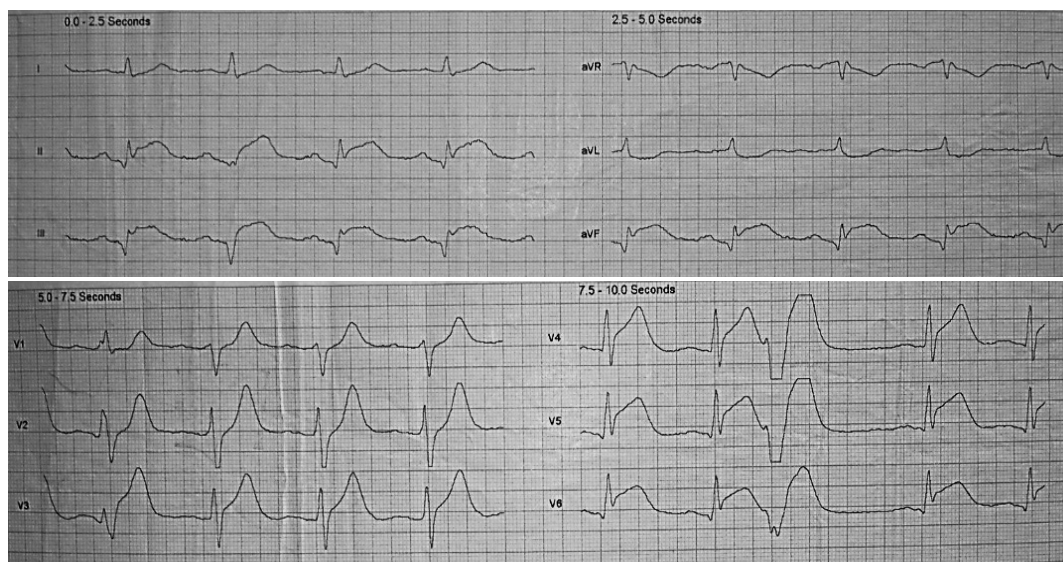


Рис. 2. Электрокардиограмма пациента при поступлении. Ритм синусовый. ЧСС – 110 в 1 мин. Желудочковая экстрасистолическая аритмия. Элевация сегмента ST до 5 мм в отведениях II, III, aVF, V3–V6, дискордантная депрессия сегмента ST до 1–2 мм в отведениях I, aVL, V2. Формирование патологического зубца Q в отведениях II, III, aVF.

клетке; стабилизация параметров центральной гемодинамики (по возможности), а также оценка и коррекция терапии, проведенной на догоспитальном этапе.

Мы не являемся сторонниками положения рекомендаций Европейского общества кардиологов относительно того, что пациенты с ОКС с элевацией сегмента ST должны напрямую поступать в катетеризационную лабораторию, однако, безусловно, согласны, что задержка времени на этом этапе должна быть минимальной. Большое значение в решении поставленных задач на данном этапе имеет эхокардиография. Этот метод обследования должен проводиться дежурным персоналом, желательно, в месте первичного осмотра пациента. Зачастую достаточно проведения фокусного эхокардиографического исследования, нацеленного на выяснение причин неотложного состояния с качественной оценкой сократимости, что занимает в среднем до 2–4 мин. В данном случае уже при поступлении пациента была выявлена существенная дилатация полости и снижение сократительной способности ЛЖ, которые не могли развиваться в течение нескольких часов от

начала симптоматики заболевания. Эти данные свидетельствовали о наличии у пациента предшествующей (до развития ОКС) патологии сердца, которая в свою очередь не имела активной клинической симптоматики. Об этом же свидетельствовало отсутствие клинических признаков острой левожелудочковой недостаточности на фоне существенного снижения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ). Обращала на себя внимание умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ и повышение интенсивности сигнала (гиперэхогенность) межжелудочковой перегородки. Результаты эхокардиографии при поступлении представлены на *рис. 3*: конечнодиастолический объем – 219,2 мл, конечнодиастолический размер – 6,43 см, ФВЛЖ – 33,4 %, размер левого предсердия – 4,1 см, толщина межжелудочковой перегородки – 1,2 см, толщина задней стенки – 1,2 см, E/e' – 6,7. Акинезия верхушки, межжелудочковой перегородки, задней стенки, апикальных отделов боковой и передней стенок ЛЖ. Межжелудочковая перегородка утолщена, содержит гиперэхогенные включения. Митральная регургитация 2+. Трикуспидальная регургитация 2+, градиент давле-

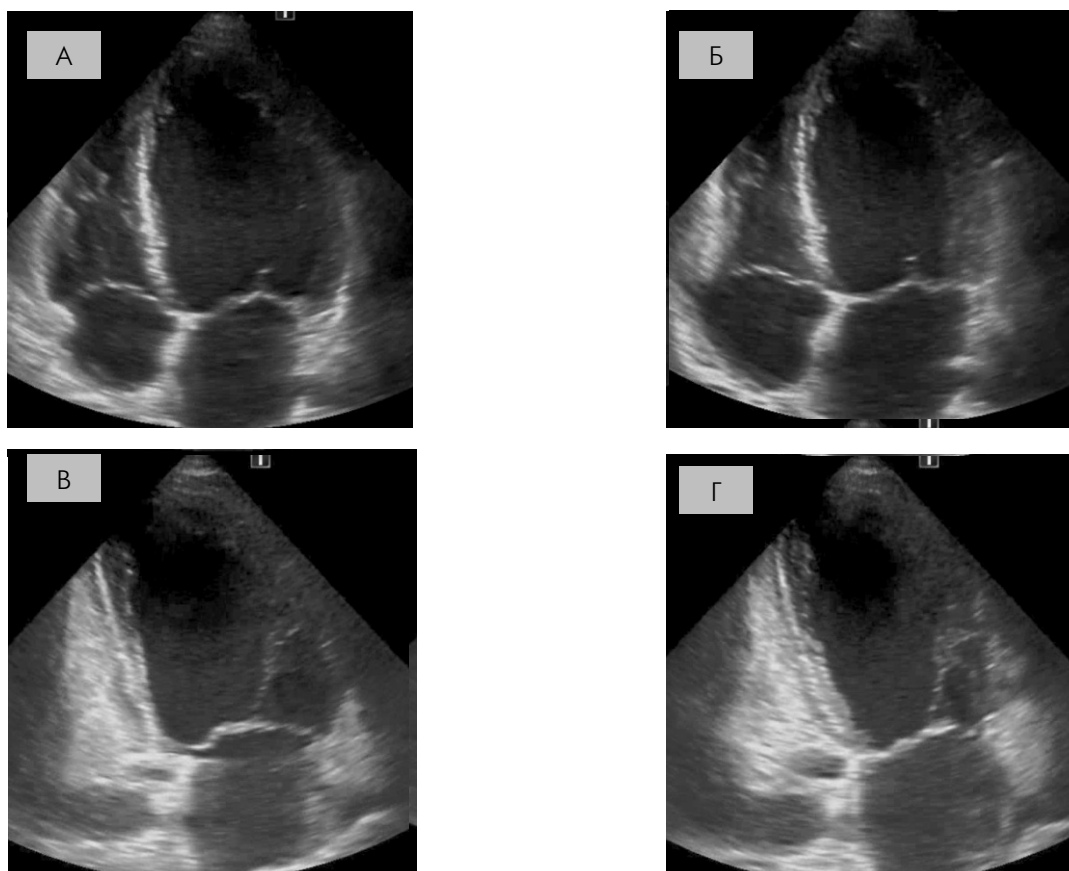


Рис. 3. Эхокардиограмма пациента при поступлении: А – апикальная четырехкамерная позиция в диастолу; Б – апикальная четырехкамерная позиция в систолу; В – апикальная двухкамерная позиция в диастолу; Г – апикальная двухкамерная позиция в систолу.

ния обратного тока – 35 мм рт. ст. Жидкость в полости перикарда не определяется.

Задержка времени на этапе отделения неотложной кардиологии составила 16 мин, после чего пациент был направлен в катетеризационную лабораторию. При проведении коронаровентрикулографии (рис. 4) выявлен тромбоз передней межжелудочковой ветви (ПМЖВ) левой (ЛКА) и правой (ПКА) коронарных артерий в проксимальных сегментах. Обе артерии были частично проходима, при этом хвостовая часть тромба как в ЛКА, так и в ПКА распространялась до их дистальных отделов. На ангиограмме отсутствовали четкие признаки атеросклеротического поражения, что свидетельствовало о необходимости поиска альтернативных механизмов тромбообразования. Второй по частоте причиной коронарного тромбоза является спонтанная диссекция коронарной артерии (СДКА), которая чаще встречается именно у пациентов молодого возраста без четких признаков атеросклероза и привычных факторов риска. Однако СДКА существенно чаще наблюдается у женщин [12]. Раннее выявление СДКА является очень важным с практической точки зрения, так как подходы к ведению этих пациентов имеют ряд существенных отличий. По данным клиники Mayo, пациенты со СДКА имеют значительно бóльшую частоту осложнений при проведении ЧКВ, даже в случае исходно сохраненного коронарного кровотока. Из 189 пациентов с СДКА и нормальным или почти нормальным коронарным кровотоком при ангиографии процедура ЧКВ была неуспешной практически в половине случаев, а у 13 % пациентов впоследствии потребовалась экстренная операция по шунтированию коронарной артерии. Поэтому в большинстве случаев при открытой коронарной артерии этих пациентов специалисты клиники рекомендуют вести медикамен-

тно [13]. Существует и альтернативная точка зрения, поддерживающая urgentную реваскуляризацию миокарда у таких пациентов [7]. В то же время четкие признаки СДКА в виде эндотелиального лоскута или образования ложного канала в коронарной артерии у нашего пациента отсутствовали. В литературе описаны случаи спазма коронарной артерии, связанного с острой алкогольной интоксикацией, который на фоне протромботического состояния и повреждения эндотелия, связанных с курением сигарет, приводил к развитию коронарного тромбоза и последующего острого ИМ [15]. Подобные тромбозы описаны также на фоне проведения химиотерапии и других интоксикаций [5]. В нашем случае развитию ОКС предшествовала острая алкогольная интоксикация, а также работа с лакокрасочными материалами в закрытом помещении, а из анамнеза известно, что пациент курит более 1 пачки сигарет в день в течение длительного времени. Данные эхокардиографии при поступлении свидетельствовали в пользу предшествующего заболевания миокарда, которое могло иметь воспалительную природу и способствовать нарушению функции эндотелия и развитию вазоспазма. На основании данных коронаровентрикулографии с учетом изложенных выше рассуждений, было принято решение о проведении urgentной реваскуляризации миокарда.

Так как на ЭКГ были преимущественно изменения в области задней стенки ЛЖ, вначале была проведена попытка реканализации ПКА. После введения проволоки в ПКА было отмечено образование дополнительного тромба на конце катетера (рис. 5А), который развился несмотря на активную гепаринизацию (эноксапарин в дозе 80 мг догоспитально и нефракционированный гепарин в дозе 10 000 Ед внутриаартериально) и принятую на догоспитальном этапе антитромбоцитарную тера-

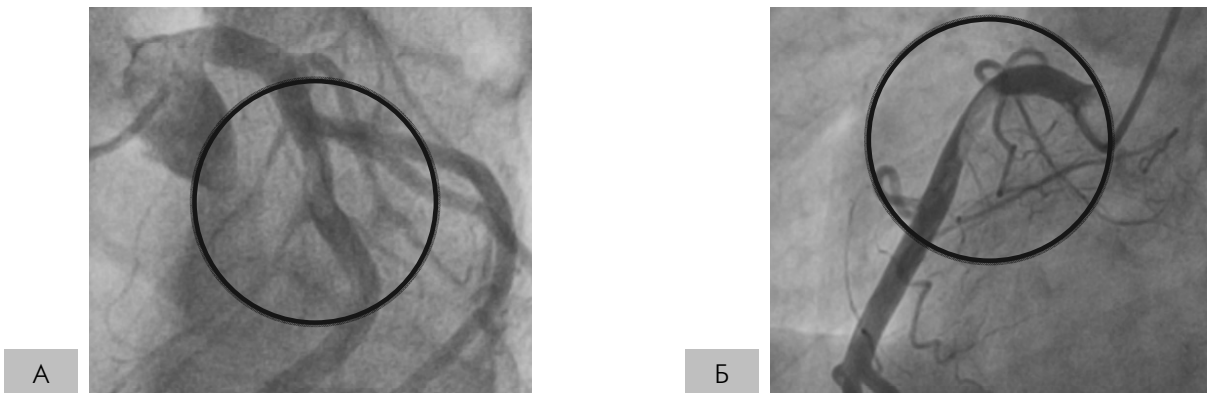


Рис. 4. Данные коронаровентрикулографии: А – левая коронарная артерия – тромб (дефект наполнения) в проксимальном сегменте передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии – хвост тромба распространяется до дистальных отделов; Б – правая коронарная артерия – тромбоз проксимального сегмента.

пию (ацетилсалициловая кислота и тикагрелор). Это свидетельствовало о выраженной свертывающей готовности у пациента. В дальнейшем была отмечена тромботическая окклюзия коронарной артерии (рис. 5Б). К терапии был присоединен блокатор гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов эптифибатид (внутрикоронарное болюсное введение и последующая внутривенная инфузия). Реканализация ПКА стала возможной только после многократных тромбосакций и баллонных ангиопластик на фоне продолжающейся инфузии блокаторов гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Промежуточные этапы и конечный результат процедуры представлены на рис. 5А–Д. Те же этапы были проведены и при реканализации ПМЖВ ЛКА. Конечный результат процедуры представлен на рис. 5Е.

После реваскуляризации пациент в гемодинамически стабильном состоянии был возвращен в отделение неотложной кардиологии для дальнейшего лечения. Пациент помещен под мониторинговое наблюдение. Признаки острой левожелудочковой недостаточности на уровне Killip II (единичные влажные хрипы в нижних отделах легких), SpO₂ – 96 %. Больному продолжен прием

двойной антитромбоцитарной терапии (тикагрелор и ацетилсалициловая кислота), эноксапарина (лечебные дозы – в связи с высоким тромботическим риском и отсутствием стентирования), пантопразола, аторвастатина, назначены тестирующие дозы β-адреноблокаторов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, эплеренон. Результаты лабораторных анализов крови при поступлении в стационар приведены в таблице. Обращает на себя внимание, что при относительно раннем поступлении в стационар (около 4 ч от развития болевого синдрома) уровень креатинфосфокиназы (КФК) и МВ-фракции КФК при поступлении в стационар был более чем в 5 раз выше верхней границы нормы. Это, вероятно, обусловлено остаточной проходимость коронарных артерий и большой зоной ишемии (некроза) миокарда. У пациента не было признаков дислипидемии, уровень глюкозы был повышен только исходно и в последующем нормализовался. Динамика уровня КФК и общего количества лейкоцитов в течение госпитального периода представлены на рис. 6.

На фоне проводимой терапии боли ангинозного характера не рецидивировали, жалоб не было.

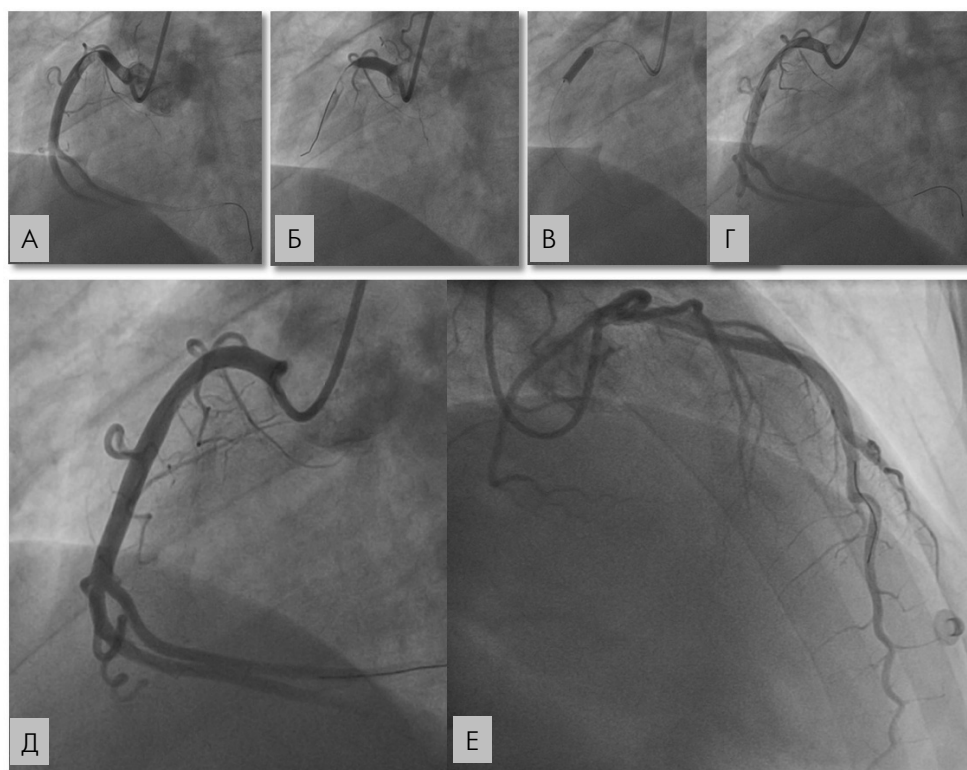


Рис. 5. Этапы реваскуляризации: А – тромбообразование на конце катетера при попытке катетеризации ПКА; Б – тромботическая окклюзия ПКА при прохождении проволоки; В – баллонная ангиопластика ПКА; Г – предварительный этап реканализации после серии баллонных ангиопластик и тромбосакций; Д – окончательный результат по реканализации ПКА; Е – окончательный результат по реканализации ПМЖВ ЛКА.

Таблиця

Результаты лабораторных анализов крови пациента А. при поступлении

Показатель	Целевой уровень	При госпитализации
Креатинин, мкмоль/л	62–133	108
Скорость клубочковой фильтрации, мл/(мин · 1,73 м ²)	> 90	95
КФК, Ед/л	< 180	951
МВ-фракция КФК, Ед/л	< 24	120
Глюкоза, ммоль/л	3,9–6,1	9,7
Общий холестерин, ммоль/л	3,6–5,2	5,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	< 3,0	3,1
Триглицериды, ммоль/л	< 1,7	0,46
Гемоглобин, г/л	120–140	150
Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	4,3–10,8	17,2
Тромбоциты, · 10 ⁹ /л	150–400	213

ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности.

На вторые сутки течение заболевания осложнилось развитием пароксизма фибрилляции предсердий, который был купирован внутривенным введением амиодарона. Еще несколько кратковременных пароксизмов были зафиксированы при мониторинге наблюдения за пациентом. В связи с этим (оценка по CHA₂DS₂-VASc 2 балла – сосудистая патология и сердечная недостаточность) пациенту была рекомендована длительная антикоагулянтная терапия. Однако, учитывая высокий тромботический риск, до 7-х суток была продолжена тройная антитромботическая терапия включавшая тикагрелор, ацетилсалициловую кислоту и эноксапарин в лечебных дозах (1 мг/кг каждые 12 ч). С 8-х суток пациент был переведен на прием клопидогреля (начиная с нагрузочной дозы 600 мг через 24 ч после последней таблетки тикагрелора и затем 75 мг один раз в сутки) и ривароксабана 15 мг в сутки (начат через 12 ч после последней

инъекции эноксапарина), при этом ацетилсалициловая кислота была отменена.

После стабилизации состояния проводился дальнейший поиск возможных причин исходной дилатации ЛЖ. В качестве наиболее вероятной причины таких изменений рассматривался перенесенный ранее миокардит на фоне хронической интоксикации. Поэтому на следующем этапе диагностического поиска пациенту была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца с контрастированием для выявления выраженности, характера, локализации и давности поврежденного миокарда (рис. 7).

По данным МРТ сердца на 3-и сутки после госпитализации выявлено сочетанное поражение миокарда: диффузный миокардит с участками воспалительной инфильтрации и сегментарным некрозом и постишемический некроз в бассейне ПКА с участками микроваскулярной обструкции.

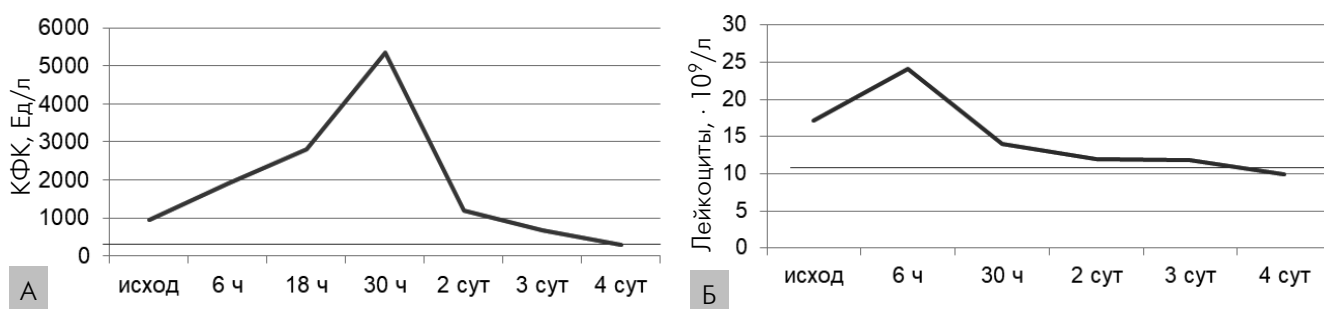


Рис. 6. Динамика уровня креатинфосфокиназы (А) и общего количества лейкоцитов (Б) в течение госпитального периода.

О наличии миокардита свидетельствовал характер распределения контрастного вещества, накопление которого проходило не только по ишемическому типу от эндокарда к эпикарду, но и выявлялись очаги интрамиокардиальной и субэпикардиальной локализации. Расположение этих очагов также не соответствовало только бассейнам кровоснабжения ПКА и ПМЖВ ЛКА, тромбоз которых был обнаружен при ангиографии. Микроваскулярная обструкция в участках воспалительной инфильтрации отсутствовала. Была подтверждена выраженная систолическая дисфункция и дилатация ЛЖ. Конечнодиастолический объем ЛЖ по данным МРТ сердца составил 212 мл, ФВЛЖ – 24,7 %. Таким образом, по данным МРТ сердца у пациента были обнаружены признаки предшествующего развитию ОКС хронического миокардита (возможно токсического), который привел к дилатации и частично дисфункции ЛЖ, отмеченным при первом эхокардиографическом исследовании.

Однако в чем причина коронарного тромбоза? С целью ответа на этот вопрос пациенту на 9-е сутки от момента поступления в стационар проведена повторная ангиография с использованием оптической когерентной томографии (рис. 8).

По данным исследования, у пациента не выявлено даже начальных признаков коронарного атеросклероза (в том числе эксцентрических атеросклеротических бляшек) на всем протяжении сосуда. Не отмечалось признаков, характерных для спонтанной диссекции коронарной артерии в

виде отслойки эндотелия, образования ложного канала или внутрисосудистой гематомы. Отсутствовали также признаки (инфильтрация, гранулемы), характерные для воспалительного поражения, на доступных для обследования участках ПКА. При более тщательном анализе полученных результатов отмечены участки диссекции эндотелия в месте предшествующего тромбообразования, что, однако, могло быть следствием проведенного коронарного вмешательства (серия коронарных ангиопластик).

Параллельно с проведением инструментальных исследований сердца и коронарных сосудов, выполнялся лабораторный поиск возможных причин коронарного тромбоза. Иммунологические маркеры аутоиммунных заболеваний (Ro/SS-A52, La/SS-B, CENP-B, Scl-70, dsDNA, Jo-1, MPO, PR3, AMA m2, LC1, LKM1, PM/Scl 100, SRP 54, SP 100, gp 210, Ku, Sm, U1-snRNP), которые могли бы стать причиной миокардита и коронарного васкулита, у пациента не выявлены. По данным генетического тестирования, у пациента не были подтверждены ряд наиболее частых мутаций генов, ответственных за синтез белков, участвующих в процессах тромбообразования (фактор 2 протромбин 20210 G > A, фактор 5 Leiden 1691 G > A, фактор 5 R2 4070 A > G, фактор 5 5279 A > G, MTHFR 677 C > T, MTHFR 1298 A > C). Однако, к сожалению, проведение других тестов, выявляющих наличие тромбофилии (дефицит антитромбина 3, протеина C, протеина S, наличие антифосфоли-

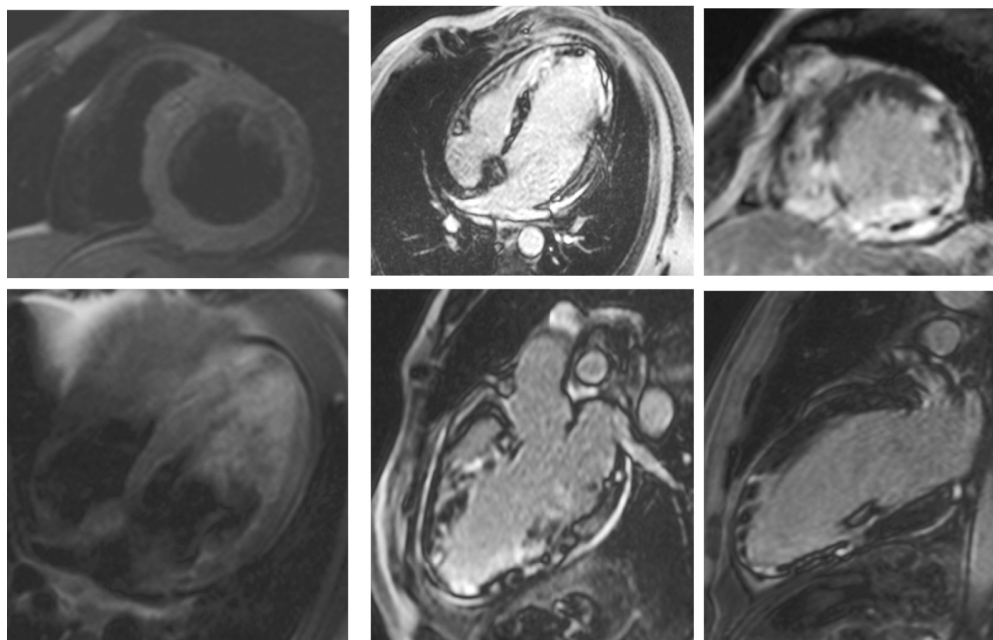


Рис. 7. Магнитно-резонансная томография сердца с контрастированием – сочетанное поражение миокарда: диффузный миокардит с участками воспалительной инфильтрации и сегментарным некрозом и постишемический некроз в бассейне правой коронарной артерии с участками микроваскулярной обструкции (объяснение в тексте).

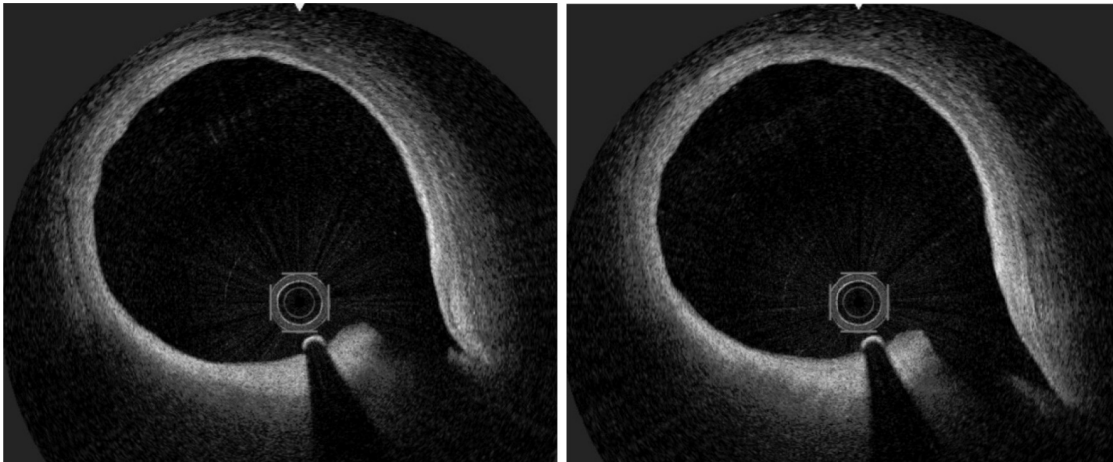


Рис. 8. Оптическая когерентная томография правой коронарной артерии (9-е сутки заболевания) – признаки коронарного атеросклероза отсутствуют на всем протяжении, нет внутрисосудистых гематом. Диссекция эндотелия (минимальная) в месте тромбообразования и последующей ангиопластики.

пидних антител, гіпергомоцистеїнемія і др.) було технічно не виконаним.

Пациент настоял на выписке из Института на 13-й день от момента госпитализации и был направлен под наблюдение кардиолога по месту жительства. При выписке состояние пациента стабильное. Боли ангинозного характера не отмечает, одышка на уровне II функционального класса по классификации NYHA, отеков нет. ЭКГ при выписке представлена на рис. 9. По данным эхокардиографии, конечнодиастолический объем – 224 мл, ФВЛЖ – 36 %.

Диагноз при выписке: «Ишемическая болезнь сердца: острый ИМ с зубцом Q задней стенки ЛЖ с вовлечением передне-боковых отделов. Острый

тромбоз ПКА и ПМЖВ ЛКА без атеросклеротического поражения коронарных артерий. АВ-блокада II степени по типу Мобитц 2, III степени. Хронический диффузный миокардит, неуточненной этиологии. Желудочковая экстрасистолическая аритмия (Lown III–IV). Персистирующая форма фибрилляции предсердий. CHA₂DS₂-VASc – 2 балла. Сердечная недостаточность II стадии со сниженной (36 %) ФВЛЖ, II функциональный класс по NYHA».

При выписке пациенту продолжен прием клопидогреля 75 мг в сутки в комбинации с ривароксабаном 15 мг в сутки, карведилол, рамиприл, эплеренон с постепенной титрацией дозировок до максимально переносимых. Несмотря на отсут-



Рис. 9. ЭКГ при выписке из стационара – ритм синусовый, правильный. ЧСС – 56 в 1 мин. Патологический зубец Q в отведениях II, III, aVF; глубокие негативные зубцы T в отведениях II, III, aVF, V3–V6.

ствие атеросклеротического поражения коронарных артерий и выраженной дислипидемии, мы продолжили при выписке аторвастатин в дозе 20 мг в сутки, полагаясь на плеiotропные (анти-тромботический, нормализация функции эндотелия, противовоспалительный) эффекты статинов. Пациенту даны рекомендации по диете, рекомендован отказ от курения и алкоголя, работа без контакта с лакокрасочными материалами.

ВЫВОДЫ

В данном клиническом случае у пациента с ОКС был использован ряд самых современных инструментальных и лабораторных методов диагностики, который, однако, не помог нам полностью ответить на все поставленные вопросы. Мы столкнулись со случаем развития острого коро-

нарного тромбоза у пациента с хроническим диффузным миокардитом. Вероятно, предпосылками для развития заболевания были дисфункция эндотелия и протромботическое состояние на фоне курения, хронической интоксикации и воспалительного процесса в миокарде, а непосредственной причиной тромбоза стала острая алкогольная интоксикация. Нарушение микроциркуляции в связи с отеком миокарда на фоне воспалительного процесса также способствовало развитию тромбоза. Однако мы четко не знаем механизм тромбообразования у данного пациента. Был ли он связан с вазоспазмом или нет? Почему образование тромба отмечалось именно в ПКА и ПМЖВ ЛКА и не развилось в огибающей ветви ЛКА, а также в других сосудистых бассейнах? Мы продолжаем наблюдать за данным пациентом и постараемся продолжить его обследование.

Конфликта интересов нет.

Участие авторов: сбор материала – А.П., Я.Л., О.И., А.С., М.С., Е.Е., С.К.; написание текста – Я.Л.; редактирование статьи – А.П., Я.Л.

Литература

1. Пархоменко О.М., Лутай Я.М., Іркін О.І. та ін. Клініко-анамнестична характеристика та перебіг госпітального періоду захворювання у хворих молодого віку з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 4.– С. 31–39.
2. Berwanger O., Santucci E.V., de Barros e Silva P.G.M. et al. Effect of Loading Dose of Atorvastatin Prior to Planned Percutaneous Coronary Intervention on Major Adverse Cardiovascular Events in Acute Coronary Syndrome The SECURE-PCI Randomized Clinical Trial // JAMA.– 2018.– Vol. 319 (13).– P. 1331–1340. doi:10.1001/jama.2018.2444.
3. Cabello J.B., Burls A., Emparanza J.I. et al. Oxygen therapy for acute myocardial infarction // Cochrane Database Syst. Rev.– 2013.– Vol. 8.– P. CD007160.
4. Chen I.C., Lee C.H., Fang C.C. et al. Efficacy and safety of ticagrelor versus clopidogrel in acute coronary syndrome in Taiwan: a multicenter retrospective pilot study // J. Chin. Med. Assoc.– 2016.– Vol. 79.– P. 521e30.
5. Dzaye O.D., Cleator S., Nihoyannopoulos P. Acute coronary artery thrombosis and vasospasm following capecitabine in conjunction with oxaliplatin treatment for cancer // Case Reports.– 2014.– bcr2014205567.
6. Gosling R., Yazdani M., Parviz Y. et al. Comparison of P2Y12 inhibitors for mortality and stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes: Single center study of 10 793 consecutive 'real-world' patients // Platelets.– 2017.– 1–7.
7. Hayes S.N., Kim E.S.H., Saw J. et al. American Heart Association Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Genomic and Precision Medicine; and Stroke Council. Spontaneous Coronary Artery Dissection: Current State of the Science: A Scientific Statement From the American Heart Association // Circulation.– 2018.– Vol. 137 (19).– P. e523–e557.
8. Hofmann R., James S.K., Svensson L. et al. Determination of the role of oxygen in suspected acute myocardial infarction trial // Am. Heart J.– 2014.– Vol. 167 (3).– P. 322–328.
9. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39.– P. 119–177.
10. Parkhomenko A.N., Lutay I.A., Stepura A.A. et al. Early intensive lipid-lowering therapy prevents development of no-reflow phenomenon and reduces the incidence of post MI LV remodeling // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38 (Suppl. 1). doi: 10.1093/eurheartj/ehx504.P4630.
11. Stub D., Smith K., Bernard S. et al. Air versus oxygen in ST-segment-elevation myocardial infarction // Circulation.– 2015.– Vol. 131 (24).– P. 2143–2150.
12. Tweet M.S., Gulati R., Hayes S.N. What clinicians should know about spontaneous coronary artery dissection // Mayo Clin. Proc.– 2015.– Vol. 90 (8).– P. 1125–1130.
13. Tweet M.S., Hayes S.N., Pitta S.R. et al. Clinical features, management, and prognosis of spontaneous coronary artery dissection // Circulation.– 2012.– Vol. 126 (5).– P. 579–588.
14. Wallentin L., Becker R.C., Budaj A. et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes // New Engl. J. Med.– 2009.– Vol. 361.– P. 1045–1057.
15. Williams M.J.A., Restieux N.J., Low C.J.S. Myocardial infarction in young people with normal coronary arteries // Heart.– 1998.– Vol. 79.– P. 191–194.

Тромбоз коронарних артерій у пацієнта з міокардитом**О.М. Пархоменко, Я.М. Лутай, О.І. Іркін, А.О. Степура, М.Ю. Соколов, Є.Б. Єршова, С.П. Кушнір**

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

У статті представлений випадок розвитку гострого тромбозу двох коронарних артерій у пацієнта віком 35 років без атеросклеротичного ураження судин серця за даними оптичної когерентної томографії. Гострий інфаркт міокарда в пацієнта розвинувся на тлі попереднього дифузного міокардиту, осередки якого різної давності були виявлені при проведенні магнітно-резонансної томографії. Куріння і хронічна інтоксикація за рахунок контакту з лакофарбовими матеріалами і регулярного прийому алкоголю були єдиними чинниками ризику міокардиту і коронарного тромбозу, які вдалося виявити в цього пацієнта.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, тромбоз коронарної артерії, міокардит, магнітно-резонансна томографія, оптична когерентна томографія.

Coronary arteries thrombosis in a patient with myocarditis**O.M. Parkhomenko, Ya.M. Lutai, O.I. Irkin, A.O. Stepura, M.Yu. Sokolov, Ye.B. Yershova, S.P. Kushnir**

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

The article presents the case of the development of acute thrombosis of two coronary arteries in a 35-year-old patient without atherosclerotic lesion of the heart vessels according to optical coherence tomography. Acute myocardial infarction in a patient developed on the background of previous diffuse myocarditis, foci of which of different time were identified during magnetic resonance imaging. Smoking and chronic intoxication due to contact with paint and varnish materials and regular intake of alcohol were the only risk factors for myocarditis and coronary thrombosis that were able to be detected in this patient.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery thrombosis, myocarditis, magnetic resonance imaging, optical coherence tomography.

Перший досвід застосування в Україні системи NVT Allegra для транскатетерної імплантації протеза аортального клапана та перспективи рутинних інтервенційних втручань на клапані аорти

Г.Б. Маньковський, Є.Ю. Марушко, С.О. Кузьменко,
Г.І. Ємець, І.М. Ємець

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

Мета роботи – представити перший в Україні досвід використання приладу NVT Allegra для проведення процедури транскатетерної імплантації протеза аортального клапана (TAVI) пацієнтам з високим хірургічним ризиком із вираженим аортальним стенозом.

Матеріали і методи. У статті наведені клінічні випадки двох пацієнтів віком 90 та 80 років із вираженим аортальним стенозом із середніми градієнтами трансаортального кровотоку 32 та 76 мм рт. ст. та площею відкриття аортального клапана 0,4 та 0,6 см² відповідно. Обидва пацієнти були визнані хворими з високим хірургічним ризиком.

Результати та обговорення. Обом пацієнтам була проведена транскатетерна імплантація протеза аортального клапана трансфеморальним доступом. Після імплантації середні градієнти трансаортального кровотоку становили 13 та 8 мм рт. ст. відповідно. Резидуальна параклапанна недостатність була невеликого ступеня в обох випадках.

Висновки. Система NVT Allegra для проведення транскатетерної імплантації протеза аортального клапана є приладом третього покоління, який дозволяє успішно та безпечно виконувати інтервенційну заміну клапана аорти.

Ключові слова: транскатетерна імплантація протеза аортального клапана, TAVI.

Серцево-судинні хвороби впродовж багатьох десятиліть посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності дорослого населення всього світу. Поміж них традиційно на позиції лідера – коронарогенна патологія, проте набуті клапанні вади серця беруть не меншу участь в інвалідизації та скороченні тривалості життя людей, особливо похилого віку. Із кардинальним зменшенням частоти гострої ревматичної лихоманки та збільшенням тривалості життя населення в країнах Західної Європи і Північної Америки на перше місце в структурі клапанної патології в дорослих вийшли набуті вади внаслідок дегенеративних змін клапанів. Аортальний стеноз є найпо-

ширенішою набутою клапанною вадою серця в людей віком понад 75 років: поширеність у цій віковій групі вираженого стенозу аортального клапана (АК) становить 3,4 % [1, 2]. Актуальність проблеми диктується несприятливим прогнозом при появі симптомів, пов'язаних із аортальним стенозом. Так, середня тривалість життя після появи ангінозних нападів, синкопе або вираженої серцевої недостатності у таких хворих становить лише 5, 3 та 2 роки відповідно [8].

Традиційним методом лікування симптоматичного стенозу АК є хірургічне протезування. Проте частина кандидатів на проведення цієї операції, внаслідок свого віку та наявності супутніх

захворювань, є пацієнтами з високим хірургічним ризиком, що робить співвідношення користь/ризик від хірургічної заміни АК сумнівним. Більш ніж декаду тому була запропонована альтернативна процедура для цієї категорії хворих – транскатетерна імплантація протеза аортального клапана (transcatheter aortic valve implantation, TAVI). Це втручання є ендоваскулярним, що дозволяє уникнути використання штучного кровообігу та операції на зупиненому серці, а отже, знизити перипроцедуральний ризик летальності, кровотеч та інших ускладнень. Хоча на сучасному етапі TAVI широко використовується для лікування симптоматичного вираженого аортального стенозу в країнах Європи та Північної Америки, в Україні, на жаль, це втручання проводилося лише в поодиноких випадках [1].

Актуальність широкого впровадження цієї методики в Україні диктується як її малоінвазивністю, так і поступовим розширенням показань до TAVI із накопиченням досвіду і даних досліджень у країнах Європи та Північної Америки. На сучасному етапі вік пацієнта не розглядають як критерій відбору, а відповідними кандидатами вважаються, згідно з даними дослідження SURTAVI, хворі як з високим, так і середнім хірургічним ризиком. Набирає значущості також бажання хворого, яке все більше враховується при обговоренні тактики лікування пацієнта «серцевою командою» [3–6].

Потреба в процедурі TAVI в країнах Західної Європи, Північної Америки та теоретична потреба для України. R. Osnabrugge та співавтори [7] провели моделювання потреби в проведенні процедури TAVI у країнах Західної Європи та Північної Америки. Аналіз популяційних досліджень показав, що поширеність аортального стенозу серед осіб віком понад 75 років становила 12,4 %, тоді як тяжкого стенозу АК – 3,4 %. Серед останніх 75,6 % пацієнтів були симптоматичними, а отже, мали показання до втручання. З них 40,5 % хворих було відмовлено в оперативному протезуванні клапана, а отже, вони були потенційними кандидатами на проведення процедури TAVI. У реальному житті тільки 40,3 % хворих, яких скеровують на TAVI, у країнах Європи та 24,4 % – у США отримують на практиці ендоваскулярне протезування АК. Крім того, серед пацієнтів похилого віку із симптоматичним тяжким аортальним стенозом, яким проводилася хірургічна заміна АК, приблизно 5,2 % є хворими з високим операційним ризиком, які в 80 % випадків відповідають критеріям відбору пацієнтів на TAVI. Поширення наведених показників на загальну популяцію людей у західноєвропейських та північноамериканських країнах показує, що приблизно 290 тисяч дорослих людей у вказаних регіонах є потенційними кандидатами на проведення TAVI.

Якщо екстраполювати дані дослідження R. Osnabrugge та співавторів [7] на українську популяцію осіб віком понад 75 років (кількість яких на 2013 р. становила близько 3 млн), то кількість пацієнтів із симптоматичним тяжким аортальним стенозом, які потенційно можуть розглядатися в якості кандидатів на TAVI, теоретично становить приблизно від 9 до 14 тисяч.

Слід зазначити, що в цій екстраполяції враховані лише хворі з високим хірургічним ризиком. З огляду на все більше розширення показань до TAVI, ця кількість може бути значно вищою. Наведені розрахунки підтверджують актуальність запровадження TAVI в Україні.

Історія процедури TAVI та сучасні аспекти її впровадження. Історія ендоваскулярних клапанних втручань бере початок з 1985 р., коли вперше було застосовано балонну вальвулопластику АК. Проте невдовзі було виявлено високу частоту рестенозів та ятрогенної аортальної недостатності при цій процедурі, що обмежило її використання. У 1992 р. в експерименті на тваринах уперше було ендоваскулярно імплантовано в аортальну позицію штучний клапан, закріплений у стенті. У 2002 р. Cribier та співавтори «вперше в людини» провели процедуру TAVI. З того часу почався розвиток та вдосконалення різних протезів клапанів та систем їх доставки. Першими приладами були Edwards – Sapien (імплантується шляхом балонної індефляції) та Medtronic CoreValve (той, що самостійно розкривається). Наразі розроблені системи другого та третього покоління, серед яких одне з провідних місць посідає NVT Allegra. Ця система добре зарекомендувала себе в Європі, у 2016 р. отримала CE-марку на підставі низки клінічних випробувань із добрими результатами.

Мета роботи – представити перший в Україні досвід використання приладу NVT Allegra для проведення процедури транскатетерної імплантації протеза аортального клапана пацієнтам з високим хірургічним ризиком із вираженим аортальним стенозом [3].

Опис приладу NVT Allegra. NVT Allegra є системою для проведення процедури TAVI трансфеморальним доступом, що може застосовуватися для пацієнтів із вираженим симптомним стенозом АК середнього та високого хірургічного ризику або за наявності супутніх станів, що унеможливають проведення традиційного кардіохірургічного втручання на АК. У систему NVT Allegra входить біопротез АК, система доставки та система завантаження протеза клапана в систему доставки [3].

Біопротез АК являє собою біологічний клапан із бичачого перикарда, закріплений усередині нітинолового стента, що самостійно розправляється при температурі тіла пацієнта за рахунок молекулярної пам'яті. Притічна частина біопроте-

за покриття «спідницею» із бичачого перикарда для максимального зменшення резидуальної параклапанної регургітації за рахунок щільного запечатування щілини між кільцем АК та каркасом стента (рис. 1) [3].

Після імплантації біопротеза неоклапан має супраанулярне розташування. Супраанулярний дизайн розташування стулок клапана дозволяє максимально збільшити площу відкриття біопротеза АК та максимально зменшити резидуальний трансклапанний градієнт.

Революційною інновацією цього приладу є запатентована система Perma Flow. Стулки клапана починають компетентно розкриватися та закриватися вже під час розкриття притічної частини стента, тобто на початковому етапі імплантації. Ця особливість забезпечує безперервність трансортального току протягом всіх етапів процедури, що гарантує стабільнішу гемодинаміку під час встановлення пристрою [3].



Рис. 1. Зовнішній вигляд NVT Allegra. 1 – нітиноловий стент; 2 – золоті маркери; 3 – 12-міліметрова зона «спідниці» із бичачого перикарда; 4 – Т-подібні бранші для можливості репозиціонування на будь-якому етапі процедури до моменту від'єднання стента від системи доставки.

Додатковими перевагами дизайну є рентгеноконтрастні маркери по периметру нижніх точок прикріплення стулок біоклапана до стента, які додатково полегшують візуалізацію при позиціонуванні. Т-подібні бранші на вихідній частині стента дозволяють протезу залишатися приєднаним до системи доставки навіть після остаточного розкриття клапана та – за необхідності репозиціонування – скласти його у вихідне положення і провести повторну імплантацію. За рахунок вказаної особливості пристрій NVT Allegra є системою для TAVI другого покоління, що дає можливість провести корекцію позиціонування та навіть повного зворотного складання клапанного біопротеза майже на всіх етапах імплантації аж до моменту остаточного від'єднання пристрою від системи доставки.

Система доставки має розмір 18F для мінімізації судинних ускладнень під час процедури TAVI. Замість класичного «повертання ручки», система працює за принципом натискання для більш контрольованого проведення імплантації протеза. У табл. 1 наведено анатомічні характеристики кільця нативного АК для вибору необхідного розміру клапанного протеза NVT Allegra.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 1

Пацієнт Г., чоловік віком 90 років, госпіталізований у відділення інтенсивної терапії клініки для дорослих ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» у важкій тяжкому стані. При госпіталізації відзначено виражену серцеву недостатність IV функціонального класу за NYHA (задишка в спокої, виражені набряки нижніх кінцівок, виражені застійні явища в легенях та гідроторакс за даними рентгенографії органів грудної клітки й ультразвукової доплерографії плевральних порожнин відповідно). Дані трансторакальної ехокардіографії: фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) різко знижена до 20 % за рахунок дифузного гіпокінезу стінок ЛШ; виражений кальциноз нативного АК із майже відсутністю рухливості стулок, площа відкриття аортального клапана (AVA) – 0,4 см²; максимальний та середній градієнт на АК – 72 та 32 мм рт. ст. відповідно; систолічний тиск у правому шлуночку – 72 мм рт. ст. (рис. 2). Супутнім захворюванням було хронічне захворювання нирок IV стадії (швидкість клубочкової фільтрації – 22 мл/(хв · 1,73 м²)) та хронічне обструктивне захворювання легень. У пацієнта було констатовано діагноз: «Критичний аортальний стеноз (low flow – low gradient). Невелика мітральна недостатність. Виражена легенева гіпертензія. Серцева недостатність ІІБ стадії зі значно зниженою ФВ ЛШ, IV функціональний клас за NYHA.

Таблиця 1

Анатомічні характеристики кільця нативного аортального клапана для вибору необхідного розміру клапанного протеза NVT Allegra

Показник	Allegra 23	Allegra 27	Allegra 31
Діаметр кільця АК, мм	19–22	22–25	25–28
Периметр кільця АК, мм	59,7–69,1	69,1–78,5	78,5–88
Площа кільця АК, мм ²	280–380	380–490	490–620

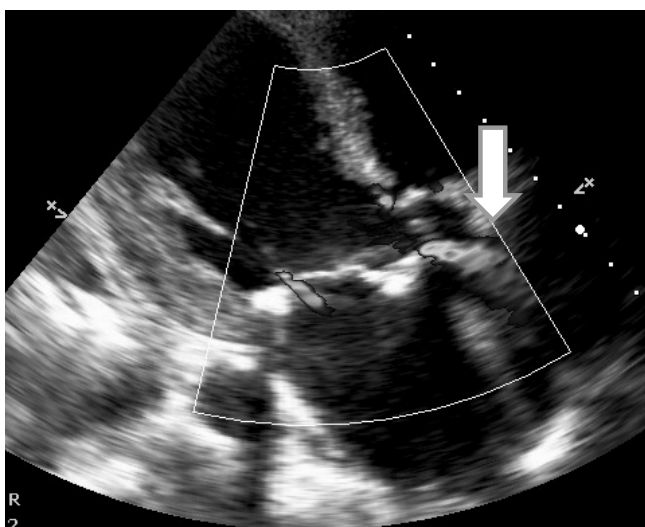


Рис. 2. Мінімальний антеградний кровоплин крізь залишковий отвір аортального клапана 0,4 см² між майже нерухомими стулками аортального клапана в пацієнта Г. (стрілка).

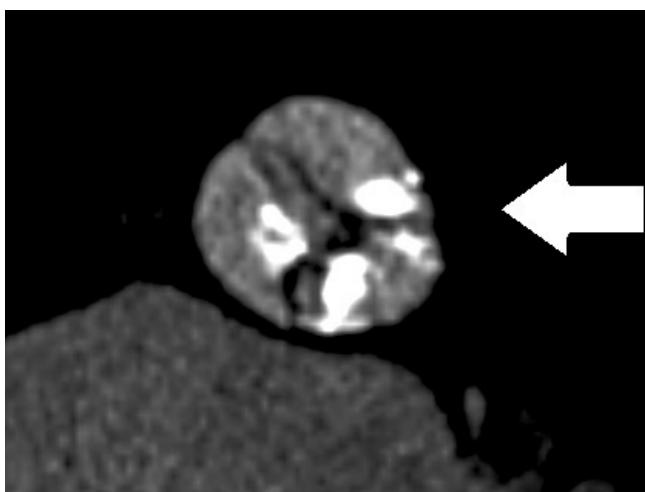


Рис. 3. Комп'ютерно-томографічна аортографія пацієнта Г. зі зрізом нативного аортального клапана по короткій осі (стрілка). Клапан тристулковий, з вираженим кальцинозом стулок вздовж комісур.

Двосторонній гідроторакс. Хронічне захворювання нирок IV стадії. Хронічне обструктивне захворювання легень». Консиліум за участю серцевої команди інституції прийняв рішення, що цей пацієнт є хворим із високим хірургічним ризиком, і що застосування процедури TAVI за життєвими показаннями є єдиним шансом його врятувати. Було проведено комп'ютерну томографію для найбільш точного вибору розміру протеза (рис. 3). Коронарографія показала наявність нестенозувального атеросклерозу коронарної артерії (стеноз середньої частини лівої передньої міжшлуночкової артерії до 50 %).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК 2

Пацієнтка П., жінка віком 80 років, була госпіталізована в клініку для дорослих ДУ «НПМЦДКК МОЗ України» у стані середньої тяжкості. При госпіталізації відзначено серцеву недостатність III функціонального класу за NYHA (задишка при ходьбі пішки 50 м, помірні набряки нижніх кінцівок, помірно виражені застійні явища в легенях за даними рентгенографії органів грудної клітки). Дані трансторакальної ехокардіографії: ФВ ЛШ 76 %; виражений кальциноз нативного АК із різко обмеженою рухливістю стулок (рис. 4), AVA – 0,6 см²; максимальний та середній градієнт на АК – 121 та 76 мм рт. ст. відповідно; недостатність АК із часом напівспадання тиску – 350 мс, систолічний тиск у правому шлуночку – 32 мм рт. ст. Супутнє захворювання – хронічне обструктивне захворювання легень. У пацієнтки було констатовано діагноз: «Комбінована аортальна вада з переважанням вираженого стенозу та наявністю помірної недостатності. Невелика мітральна недостатність. Гіпертонічна хвороба II стадії, 3-го ступеня, ризик 3. Серцева недостатність ІА стадії зі збереженою ФВ ЛШ, III функціональний клас за NYHA. Хронічне обструктивне захворювання легень». Консиліум за участю серцевої команди інституції прийняв рішення, що пацієнтка є хворою з високим хірургічним ризиком (з огляду на вік,

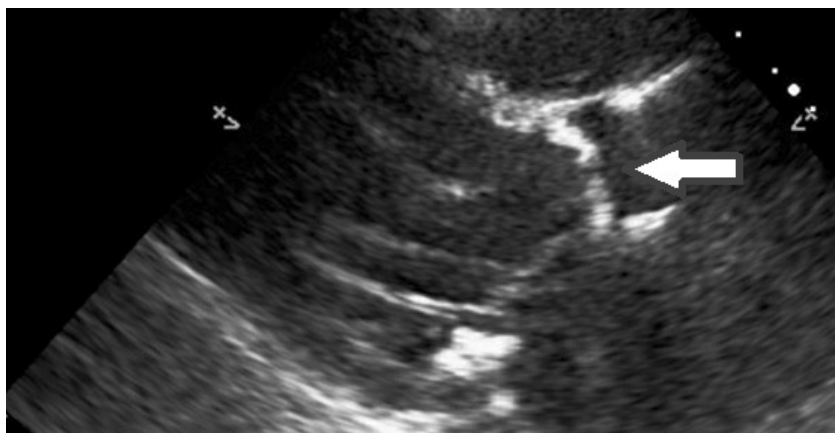


Рис. 4. Трансторакальна ехокардіографія в парастернальній проекції по довгій осі лівого шлуночка пацієнтки П., стрілка показує максимальне відкриття стулок аортального клапана в систолу.

супутню легеневу патологію) та підходящим кандидатом для проведення процедури TAVI. Було проведено КТ для найбільш точного вибору розміру протеза. Коронарографія показала нормальну прохідність попередньо встановленого стента в середній частині лівої передньої міжшлуночкової артерії та хронічну повну оклюзію невеликого розміру гілки тупого краю обвідної артерії.

Протокол проведення процедури імплантації NVT Allegra. Обом пацієнтам процедуру проводили під загальною анестезією. Перед інтубацією хворих під УЗ-контролем виконували пункцію правої внутрішньої яремної вени із заведенням електрода для тимчасової ендокардіальної стимуляції в ділянку верхівки правого шлуночка серця. Проводили ендотрахеальну інтубацію із штучною вентиляцією легень.

Надалі виконували хірургічне виділення правої загальної стегнової артерії, пункційно встановлювали інтродюсер. Відбувалося заведення катетера Al 1 діаметром 5 Fr по робочому провіднику в аорту. Проводили заміну провідника на Super stiff wire 260 см, по якому заводили інтродюсер діаметром 18 Fr. Після цього пункційно в ліву загальну стегнову артерію встановлювали інтродюсер діаметром 6 Fr.

Лівим трансфеморальним шляхом у некоронарний синус кореня аорти заводили катетер Pigtail для проведення контрольних аортографій. Правим трансфеморальним доступом у ділянку кореня аорти заводили катетер Al 1 та крізь нього виконували заведення робочого провідника 260 см у ЛШ крізь нативний АК. По вказаному провіднику в ЛШ заводили катетер Al 1 та замінювали провідник на Safari із формуванням петлі всередині ЛШ.

Паралельно проводили збір системи для імплантації. У фізіологічному розчині при температурі близько 0 °С нітиноловий каркас із клапаном вруч-

ну встановлювали у складеному положенні всередину системи доставки.

По провіднику Safari заводили балонний катетер 20 × 40 мм для вальвулопластики та під час швидкої стимуляції шлуночків (rapid pacing) із частотою скорочень серця 110–120 за 1 хв проводили предилатацію нативного клапана (рис. 5). Далі заводили систему доставки із позиціонуванням під контролем аортографій. Проводили імплантацію клапана та фінальну аортографію (рис. 6, 7).

Лівий трансфеморальний доступ завершували мануальним гемостазом із накладанням тиснучої пов'язки. Правий трансфеморальний доступ завершували хірургічною пластикою артерії. Пацієнти

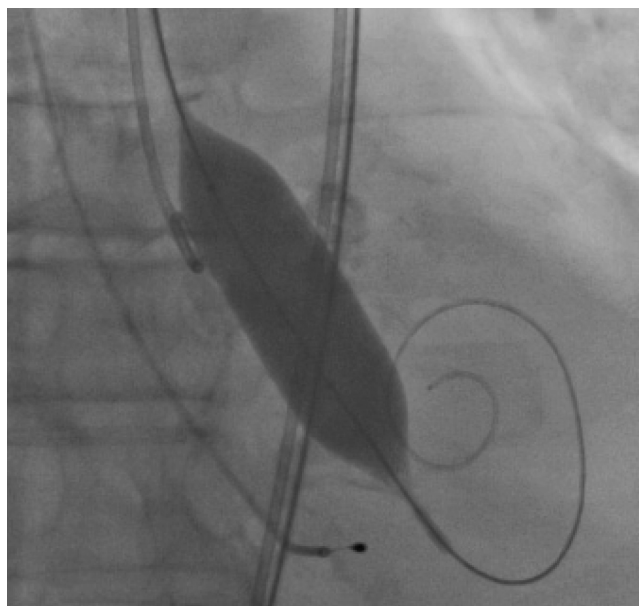


Рис. 5. Предилатація нативного аортального клапана балонним катететером для вальвулопластики в пацієнта Г.

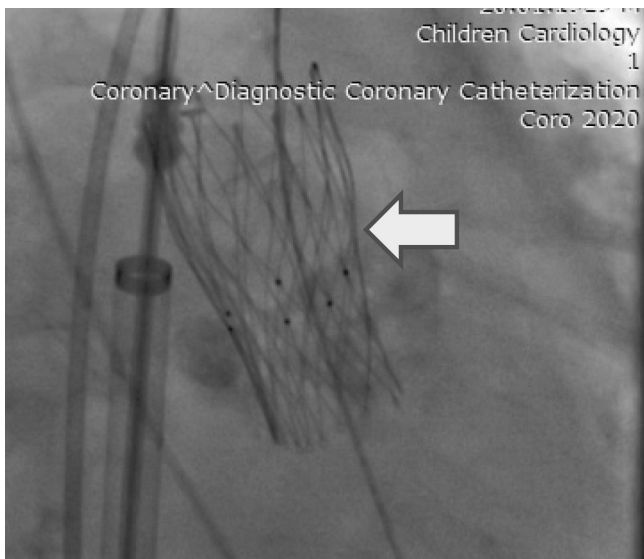


Рис. 6. Імплантований протез NVT Allegra в пацієнта Г. (стрілка).

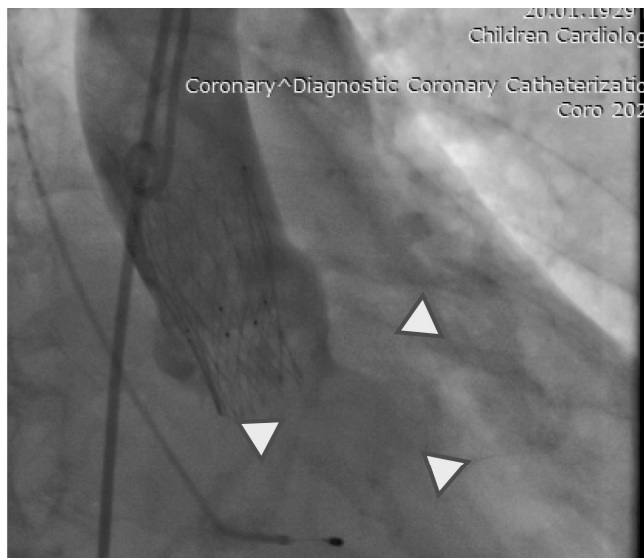


Рис. 7. Фінальна аортографія в пацієнта Г., візуалізована невелика параклапанна резидуальна недостатність (кінчики стрілок).

були переведені у відділення інтенсивної терапії, де були екстубовані. Крізь назогастральний зонд хворі отримували 600 мг клопідогрелю та 300 мг ацетилсаліцилової кислоти.

ОБГОВОРЕННЯ

У квітні та листопаді 2019 р. у клініці для дорослих ДУ «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» пацієнтам Г. та П. були проведені процедури TAVI, імплантовано прилади NVT Allegra 27 мм.

Передопераційний період пацієнтки П. пройшов без особливостей, тоді як пацієнт Г. був госпіталізований у вкрай тяжкому стані й потребував госпіталізації у відділення інтенсивної терапії та штучної вентиляції легень унаслідок декомпенсації серцевої недостатності та нестабільної гемодинаміки (десатурація, гіпотензія). Для стабілізації пацієнта Г. проводили внутрішньовенну інфузію левосимендану та пункцію правої плевральної порожнини. На другу добу, на тлі поліпшення стану хворого, його вдалося екстубувати, а на 4-ту добу – провести процедуру TAVI.

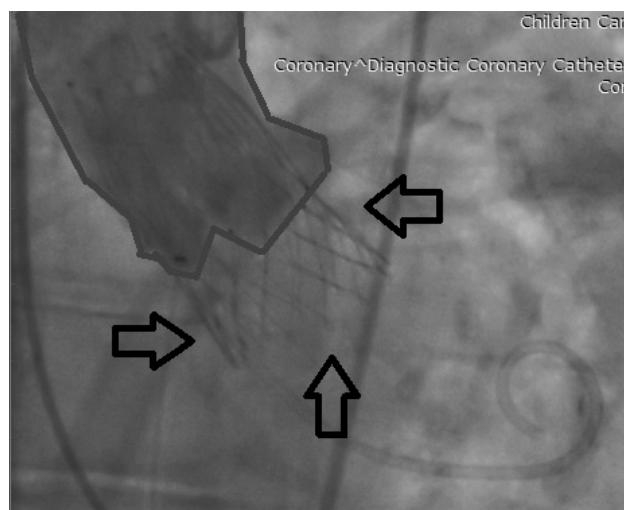
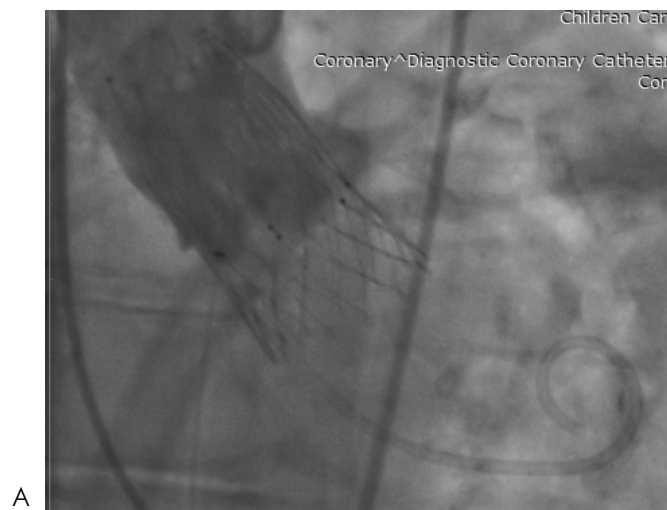


Рис. 8. Фінальна аортографія після імплантації NVT Allegra пацієнтці П. (А), частина приладу, що виходить у вихідний тракт лівого шлуночка (Б).

Таблиця 2

Безпосередні результати процедури TAVI згідно з даними трансторакальної ехокардіографії

Показник	Пацієнт Г.	Пацієнтка П.
Максимальний градієнт через протез АК, мм рт. ст.	22	14
Середній градієнт через протез АК, мм рт. ст.	13	8
Параклапанна недостатність	Невелика	–
Центральна недостатність	–	–

Процедури імплантації були проведені згідно з представленим вище протоколом. Безпосередні результати згідно з контрольною аортографією в обох випадках були добрими із невеликою резидуальною параклапанною недостатністю в пацієнта Г. (див. рис. 6, 7) та відсутністю недостатності у випадку пацієнтки П. відповідно (рис. 8).

Після виконання процедури обидва хворих були переведені у відділення інтенсивної терапії, де були екстубовані. Пацієнтам провели трансторакальну ехокардіографію для оцінки безпосереднього результату процедури. Дані представлені в табл. 2.

Пацієнт Г. був виписаний на 28-му добу після процедури, що пов'язано із тяжким станом пацієнта при госпіталізації та тривалим відновленням хворого у післяопераційний період. Пацієнтка П. була виписана на 12-ту добу після процедури вна-

слідок розвитку на 7-му добу атріовентрикулярної блокади 2-го ступеня, Мобітц II із проведенням 2 : 1, що потребувало імплантації двокамерного штучного водія ритму.

ВИСНОВКИ

Виражений аортальний стеноз – це актуальна проблема сучасної кардіології із значною поширеністю та несприятливим прогнозом природного перебігу. Транскатетерна імплантація протеза аортального клапана є альтернативою відкритому оперативному втручанню в пацієнтів із середнім та високим хірургічним ризиком із вираженим стенозом аортального клапана. Система NVT Allegra для проведення TAVI – прилад третього покоління, який дозволяє успішно та безпечно проводити інтервенційну заміну клапана аорти.

Література

1. Aksonov E., Berestovenko V., Panichkin Yu. et al. First experience of endovascular aortic valve replacement // *Cardiac Surgery and Interventional Cardiology*.– 2013.– Vol. 3 (12).– P. 37–40 (in Ukr).
2. Collas V., Philipsen T., Rodrigus I. et al. Transcatheter aortic valve implantation: review and current state of the art // *EMJ. Int. Cardiol.*–2014.– Vol. 1 (8).– P. 52–61.
3. Cuevas O. The Allegra transcatheter heart valve: European multicentre experience with a novel self-expanding transcatheter aortic valve // *EuroIntervention*.– 2019.– Vol. 15.– P. 71–73. doi: 10.4244/EIJ-D-18-00861.
4. Deutsch M.-A., Erlebach M., Burri M. et al. Beyond the five-year horizon: long-term outcome of high-risk and inoperable patients undergoing TAVR with first-generation devices // *EuroIntervention*.– 2018.– Vol. 14.– P. 41–49. doi: 10.4244/EIJ-D-17-00603.
5. Gupta T., Kolte D., Khera S. et al. The changing landscape of aortic valve replacement in the USA // *EuroIntervention*.– 2019.– Vol. 15.– P. e968–e974. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00381.
6. Modolo R., Chang C., Onuma Y.H. et al. Quantitative aortography assessment of aortic regurgitation. Insight into a novel technique // *Euro Intervention*.– 2019.– Vol. 15.– P. e975–e988. doi: 10.4244/EIJ-D-19-00879.
7. Osnabrugge R., Mylotte D., Head S. Aortic stenosis in the elderly disease prevalence and number of candidates for transcatheter aortic valve replacement: a meta-analysis and modeling study // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2013.– Vol. 62 (11).– P. 1002–1012.
8. Ross J., Braunwald E. Aortic stenosis // *Circulation*.– 1968.– Vol. 38 (1).– P. 61–67.

Первый опыт применения в Украине системы NVT Allegra для транскатетерной имплантации протеза аортального клапана и перспективы рутинных интервенционных вмешательств на клапане аорты

Г.Б. Маньковський, Е.Ю. Марушко, С.А. Кузьменко, Г.И. Емец, И.Н. Емец

ГУ «Научно-практический медицинский центр детской кардиологии и кардиохирургии МЗ Украины», Киев

Цель работы – представить первый в Украине опыт использования прибора NVT Allegra для проведения процедуры транскатетерной имплантации протеза аортального клапана (TAVI) пациентам с высоким хирургическим риском с выраженным аортальным стенозом.

Материалы и методы. Приведены клинические случаи двух пациентов в возрасте 90 и 80 лет с выраженным аортальным стенозом со средними градиентами трансаортального кровотока 32 и 76 мм рт. ст. и площадями открытия аортального клапана 0,4 и 0,6 см² соответственно. Оба пациента были признаны больными с высоким хирургическим риском.

Результаты и обсуждение. Обоим пациентам была проведена транскатетерная имплантация протеза аортального клапана трансфеморальным доступом. После имплантации средние градиенты трансаортального кровотока составили 13 и 8 мм рт. ст. соответственно. Резидуальная парааортальная недостаточность была небольшой степени в обоих случаях.

Выводы. Система NVT Allegra для проведения транскатетерной имплантации протеза аортального клапана является прибором третьего поколения, который позволяет успешно и безопасно проводить интервенционную замену клапана аорты.

Ключевые слова: транскатетерная имплантация протеза аортального клапана, TAVI.

First experience of using NVT Allegra system for transcatheter implantation of aortic valve and prospects for routine interventions on aortic valve in Ukraine

G.B. Mankovsky, Ye.Yu. Marushko, S.O. Kuzmenko, G.I. Yemets, I.M. Yemets

Scientific and Practical Medical Center for Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

The aim – to present the first experience in Ukraine of using the NVT Allegra device for the procedure of transcatheter implantation of the aortic valve prosthesis to patients with high surgical risk with severe aortic stenosis.

Materials and methods. The presented clinical cases included two patients of age 90 and 80 years with severe aortic stenosis, mean transaortic blood flow gradients of 32 and 76 mm Hg and aortic valve areas of 0.4 and 0.6 cm², respectively. Both patients were recognized as high surgical risk patients.

Results and discussion. Both patients underwent transcatheter implantation of the aortic valve prosthesis through transfemoral access. After implantation, the average gradients of the transaortic blood flow were 13 and 8 mm Hg respectively. Residual paravalvular insufficiency was mild in both cases. Second patient was implanted permanent pacemaker due to persistent complete AV block.

Conclusions. The NVT Allegra system for transcatheter implantation of the aortic valve prosthesis is a third generation device that enables successful and safe intervention of the aortic valve.

Key words: transcatheter aortic valve implantation, TAVI.

Сучасні уявлення про патогенез міокардиту

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова,
Р.М. Кириченко, Й.Й. Гіреш, Є.Ю. Тітов, А.С. Козлюк

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

Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту – одна з найскладніших і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й в розвинених країнах світу. Загальновідомо, що для розроблення адекватних методів діагностики, лікування та попередження ускладнень необхідними є фундаментальні знання, які стосуються патогенетичних механізмів розвитку і прогресування певного захворювання. В патогенезі порушення скоротливої функції серця і його дилатації як у гостру, так і в хронічну стадію міокардиту першочергову роль відіграють імуні-патологічні реакції, які виявляються аутоімунізацією та гіперреактивністю щодо структурних елементів серцевого м'язу. В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників – пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити, активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'язу. Основними прозапальними цитокінами, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення, є γ -інтерферон, фактор некрозу пухлини α , інтерлейкін (ІЛ) 1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-23. Інший механізм ушкодження міокарда пов'язаний з активацією імуніпатологічних реакцій гуморального типу із синтезом кардіоспецифічних антитіл, зокрема до β_1 -адренорецептора, кардіального міозину, актину, ламініну, віментину та інших структур серцевого м'язу. Суттєва роль у патогенезі міокардиту нині відводиться стимуляції toll-подібних рецепторів 2-го та 4-го типу й активації матриксних металопротеїназ, що має безпосередній зв'язок із продукцією прозапальних цитокінів. Перспективним для уточнення деяких патогенетичних механізмів запального ураження серцевого м'язу на сьогодні вважається і вивчення ролі різних типів мікроРНК. На цей час світовою кардіологічною спільнотою визнана актуальність подальшого вивчення різних механізмів патогенезу міокардиту з метою визначення тих патогенетичних ланок, вплив на які може зменшити патологічний ефект імунізапального ураження серця та тяжкість перебігу захворювання й поліпшити прогноз для пацієнтів з міокардитом.

Ключові слова: міокардит, патогенез, клітинний та гуморальний імунітет, цитокіни, антитіла.

Актуальність проблеми міокардиту визнана в усьому світі й обумовлена насамперед тим, що захворювання частіше спостерігається в осіб молодого працездатного віку і в тяжких випадках може призводити до стійкої втрати працездатності, інвалідизації і смерті. Діагностика та прогнозування перебігу міокардиту – одна з найскладніших і невирішених проблем сучасної кардіології не тільки в Україні, а й у розвинених країнах світу. Питання оптимізації діагностики і тактики ведення хворих з міокардитом досі є дискусійними, особливо в складних випадках за наявності серцевої недостатності (СН), яка швидко

прогресує, та тяжких порушень серцевого ритму і провідності, коли кожний конкретний пацієнт вимагає індивідуалізованого підходу [3, 5, 9, 12, 47]. На сьогодні практично немає багатоцентрових рандомізованих досліджень щодо тих чи інших методів діагностики й лікування міокардиту, а наявні дані ґрунтуються, як правило, на результатах моноцентрових досліджень за участю відносно невеликої кількості хворих [4, 13, 14, 21].

Труднощі, які постають перед клініцистами, пов'язані насамперед з тим, що міокардит характеризується широким розмаїттям неспецифічних клінічних виявів, а в деяких випадках може пере-

бігати безсимптомно, і в сучасних умовах жоден із діагностичних методів не має абсолютної точності, причому навіть комплексний підхід до діагностики міокардиту не гарантує встановлення правильного діагнозу [24, 26, 35, 47]. Слід зазначити, що міокардит залишається однією з небагатьох кардіологічних нозологій, для якої досі не існує рекомендацій з діагностики і лікування ні Європейського товариства кардіологів, ні асоціацій таких розвинених країн, як США, Японія, Канада тощо, а наявні положення є лише думкою експертів.

Відповідно до визначення Американської асоціації серця та Європейського товариства кардіологів міокардит є запальним захворюванням міокарда, що діагностується за допомогою визначених гістологічних, імунологічних та імуногістохімічних критеріїв [12]. Зарубіжні патоморфологи характеризують міокардит як ураження серцевого м'яза будь-якої етіології, при якому в міокарді присутні запальні зміни [20, 35, 56].

Згідно з останніми даними, захворюваність на міокардит становить 22 випадки на 100 000 населення на рік, у 2013 р. по всьому світу було зареєстровано близько 1,5 млн нових випадків захворювання на міокардит [50]. За даними Американської асоціації серця/Американської колегиї кардіологів міокардит посідає 3-тє місце серед причин раптової смерті спортсменів під час змагань або інтенсивних тренувань – запальні зміни міокарда при автопсії в цієї категорії хворих виявляються в 5–22 % випадків [18, 54]. Крім цього, отримано докази, що раптова кардіальна смерть у осіб із міокардитом віком до 40 років у 20–22 % випадків прямо пов'язана із заняттям фізичними вправами в гострий період захворювання [18, 20]. При гострих вірусних інфекціях запальні зміни міокарда та/або персистенція вірусних частинок у ньому за результатами ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) із полімеразною ланцюговою реакцією виявляються із частотою до 10 % випадків [29, 56]. За даними останніх популяційних досліджень було показано, що міокардит частіше спостерігався і мав тяжчий перебіг у чоловіків та в осіб молодшого віку [19, 48]. Результати метааналізу кількох американських досліджень свідчать, що внесок міокардиту в загальну структуру випадків тяжкої, резистентної до лікування СН становить від 0,5 до 4,0 % [14, 20]. Більшістю вітчизняних і зарубіжних дослідників визнано, що реальну частоту розвитку міокардиту дуже складно встановити, оскільки захворювання нерідко перебігає безсимптомно, трапляються випадки спонтанного одужання, а верифікація діагнозу можлива лише при проведенні ЕМБ або автопсії [3, 5, 10, 13].

Ще відносно нещодавно в разі наявності протипоказань або при неможливості проведення

ЕМБ діагноз міокардиту нерідко виставлявся без виявлення об'єктивних ознак запальних змін міокарда методом заперечення іншої кардіальної патології, що могла б призвести до наявних структурно-функціональних змін серця у певного хворого. Навіть у сучасних умовах за використання новітніх методів візуалізації і характеристики тканин серця, таких як магнітно-резонансна томографія та позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, необхідно перевірити можливість впливу на розвиток клінічної симптоматики та структурних змін міокарда інших, більш поширених захворювань серцево-судинної системи: ішемічної хвороби серця, гіпертонічної хвороби, клапанної патології тощо [2, 28, 39, 54]. Одним із важливих аспектів у вирішенні цього питання є детальний збір анамнезу й аналіз попередніх обстежень хворого: для міокардиту принциповим є саме поява нових клінічних виявів і змін структурно-функціонального стану серця з певного моменту, чому нерідко передують респіраторні вірусні інфекції, пневмонії, загострення хронічних вогнищ інфекції, переохолодження, інтоксикації, алергійні реакції тощо [3, 12, 13, 40].

Слід зауважити, що наявність іншої кардіальної патології значною мірою ускладнює діагностику міокардиту, однак це не означає, що наприклад у тяжкого хворого з ішемічною кардіоміопатією з дилатацією та систолічною дисфункцією серця не може розвинути ся супутнє запальне ураження серцевого м'яза [14, 24, 46]. У випадках, коли запальний процес приєднується до вже наявної незапальної кардіальної патології, відзначається, як правило, тяжчий варіант перебігу захворювання із швидким прогресуванням СН.

На сьогодні основною стратегією діагностики міокардиту є використання комплексного підходу з детальним аналізом скарг хворого, даних анамнезу, зв'язку появи клінічної симптоматики з певними тригерними факторами, застосуванням сучасних лабораторних та інструментальних методів діагностики [1, 2, 9, 12, 14]. Дуже важливим є динамічне спостереження за хворим, що дозволяє уточнити діагноз та допомагає з вибором оптимальної стратегії ведення пацієнта [34, 50, 54].

У патогенезі порушення скоротливої функції серця і його дилатації як у гостру, так і в хронічну стадію міокардиту, першочергову роль відіграють імунопатологічні реакції, які виявляються аутоімунізацією і гіперреактивністю щодо структурних елементів серцевого м'яза. Наразі доведено, що запальний процес у міокарді не може розвиватися спонтанно, для його запуску необхідним є ініціальний вплив тригерного фактора, основним з яких є вірус [11, 25, 31, 45]. Окрім вірусів, тригерами, що запускають імунопатологічні реакції через різні

механізми, можуть бути бактерії, алергійні реакції різних типів, ушкоджувальний вплив токсичних речовин і лікарських засобів, феномен молекулярної мімікрії тощо [33, 43, 44, 59].

Дискутабельним і маловивченим теоретичним питанням є думка про те, що самі собою віруси, особливо ті, що не є тропними до кардіоміоцитів (найпоширеніші на сьогодні етіологічні фактори міокардиту – парвовірус В19 та герпесвірус 6) і за умови відсутності автоімунної відповіді, не здатні самостійно викликати суттєве порушення структурно-функціонального стану серця [8, 29, 36]. Так, в експериментальних моделях на лабораторних тваринах зі штучно індукованим імунодефіцитним станом було доведено, що інфікування згаданими вірусами не здатне призвести до запального ураження серцевого м'яза та суттєвого погіршення структурно-функціонального стану серця [28, 29]. Зовсім інша картина спостерігається при інфікуванні лабораторних тварин з імунодефіцитом кардіотропним ентеровірусом Коксакі групи В3: за відсутності адекватної імунної відповіді відбувається вірус-опосередкований лізис кардіоміоцитів, порушення цитоархітекtonіки та лізис скоротливих білків міокарда [21, 33, 36, 45]. На думку кількох провідних учених, які займаються вивченням імунопатогенезу міокардиту, такий механізм лежить в основі розвитку блискавичних форм міокардиту [10, 28, 36, 45].

Ушкоджувальний вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язаних складових: а) ушкодження міокарда та інших тканин серця, обумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, обумовлене впливом гуморальних факторів, насамперед антитіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокінів, що активно синтезуються імунними клітинами [28, 36, 44, 52].

В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників – пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [36, 39, 59]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази, як представлено на *рис. 1* [28].

На початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендоцитозу [36]. Пошкодження міокарда на початкових стадіях захворювання може реалізовуватися шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді [36, 42]. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування СН. Макрофаги й натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни [42, 45, 52]. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу – автоімунну.

Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10–14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного імунітету) із виробленням специфічних антиміокардіальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів [36, 38, 63]. Крім того, відбувається стимуляція хемотаксису лейкоцитів, що

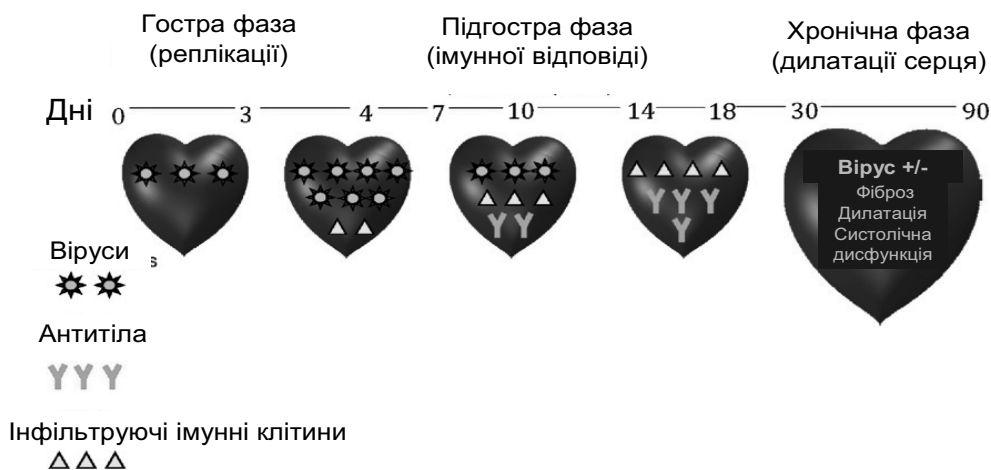


Рис. 1. Фази розвитку запального ураження серця при вірусному міокардиті.

супроводжується їх міграцією у вогнище запалення й адгезією до ендотеліоцитів, порушенням мікроциркуляції і вираженим пошкодженням скоротливого апарату серця. Основними прозапальними цитокінами, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення в цій фазі захворювання, є γ -інтерферон, фактор некрозу пухлини α (ФНП- α), інтерлейкін (ІЛ) 1β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17А, ІЛ-23 [1, 17, 36, 38, 49, 57].

У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуванням дилатації серця і розвитком хронічної СН [10, 27, 31]. Ознаки запалення в міокарді під час гістологічного дослідження можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця із розвитком фіброзу, як правило, незворотні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП) [34, 35, 57, 60, 63].

Сучасні уявлення про патогенез вірусного міокардиту представлені на *рис. 2* [50].

Згідно із сучасною концепцією патогенезу міокардиту в розвитку і персистенції запального процесу в міокарді вагому роль відіграють автологічні реакції клітинного імунітету (*див. рис. 2*). Протягом перших 2 тижнів від інфікування вірусом, тропним до КМЦ або ендотеліальних клітин, специфічні Т-лімфоцити інфільтрують міокард і розпізнають копії деградованих фрагментів вірусу в головному комплексі гістосумісності 1-го типу на мембрані інфікованих клітин [36, 50, 52]. Взаємодія специфічних Т-лімфоцитів із інфікованими вірусом клітинами серця здійснюється

через молекули міжклітинної адгезії за участю прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α та γ -інтерферон [36, 44]. Цей процес завершується не тільки знищенням вірусних частинок, а й ушкодженням структурних елементів міокардіальної тканини – КМЦ, ендотеліоцитів, компонентів міжклітинного матриксу, білків міолеми і сарколеми тощо [6, 10, 44]. Цей аутоімунний процес стосується і гуморальної ланки імунітету та відображає власне сутність поняття «імунопатологічна реакція», яка призводить до дилатації і систолічної дисфункції серця з розвитком СН, що прогресує [6, 11, 36]. При прогресуванні кардіомегалії внаслідок розвитку незворотних фібротичних змін міокарда та дисинхронії скоротливих елементів серцевого м'яза, наслідком чого є довготривале порушення систолічної функції і дилатація камер серця, що тяжко піддається медикаментозному впливу, можна судити про трансформацію захворювання в ДКМП.

Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом автологічних антитіл різних класів. N.R. Rose та співавтори в експериментальних моделях на лабораторних тваринах показали, що синтез аутоантитіл до різних структур серцевого м'яза може обумовлювати тяжке запальне ураження серця [43]. Вони встановили, що під дією вірусних частинок відбувається виділення кардіального міозину в кровоплин, що призводить до синтезу аутоантитіл до важкого ланцюга міозину й ураження основного скоротливого білка міокарда,

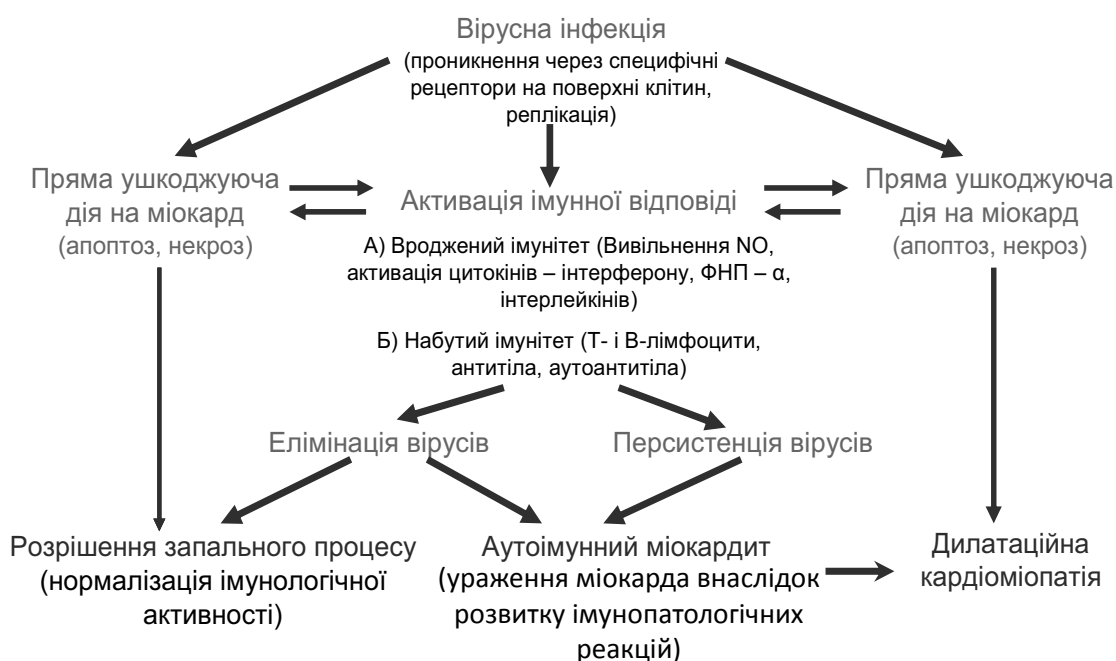


Рис. 2. Особливості патогенезу вірусного міокардиту.

причому цей патологічний процес продовжується навіть після елімінації вірусу з міокарда. Роль антисарколемних і антимиоцелемних антитіл у розвитку запального процесу в міокарді була доведена В. Maisch та співавторами [35, 36].

Окремо слід зупинитися на ролі антитіл до β_1 -адренорецептора (β_1 -АР) в патогенезі автоімунного ураження серця. Частота виявлення антитіл до β_1 -АР при ДКМП, якій у більшості випадків передують міокардит, за даними різних авторів, становить до 60 %, а на кінцевих стадіях захворювання – до 90 % [26, 27]. У кількох дослідженнях було показано, що введення антитіл до β_1 -АР лабораторним тваринам призводить до розвитку стійкої дилатації і систолічної дисфункції серця через 6–9 міс [11, 27, 42]. Патологічний вплив антитіл до β_1 -АР здійснюється через персистентну патологічну стимуляцію β_1 -АР шляхом опосередкованої через циклічний аденозинмонофосфат активації протеїнкінази А, що в довготривалій перспективі призводить до активації апоптозу, порушення скоротливої функції та гіпертрофії КМЦ, десенситизації β_1 -АР, яка прогресує [11]. Довготривала стимуляція β_1 -адренорецепторів супроводжується активацією апоптозу КМЦ і підвищенням ризику виникнення аритмій унаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів Ca^{2+} [42]. У кількох клінічних дослідженнях було показано, що тривале застосування β -агоністів і активація симпатoadреналової системи асоціюються з вищим рівнем смертності пацієнтів з міокардитом [33, 35]. Одним із механізмів, за допомогою яких здійснюється шкідлива дія β -агоністів на міокард, є гіперпродукція прозапальних цитокінів, що спостерігається при активації симпатoadреналової системи. Основною гіпотезою, яка пояснює гіперпродукцію антитіл до β_1 -АР, є феномен «молекулярної мімікрії», сутність якого полягає в схожості антигенної структури вірусів до антигенів макроорганізму, зокрема β_1 -АР [37, 43]. Таким чином, антитіла до β_1 -АР нині розглядаються як один із важливих факторів, що обумовлюють запальне ураження серцевого м'яза і суттєве порушення його структурно-функціонального стану та прогресування захворювання із розвитком фенотипу ДКМП.

У сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі також описані інші види антитіл, що можуть обумовлювати автоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимитохондріальні та антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, кардіального міозину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка Ca^{2+} АТФази тощо [11, 27, 36, 42].

Крім цього, описано ще один механізм пошкодження серцевого м'яза при міокардиті,

який не пов'язаний із безпосереднім цитотоксичним ефектом вірусів, а реалізується внаслідок гіперпродукції автоантитіл – так званий «феномен антигенної мімікрії». Цей феномен полягає в тому, що, як уже згадувалося, особливістю деяких вірусів та інших інфекційних агентів є схожість їх антигенної структури з антигенами макроорганізму, зокрема зі структурними елементами серця, це обумовлює перехресну реакцію антитіл із аутологічними тканинами [37, 43]. Феномен антигенної мімікрії лежить в основі вироблення автоантитіл до різноманітних антигенних структур: КМЦ та інших структурних елементів серця, зокрема міолеми і сарколеми, елементів міжклітинного простору [37]. Той самий механізм відповідає за продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів і активацію автоімунних реакцій клітинного типу [43].

В експериментальних моделях міокардиту та багатьох одноцентрових клінічних дослідженнях на відносно невеликій кількості пацієнтів було показано, що цитокіни здатні чинити різні впливи на КМЦ, однак донині остаточно не з'ясовано, чи мають вони безпосередні кардіотоксичні ефекти, або ж їх дія опосередкована активацією імунних клітин, стимуляцією утворення оксиду азоту та симпатoadреналової системи [7, 10, 36, 57]. У кількох дослідженнях на ізольованих КМЦ було показано, що під впливом прозапальних цитокінів підвищується активність NO-синтетази, внаслідок чого накопичується оксид азоту, який пригнічує скоротливу здатність КМЦ [10, 43].

Одним із найбільш вивчених є прозапальний і кардіодепресивний вплив на міокард ФНП- α . Так, у кількох експериментальних моделях показано, що ФНП- α чинить прямий негативний інотропний ефект як на ізольовані кардіоміоцити, так і на серцевий м'яз у цілому [36, 44, 52]. Цей ефект пов'язаний зі зменшенням надходження іонів Ca^{2+} у КМЦ і не може бути усунений блокаторами NO-синтетази. При експериментальному міокардиті рівень ФНП- α в сироватці крові починає підвищуватися вже через один тиждень від дебюту захворювання. Введення рекомбінантного людського ФНП- α лабораторним тваринам із міокардитом супроводжується вираженішою інфільтрацією серцевого м'яза імунними клітинами та значнішими запальними і некротичними змінами [44]. На сьогодні також доведено, що активніша продукція ФНП- α у вогнищі запалення може бути обумовлена гіперекспресією toll-подібних рецепторів 4-го типу (TLR4) на поверхні імунокомпетентних клітин [62].

Важливу роль у потенціюванні будь-якого запального процесу, зокрема і в міокарді, відіграє один із ключових прозапальних цитокінів –

ІЛ-1 β . Як і у випадку із ФНП- α , ІЛ-1 β здатен чинити пряму цитотоксичну дію на КМЦ та ендотеліальні клітини шляхом активації цитотоксичних Т-лімфоцитів та матриксних металопротеїназ [10, 11]. До того ж під впливом ІЛ-1 β відбувається експресія молекул міжклітинної адгезії на поверхні КМЦ, що призводить до накопичення сенсibilізованих імунних клітин у міокарді та активізації запального процесу [11]. Також доведена здатність ІЛ-1 β пригнічувати активацію фібробластів, що обумовлює ремоделювання серцевого м'яза, крім цього, отримано дані про можливість ІЛ-1 β спричиняти гіпертрофію КМЦ через NO-залежний механізм шляхом стимуляції специфічних генів [44].

Слід також згадати про ефекти інших прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-2 та ІЛ-6. В експериментальних моделях було показано, що одним із основних патологічних ефектів цих цитокінів при міокардиті є зниження скоротливої здатності КМЦ за рахунок зменшення надходження іонів Са²⁺ у клітину через цГМФ-залежний механізм [11]. Крім цього, доведено, що гіперекспресія ІЛ-6 асоціюється з активацією матриксних металопротеїназ 2-го та 9-го типу і тяжчим перебігом запального процесу в міокарді з деструкцією скоротливого апарату серцевого м'яза [44].

В останнє десятиліття почали з'являтися публікації щодо важливої ролі ІЛ-17А та ІЛ-23 в патогенезі запального ураження міокарда. Нині відомо, що експресія ІЛ-17А відбувається під впливом Т-хелперів 17 та обумовлює активний синтез прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ІЛ-23, що асоціюється із персистенцією запального процесу в міокарді та несприятливим прогнозом щодо одужання лабораторних тварин із експериментальним міокардитом [7, 17, 38]. Крім цього, доведено, що гіперекспресія ІЛ-17А є одним із факторів, які обумовлюють прогресування фібротичних змін міокарда, стійке ремоделювання лівого шлуночка, прогресування СН і трансформацію міокардиту в ДКМП [7].

Згідно із сучасними уявленнями, важливу роль в еволюції запального процесу в міокарді відіграє також і активність протизапальних реакцій, зокрема експресія протизапальних цитокінів – ІЛ-4 та ІЛ-10. У сучасній літературі накопичено достатньо великий масив даних, які стосуються ефектів ІЛ-10 в експериментальних моделях міокардиту [1, 44, 49, 57]. Основним механізмом дії ІЛ-10 є пригнічення Т-хелперної відповіді 1-го типу шляхом деактивації ендонуклеарного фактора κB , що супроводжується зменшенням активності реакцій клітинного імунітету, зниженням продукції макрофагів і синтезу прозапальних цитокінів [11, 49].

У кількох дослідженнях на лабораторних тваринах було показано, що введення ІЛ-10 супроводжувалося збільшенням частоти виживання лабораторних мишей з міокардитом насамперед за рахунок зменшення інфільтрації міокарда імунними клітинами та блокування синтезу прозапальних цитокінів, таких як ФНП- α , ІЛ-1 β та ІЛ-2 [10, 39, 49]. Крім того, в експериментальних моделях доведено, що одночасне введення γ -інтерферону та ІЛ-10 супроводжується зменшенням запального ураження міокарда та суттєво кращим прогнозом щодо виживання лабораторних тварин [39]. У нинішній час більшість дослідників схиляються до думки, що ІЛ-10 є одним із головних факторів, що пригнічують активність імунопатологічних реакцій при міокардиті [36, 49, 52].

Окремо слід зупинитися і на ролі матриксних металопротеїназ (ММП) у патогенезі ураження екстрацелюлярного матриксу серцевого м'яза, що обумовлює прогресування порушень систолічної і діастолічної функції серця та розвиток СН. ММП належать до цинкзалежних протеолітичних ферментів. Матриксними металопротеїназами є колагенази, желатинази та стромелізини, під впливом яких відбувається не тільки лізис структурних компонентів екстрацелюлярного матриксу, а й активація прозапальних цитокінів і їх рецепторів [22, 42, 45]. У численних дослідженнях на лабораторних тваринах доведено, що прозапальні цитокіни регулюють продукцію й активацію ММП: так гіперекспресія ФНП- α та ІЛ-1 β обумовлює активацію синтезу ММП 2-го і 9-го типу [39, 44, 45]. З другого боку, гіперекспресія протизапального ІЛ-10 має зворотний ефект і блокує синтез ММП 1-го типу [44]. На сьогодні існує думка, що довготривала гіперпродукція ММП під впливом прозапальних цитокінів на тлі хронічного запального процесу в міокарді обумовлює незворотне ураження компонентів строми серцевого м'яза, що призводить до прогресування дилатації серця і розвитку фенотипу ДКМП [7, 22, 26].

Одним із актуальних завдань фундаментальної кардіологічної науки в нинішній час є вивчення ролі toll-подібних рецепторів (TLR) у розвитку і прогресуванні широкого спектра серцево-судинних захворювань. TLR експресуються на поверхні різних типів клітин серцевої тканини: КМЦ, ендотеліальних клітинах, клітинах гладенької мускулатури, причому найбільш активно відбувається експресія TLR2, TLR3 та TLR4. Особливо важливу роль TLR 2-го і 4-го типу відіграють в активації запального ураження серця та розвитку СН, що прогресує [15, 60]. Прозапальні ефекти стимуляції TLR2 та TLR4 здійснюються шляхом активації ендонуклеарного фактора κB , що своєю чергою обумовлює синтез прозапальних цитокінів: ІЛ-1,

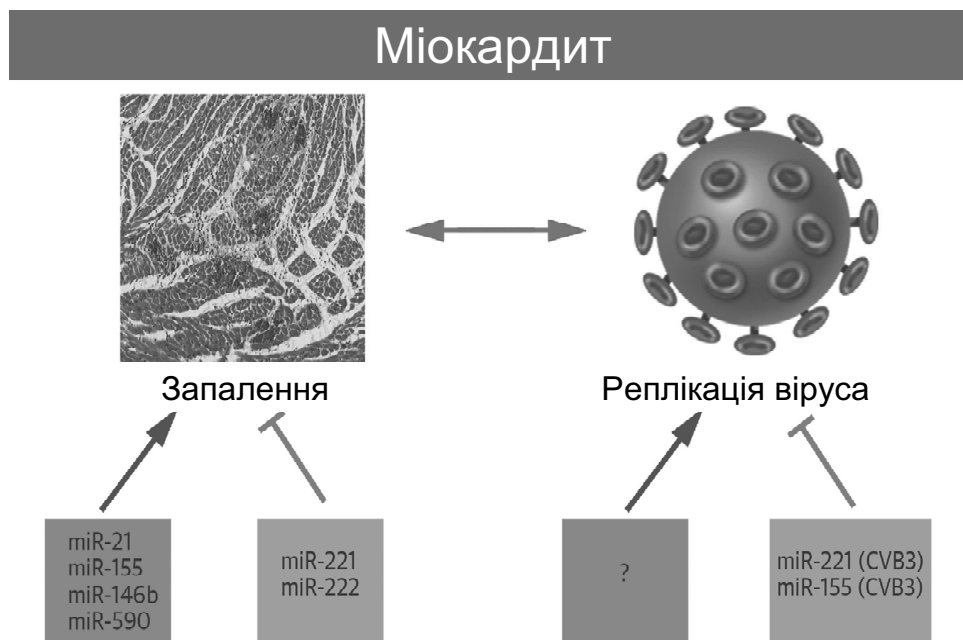


Рис. 3. Роль різних типів мікроРНК (miR) у патогенезі міокардиту.

ІЛ-6, та ФНП- α , а також β -інтерферону. В експериментальних моделях було показано, що пригнічення експресії TLR4 у лабораторних тварин, інфікованих кардіотропним вірусом Коксакі В3, зменшує активність імунозапальної реакції та знижує інтенсивність автоімунного ураження серцевого м'яза [10, 21, 39]. Ще одним важливим механізмом, через який здійснюється патологічний вплив TLR2 та TLR4 при автоімунному міокардиті, є їх медіаторний вплив на активацію Т-хелперів 17-го типу з гіперпродукцією ІЛ-17 та ІЛ-6 [61, 62]. Роль гіперекспресії TLR4, що супроводжується синтезом ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6, як одного із ключових механізмів, котрі обумовлюють запальне ураження міокарда, є настільки значущою, що нині проводяться клінічні дослідження, переважно 2-ї фази, із застосуванням інгібіторів TLR4, як-то ериторан, метформін та птеростильбен, для пригнічення цього патогенетичного шляху [15, 51, 58].

Не можна залишити поза увагою інформацію, яка з прогресивним розвитком молекулярно-біологічних технологій почала з'являтися в зарубіжній літературі в останні кілька років щодо ролі експресії різних типів мікроРНК у патогенезі міокардиту (рис. 3) [24]. Наприклад, нині доведено, що одночасна гіперекспресія мікроРНК-146b та мікроРНК-499 є високоспецифічним маркером фульмінантного міокардиту; окрім цього, встановлено значущу роль мікроРНК-21, мікроРНК-155, мікроРНК-221 та мікроРНК-222 як предикторів тяжкого перебігу хронічного міокардиту [16, 23, 30, 32, 55]. Особливо велике значення в патогенезі Коксакі В3-індукованого міокардиту відіграє гіперекспре-

сія мікроРНК-155, причому її патогенетична роль в аспекті збільшення інфільтрації міокарда імунними тканинами, порушення скоротливої функції серця та навіть збільшення смертності, доведена не тільки в експериментальних моделях, а й у клінічній практиці [23, 53, 55, 61]. На сьогодні більшість дослідників схиляється до думки, що вивчення ролі мікроРНК у патогенезі міокардиту може відкрити нові можливості для своєчасної оцінки тяжкості міокардиту та раннього прогнозування несприятливого перебігу цього захворювання.

ВИСНОВКИ

Таким чином, реалізація патологічного впливу різних етіологічних факторів, що викликають розвиток запалення в серцевому м'язі, відбувається за декілька послідовних фаз. На сьогодні отримані незаперечні докази провідної ролі імунопатологічних реакцій як патогенетичної основи формування запального процесу в міокарді. На цей час світовою кардіологічною спільнотою визнана актуальність подальшого вивчення різних механізмів патогенезу міокардиту з метою визначення тих патогенетичних ланок, вплив на які може зменшити патологічний ефект імунозапального ураження серця та тяжкість перебігу захворювання і поліпшити прогноз для пацієнтів з міокардитом. На особливу увагу заслуговує пошук можливостей до застосування імунологічних маркерів та мікроРНК для вдосконалення діагностики і прогнозування перебігу міокардиту.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт статті – В.К., О.Н., С.Ч.; збір матеріалу, написання тексту – С.Ч., Р.К., Н.П., Й.Г., Є.Т., А.К.; редагування тексту – В.К., О.Н.

Література

1. Гавриленко Т.І., Чернюк С.В., Підгайна О.А., Рижкова Н.О., Якушко Л.В. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом // *Світ медицини та біології.*– 2019.– № 2 (68).– С. 34–39. doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39.
2. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В., Кириченко Р.М. Прогнозування перебігу міокардиту на основі комплексного аналізу імунного статусу та структурно-функціонального стану серця // *Укр. кардіол. журн.*– 2017.– № 5.– С. 68–74.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики // *Укр. кардіол. журн.*– 2016.– № 6.– С. 15–24.
4. Коваленко В.Н., Несукай Е.Г., Чернюк С.В. Миокардит: современный взгляд на этиологию и патогенез заболевания // *Укр. кардіол. журн.*– 2012.– № 2.– С. 84–92.
5. Рябенко Д.В. Современное состояние проблемы миокардитов // *Серцева недостатність та коморбідні стани.*– 2018.– № 1.– С. 36–42.
6. Amoah B.P., Yang H., Zhang P. et al. Immunopathogenesis of myocarditis: the interplay between cardiac fibroblast cells, dendritic cells, macrophages and CD4+ T Cells // *Scand. J. Immunol.*– 2015.– Vol. 82.– P. 1–9. doi: 10.1111/sji.12298.
7. Baldeviano G.C., Barin J.G., Talor M.V. et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy // *Circulation. Research.*– 2010.– P. 1646–1655. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157.
8. Beling A., Kespohl M. Proteasomal protein degradation: adaptation of cellular proteolysis with impact on virus- and cytokine-mediated damage of heart tissue during myocarditis // *Front. Immunol.*– 2018.– Vol. 9.– P. 2620. doi: 10.3389/fimmu.2018.02620.
9. Biestroek P.S., Beek A.M., Germans T. et al. Diagnosis of myocarditis: current state and future perspectives // *Int. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 191.– P. 211–219. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.05.008.
10. Błyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models // *Front. Cardiovasc. Med.*– 2019.– Vol. 6.– P. 64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
11. Bracamonte-Baran W., Čiháková D. Cardiac autoimmunity: myocarditis // *Adv. Exp. Med. Biol.*– 2017.– Vol. 1003.– P. 187–221. doi: 10.1007/978-3-319-57613-8_10.
12. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (33).– P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehd210.
13. Caforio A.L., Malipiero G., Marcolongo R., Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
14. Camm J.A., Luscher T.F., Maurer G., Serruys P.W. ESC CardioMed (3 edn). Oxford University Press.– 2018.– 118 p. doi: 10.1093/med/9780198784906.001.0001.
15. Chimenti C., Verardo R., Scopelliti F. et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 915–925. doi: 10.1002/ejhf.796.
16. Corsten M., Heggermont W., Papageorgiou A.P. et al. The microRNA-221/-222 cluster balances the antiviral and inflammatory response in viral myocarditis // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 909–919. doi: 10.1093/eurheartj/ehv321.
17. Du S., Li Z., Xie X. et al. IL-17 stimulates the expression of CCL2 in cardiac myocytes via Act1/TRAF6/p38MAPK-dependent AP-1 activation // *Scandinav. J. Immunol.*– 2020.– Vol. 91 (1).– P. e12840 doi: 10.1111/sji.12840.
18. Eichhorn C., Bière L., Schnell F. et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2019.– Vol. 13.– P. 494–507. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039.
19. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Curr. Probl. Cardiol.*– 2013.– Vol. 38 (1).– P. 7–46. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
20. Fung G., Luo H., Qiu Y., Yang D., McManus B. Myocarditis // *Circ. Res.*– 2016.– Vol. 118 (3).– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
21. Gutierrez F.R., Sesti-Costa R., Silva G.K. et al. Regulation of the immune response during infectious myocarditis // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2014.– Vol. 12 (2).– P. 187–200. doi: 10.1586/14779072.2014.879824.
22. Hendry R.G., Bilawchuk L.M., Marchant D.J. Targeting matrix metalloproteinase activity and expression for the treatment of viral myocarditis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 212–215. doi: 10.1007/s12265-013-9528-2.
23. Heymans S., Corsten M.F., Verhesen W. et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 1420–1432. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001357.
24. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper L.T. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68.– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
25. Hua X., Song J. Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis // *Heart Fail. Rev.*– 2019.– Vol. 24 (6).– P. 1019–1030. doi: 10.1007/s10741-019-09799-w.
26. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy // *Pathology International.*– 2020.– Vol. 1.– P. 1–11. doi: 10.1111/pin.12868.
27. Kaya Z., Leib C., Katus H.A. Autoantibodies in heart failure and cardiac dysfunction // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110.– P. 145–158. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.24336.
28. Kindermann I., Barth C., Mahfoud F. et al. Update on myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2012.– Vol. 59 (9).– P. 779–792. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
29. Kuethe F., Lindner J., Matschke K. et al. Prevalence of parvovirus B19 and human bocavirus DNA in the heart of patients with no evidence of dilated cardiomyopathy or myocarditis // *Clin. Infect. Dis.*– 2009.– Vol. 49.– P. 1660–1666. doi: 10.1086/648074.
30. Kuhl U., Lassner D., Gast M. et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8.– P. 605–618. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001475.

31. Leone O., Pieroni M., Rapezzi C., Olivetto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics // *Virchows Arch.*– 2019.– Vol. 475 (3).– P. 279–301. doi: 10.1007/s00428-019-02615-8.
32. Liu Y.L., Wu W., Xue Y. et al. MicroRNA-21 and -146b in the pathogenesis of viral myocarditis by regulating TH-17 differentiation // *Arch. Virol.*– 2013.– Vol. 158.– P. 1953–1963. doi: 10.1007/s00705-013-1695-6.
33. Luyt C.E., Hékimian G., Ginsberg F. What's new in myocarditis? // *Intensive Care Med.*– 2016.– Vol. 42 (6).– P. 1055–1057. doi: 10.1007/s00134-015-4017-5.
34. Mahrholdt H., Greulich S. Prognosis in myocarditis // *J. Am. Col. Cardiol.*– 2017.– Vol. 70.– P. 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.
35. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis // *Herz.*– 2017.– Vol. 42 (4).– P. 425–438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
36. Maisch B. Cardio-Immunology of Myocarditis: Focus on Immune Mechanisms and Treatment Options // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
37. Massilamany C., Huber S.A., Cunningham M.W., Reddy J. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis // *J. Cardiovasc. Trans. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 165–171. doi: 10.1007/s12265-013-9519-3.
38. Myers J.M., Cooper L.T., Kem D.C. et al. Cardiac myosin-Th17 responses promote heart failure in human myocarditis // *JCI. Insight.*– 2016.– Vol. 1 (9).– P. e85851. doi: 10.1172/jci.insight.85851.
39. Pankuweit S., Klingel K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients // *Heart Fail. Rev.*– 2013.– Vol. 18 (6).– P. 683–702. doi: 10.1007/s10741-012-9357-4.
40. Peretto G., Sala S., Rizzo S. et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art // *Heart Rhythm Case Reports.*– 2019.– Vol. 16 (5).– P. 793–801. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
41. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (23).– P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
42. Reddy J., Massilamany C., Buskiewicz I., Huber S.A. Autoimmunity in viral myocarditis // *Curr. Opin. Rheumatol.*– 2013.– Vol. 25 (4).– P. 502–508. doi: 10.1097/BOR.0b013e3283620036.
43. Rose N.R. Learning from myocarditis: mimicry, chaos and black holes // *F1000Prime. Rep.*– 2014.– Vol. 25. doi: 10.12703/P6-25.
44. Rose N.R. Critical cytokine pathways to cardiac inflammation // *J. Interferon Cytok. Res.*– 2011.– Vol. 31.– P. 705–709. doi: 10.1089/jir.2011.0057.
45. Rutschow S., Leschka S., Westermann D. et al. Left ventricular enlargement in coxsakievirus-B3 induced myocarditis ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system // *Eur. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 630.– P. 145–151. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.12.019.
46. Schultheiss H.P., Fairweather D., Caforio A.L.P. et al. Dilated cardiomyopathy // *Nat. Rev. Dis. Primers.*– 2019.– Vol. 5 (1).– P. 32. doi: 10.1038/s41572-019-0084-1.
47. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi:10.1002/ejhf.1461.
48. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. et al. National Trends, Gender, Management, and Outcomes of Patients Hospitalized for Myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 124 (1).– P. 131–136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036.
49. Shao M., Wang D., Zhou Y. et al. Interleukin-10 delivered by mesenchymal stem cells attenuates experimental autoimmune myocarditis // *International Immunopharmacology.*– 2020.– Vol. 81 A. 106212 doi: 10.1016/j.intimp.2020.106212.
50. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.*– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi:10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
51. Soraya H., Clanachan A.S., Rameshrad M. et al. Chronic treatment with meformin suppresses toll-like receptor 4 signaling and attenuates left ventricular dysfunction following myocardial infarction // *Eur. J. Pharmacol.*– 2014.– Vol. 737.– P. 77–84. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.05.003.
52. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease // *Nat. Rev. Immunol.*– 2018.– Vol. 18.– P. 733–744. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8.
53. Tong R., Jia T., Shi R. Yan F. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome // *Cellular & Molecular Biology Letters.*– 2020.– Vol. 25 (6). doi: 10.1186/s11658-020-00203-2.
54. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults // *Circ. Res.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
55. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs? // *Curr. Genomics.*– 2015.– Vol. 16 (2).– P. 88–94. doi: 10.2174/1389202916999150120153344.
56. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2018.– Vol. 33 (3).– P. 325–333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.
57. Wang Z.H., Liao Y.H., Yuan L. et al. Continued elevation of plasma IL-4 and IL-17 predicts the progression from VMC to DCM // *Disease Markers.*– 2020.– Vol. 2020.– A. 9385472 doi: 10.1155/2020/9385472.
58. Weithauser A., Witkowski M., Rauch U. The role of protease-activated receptors for the development of myocarditis: possible therapeutic implications // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22 (4).– P. 472–484. doi: 10.2174/1381612822666151222160933.
59. Woudstra L., Juffermans L.J.M., van Rossum A.C. et al. Infectious myocarditis: the role of the cardiac vasculature // *Heart Fail. Rev.*– 2018.– Vol. 23 (4).– P. 583–595. doi: 10.1007/s10741-018-9688-x.
60. Wu B., Li J., Ni H., Zhuang X. et al. TLR4 Activation Promotes the Progression of Experimental Autoimmune Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy by Inducing Mitochondrial Dynamic Imbalance // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.*– 2018.– Vol. 2018.– A. 3181278. doi: 10.1155/2018/3181278.
61. Yan L., Hu F., Yan X. et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response // *J. Mol. Med. (Berl.)*– 2016.– Vol. 94.– P. 1063–1079. doi: 10.1007/s00109-016-1414-3.
62. Yang Y., Lv J., Jiang S. et al. The emerging role of toll-like

receptor 4 in myocardial inflammation // Cell. Death. Disease.– 2016.– Vol. 7.– P. e2234. doi: 10.1038/cddis.2016.140. 63. Zhao L., Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated cardiomyopathy // J. Immunol. Res.– 2018.– Vol. 2018.– A. 5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.

Современные представления о патогенезе миокардита

В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, Н.С. Поленова, Р.М. Кириченко, Й.Й. Гиреш, Е.Ю. Титов, А.С. Козлюк

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

Диагностика и прогнозирование течения миокардита остаются одной из наиболее сложных и нерешенных проблем современной кардиологии не только в Украине, но и в развитых странах мира. Общеизвестно, что для разработки адекватных методов диагностики, лечения и предупреждения осложнений необходимы фундаментальные знания, касающиеся патогенетических механизмов развития и прогрессирования определенного заболевания. В патогенезе нарушения сократительной функции сердца и его дилатации как в острую, так и в хроническую стадию миокардита, первостепенную роль играют иммунопатологические реакции, проявляющиеся аутоиммунизацией и гиперреактивностью по отношению к структурным элементам сердечной мышцы. В основе патогенетических механизмов вирусного миокардита лежит комплекс факторов – прямое цитотоксическое действие вируса на кардиомиоциты, активация процессов апоптоза, а также реакций первичного и вторичного иммунитета, поражение микрососудистого русла, ремоделирование сократительного аппарата сердечной мышцы. Основными провоспалительными цитокинами, которые вырабатываются иммунными клетками в очаге воспаления являются: γ -интерферон, фактор некроза опухоли α , интерлейкин (ИЛ) 1β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-17А, ИЛ-23. Другой механизм повреждения миокарда связан с активацией иммунопатологических реакций гуморального типа с синтезом кардиоспецифических антител, в частности к β_1 -адренорецепторам, кардиальному миозину, актину, ламинину, виментину и другим структурам сердечной мышцы. Существенная роль в патогенезе миокардита в настоящее время отводится стимуляции toll-подобных рецепторов 2-го и 4-го типа и активации матриксных металлопротеиназ, что имеет непосредственную связь с продукцией провоспалительных цитокинов. Перспективным для уточнения некоторых патогенетических механизмов воспалительного поражения сердечной мышцы на сегодняшний день считается и изучение роли разных типов микроРНК. В настоящее время мировой кардиологической общественностью признана актуальность дальнейшего изучения различных механизмов патогенеза миокардита с целью определения тех патогенетических звеньев, воздействие на которые может снизить патологический эффект аутоиммунного поражения сердца, уменьшить тяжесть течения заболевания и улучшить прогноз для пациентов с миокардитом.

Ключевые слова: миокардит, патогенез, клеточный и гуморальный иммунитет, цитокины, антитела.

Contemporary insight on myocarditis pathogenesis

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, N.S. Polenova, R.M. Kirichenko, J.J. Giresch, E.Yu. Titov, A.S. Kozliuk

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

Diagnosis and prognosis of myocarditis course remain one of the most complex and unsolved problems of contemporary cardiology, not only in Ukraine but also in the developed countries of the world. It is well known that in order to develop adequate methods of diagnosis, treatment and prevention of complications, fundamental knowledge regarding the pathogenetic mechanisms of the development and progression of a particular disease is necessary. In the pathogenesis of impaired cardiac function and its dilation in both acute and chronic stages of myocarditis, the primary role played by immunopathological reactions manifested by autoimmunization and hyperreactivity against the structural elements of the heart muscle. The pathogenetic mechanisms of viral myocarditis are based on a complex of factors – direct cytotoxic effect of virus on cardiomyocytes, activation of apoptotic processes, as well as reactions of primary and secondary immunity, microvascular lesion, remodeling of the contractile apparatus of the heart muscle. The main proinflammatory cytokines produced by immune cells in the inflammation zone are: γ -interferon, tumor necrosis factor- α , interleukin (IL) 1β , IL-2, IL-6, IL-17A, IL-23. Another mechanism of myocardial contraction is associated with the activation of immunopathological responses of the humoral type with the synthesis of cardiospecific antibodies, in particular to the β_1 -adrenoceptor, cardiac myosin, actin, laminin, vimentin and other structures of the heart muscle. A significant role in the pathogenesis of myocarditis is now given to stimulation of Toll-like receptors of type 2 and type 4 and activation of matrix metalloproteinases, which has a direct relationship with the production of proinflammatory cytokines. Promising to clarify some of the pathogenetic mechanisms of inflammatory heart damage is currently considered the study of different microRNAs types. Currently, the world cardiology community recognizes the relevance of further study of the various mechanisms of myocarditis pathways in order to identify those pathogenetic links, the impact of which can reduce the pathological effect of inflammatory cardiac damage and the severity of the disease and improve prognosis for patients with myocarditis.

Key words: myocarditis, pathogenesis, cellular and humoral immunity, cytokines, antibodies.