

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

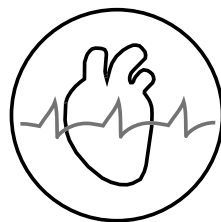
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
27

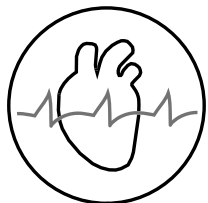
Номер
4

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. 408а

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 20.08.2020 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 15

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Зв'язок динамічних змін субпопуляцій моноцитів крові та розвитку ускладнень у хворих із гострим інфарктом міокарда

Т.В. Талаєва, О.М. Пархоменко, І.В. Третьак, О.В. Довгань, О.В. Шумаков

9 Relationship between dynamic changes in subpopulations of blood monocytes and the development of complications in patients with acute myocardial infarction

T.V. Talayeva, O.M. Parkhomenko, I.V. Tretyak, O.V. Dovhan, O.V. Shumakov

Клініко-функціональна характеристика хворих на ішемічну хворобу серця з гострим коронарним синдромом та коронарним шунтуванням в анамнезі

В.В. Матій, М.В. Рішко, О.О. Куцин

18 Clinical and functional features of patients with acute coronary syndrome and history of coronary artery bypass grafting

V.V. Matiy, M.V. Rishko, O.O. Kutsin

Серцева недостатність / Heart failure

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Н.А. Ткач, О.Л. Філатова, Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник, Н.Г. Ліпкан, Л.Г. Воронков

25 Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type II diabetes mellitus

N.A. Tkach, O.L. Filatova, T.I. Gavrilenko, G.Ye. Dudnik, N.G. Lipkan, L.G. Voronkov

Клінічна фармакологія / Clinical pharmacology

Порівняння ефективності різних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом

В.Й. Целуйко, Д.А. Корчагіна

35 The comparative effects of different fixed combinations of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension and hypothyroidism

V.Y. Tseluyko, D.A. Korchagina

Антитромботична терапія. / Antithrombotic therapy. Фармакоекономіка Pharmacoeconomics

Фармакоекономічні аспекти використання варфарину та нових оральних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Н.В. Бездітко

45 Pharmacoeconomic aspects of warfarin and new oral anticoagulants use as prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

N.V. Bezditko

Популяційна кардіологія / Population cardiology

Досвід впровадження регіонального реєстру пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром

**Л.В. Распутіна, Д.В. Діденко,
А.В. Соломончук**

54 Experience in implementing a regional registry of patients with acute coronary syndrome

**L.V. Rasputina, D.V. Didenko,
A.V. Solomonchuk**

Випадок із практики / Case report

Комплексний інтервенційний підхід до діагностики і лікування пацієнта з ішемічною хворобою серця та синдромом підключично-хребтового обкрадання

**А.П. Федорчук, М.В. Кучерява,
Г.Б. Маньковський, С.О. Кузьменко,
Н.М. Руденко**

62 Comprehensive intervention approach to the diagnosis and treatment of a patient with coronary artery disease and subclavian-vertebral robbery syndrome

**A.P. Fedorchuk, M.V. Kucheriava,
G.B. Mankovskiy, S.O. Kuzmenko,
N.M. Rudenko**

Случай развития синдрома Дресслера у больного с острым диффузным миокардитом

**Е.В. Онищенко, О.А. Епанчинцева,
Д.В. Рябенко, В.М. Тодуров**

69 A case of the development of Dressler syndrome in a patient with acute diffuse myocarditis

**O.V. Onyshchenko, O.A. Yepanchintseva,
D.V. Riabenko, V.M. Todurov**

Огляди / Reviews

Діагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології

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

78 Diagnosis of myocarditis as one of the actual problems in cardiology

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay,
S.V. Cherniuk, N.S. Polenova,
R.M. Kirichenko, I.I. Gireshe, Ye.Yu. Titov,
A.S. Kozliuk, Yu.A. Botsiuk**

Лікування артеріальної гіпертензії в осіб похилого віку

О.М. Ковальова

90 Treatment of hypertension in older patients

O.M. Kovalyova

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.

**ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«НАЦІОНАЛЬНИЙ НАУКОВИЙ ЦЕНТР
«ІНСТИТУТ КАРДІОЛОГІЇ ім. акад. М.Д. СТРАЖЕСКА» НАМН**



Директор – Коваленко В.М.,
академік НАМН України, д.м.н.,
професор, віце-президент НАМН

Діяльність провідного наукового центру зосереджена на вирішенні актуальних проблем кардіології, наданні хворим невідкладної та високотехнологічної допомоги, зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності.

У Центрі працюють: 1 академік НАМН України, 2 члени-кореспонденти НАМН України, 15 професорів, 30 докторів мед. наук, 87 кандидатів мед. наук та 84 лікарі.

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

Щорічно в центрі лікується понад 8 тисяч хворих та консультується близько 40 тисяч хворих.



м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
www.strazhesko.org.ua facebook.com/strazhesko
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

УДК 616.127-005.8-036.11-06+612.112
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.917>

Зв'язок динамічних змін субпопуляцій моноцитів крові та розвитку ускладнень у хворих із гострим інфарктом міокарда

Т.В. Талаєва, О.М. Пархоменко, І.В. Третяк,
О.В. Довгань, О.В. Шумаков

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

Мета роботи – визначити субпопуляційний склад моноцитів (МЦ) крові у хворих із гострим інфарктом міокарда (ГІМ) у 1-шу й на 7-му добу після розвитку гострого коронарного синдрому, дослідити взаємозв'язок між їх вмістом і динамікою змін та ризиком розвитку ускладнень після ГІМ.

Матеріали і методи. Обстежено 50 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST, яких госпіталізували в перші 6 год від початку захворювання. Усі хворі отримували стандартну рекомендовану терапію. При госпіталізації, до проведення реперфузійного лікування, та на 7-му добу захворювання всім хворим проводили загальноклінічне, біохімічне дослідження крові, двовимірну ехокардіографію серця та визначали субпопуляційний склад моноцитів периферійної крові методом проточної цитометрії. Надалі всі хворі були розподілені на дві підгрупи – зі збільшенням відносної кількості класичних CD14hiCD16⁻ МЦ (підгрупа 1) та з її зменшенням (підгрупа 2) протягом 7 діб спостереження. Групу контролю становили 15 практично здорових осіб без ознак ішемічної хвороби серця (ІХС) і 23 пацієнти з хронічним перебігом ІХС без перенесеного ГІМ.

Результати та обговорення. У підгрупі 1 відносна кількість «класичної» фракції МЦ під час спостереження зростала до (89,0±1,2) %, що було на 4,2 % більше, ніж у 1-шу добу, і на 12,5 % більше, ніж у контролі (p<0,05), тоді як абсолютна кількість класичних МЦ на 7-му добу збільшилася на 48 % порівняно з вихідним значенням (p<0,01). Відносна кількість проміжних (CD14hiCD16⁻) МЦ крові у хворих цієї підгрупи в 1-шу добу госпіталізації була на 70 % більшою, ніж у контролі, і на 42 % більшою, ніж у хворих 2-ї підгрупи (p<0,001), проте на 7-му добу вона зменшилася на 30 % порівняно з вихідним значенням, хоча залишилася на 8 % більшою, ніж у контролі (абсолютна кількість проміжних МЦ при цьому не змінювалася). Індекс активації (ІА) проміжних МЦ у 1-шу добу не відрізнявся між підгрупами і був на 40 % більший, ніж у контролі (p<0,001). Проте в динаміці спостереження в пацієнтів підгрупи 1 цей показник не змінювався, тоді як у хворих підгрупи 2 знизився на 60 % (p<0,001). Незважаючи на те, що абсолютна кількість протизапальних (патрульних) (CD14⁺lowCD16⁺⁺) МЦ не змінювалася до 7-ї доби спостереження (а їх відносна кількість незначно знизилася), їх ІА був значно нижчим, ніж у контролі (на 95 %) і у пацієнтів підгрупи 2 (на 92 %; p<0,001). У пацієнтів підгрупи 2 зниження відносної кількості класичних МЦ становило -7,7 % (з (90,4±0,8) до (83,4±1,2) %). Попри те, що абсолютна та відносна кількість проміжних МЦ зростали в динаміці, їх ІА знизився майже вдвічі, що свідчило про зниження прозапальної здатності цих МЦ. Відносна та абсолютна кількість патрульних МЦ крові зростали в динаміці на 37,4 % (p<0,0001) і на 268,3 % (p<0,01) відповідно. ІА патрульних МЦ був майже у 12 та 7 разів вищий, ніж у пацієнтів підгрупи 1, в 1-шу та на 7-му добу спостереження відповідно, що свідчило про значну активацію протизапальної активності патрульних МЦ. У пацієнтів підгрупи 1 у 3,3 разу частіше спостерігалось внутрішньосерцеве тромбоутворення, майже у 8 разів – дилатація лівого шлуночка, у 4 рази – зниження фракції викиду, і майже у 7 разів – патологічне післяінфарктне ремоделювання лівого шлуночка.

Висновки. Результати дослідження свідчать про важливу роль різних субпопуляцій МЦ крові у процесах пошкодження та відновлення міокарда (зокрема про прозапальну роль зростання чисельності класичних моноцитів та підвищення активності проміжних моноцитів, а також протизапальну роль зростання абсолютної і відносної кількості та активності патрульних моноцитів) у хворих з ГІМ і можуть бути основою для розроблення нових підходів до діагностики й попередження ускладнень цього захворювання.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, реперфузія, моноцити, запалення, ускладнення.

Незважаючи на численні дослідження, на сьогодні не вистачає чітких критеріїв оцінки ризику тяжкого перебігу та розвитку ускладнень після гострого коронарного синдрому (ГКС). Природа ураження міокарда при ішемії та реперфузії після достатньо тривалого періоду порушеного кровопостачання має багато загальних рис із запальним процесом. На ізольованому серці щурів показано, що реперфузований міокард характеризується всіма ознаками запалення: високим рівнем продукції вільних радикалів, посиленою інфільтрацією нейтрофілів та моноцитів (МЦ), зростанням експресії мРНК ядерного фактора κВ (NF-κB). Вираженість запалення відіграє визначальну роль у частці ішемізованого міокарда, та в умовах експерименту блокада фактора NF-κB при оклюзії вінцевої артерії попереджала розвиток гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Цей ефект був пов'язаний зі зменшенням експресії генів інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та VCAM-1, послабленням інфільтрації міокарда моноцитами, нейтрофілами та лімфоцитами. Встановлено, що захисна дія статинів в умовах реперфузії міокарда також пояснюється їх здатністю інактивувати фактор NF-κB. Це поєднується з послабленням експресії моноцитарного хемотаксичного протеїну (MCP) 1, циклооксигенази 2-го типу та ІЛ-8 [9].

Реперфузійне ураження міокарда певною мірою пов'язане з експресією на ендотелії молекул адгезії ICAM-1, наступною адгезією та трансендотеліальною міграцією нейтрофілів і МЦ. Цей процес визначається вивільненням фактора некрозу пухлини α (ФНП-α) та активацією фактора NF-κB, перебігає за класичною двохетапною схемою розвитку запалення. На першому етапі відбувається лабільний контакт запальних клітин крові з ендотеліоцитами у вигляді їх «прокатування», що визначається взаємодією Р-селектину ендотеліоцитів з їх лігандами (PSGL-1) на клітинах крові та супроводжується експресією ендотеліоцитами молекул адгезії ICAM-1. На другому етапі відбувається міцна адгезія нейтрофілів та МЦ за рахунок зв'язування їх β₂-інтегринів з ендотеліальними ICAM-1. Усунення первинної адгезії лейкоцитів до ендотелію в першу фазу суттєво не впливає на вираженість та динаміку реперфузійного ураження, тоді як попередження другого етапу адгезії супроводжується вираженим кардіопротекторним ефектом [4].

Пошкоджувальна дія нейтрофілів та МЦ, що мігрували під час реперфузії в зону ішемії, пов'язана з їх здатністю вивільнювати вільні радикали кисню (супероксидний та гідроксильний), стимулювати фосфоліпазу А₂ та посилювати гідроліз фосфоліпідів клітинних мембран. Радикали кисню продукуються мембранозв'язаним фермен-

том NADPH-оксидазою, що активується прозапальними цитокінами, С5а компонентом комплексу, фактором активації тромбоцитів, ангіотензином II. Радикали кисню додатково стимулюють вивільнення з клітин крові та стінки судин прозапальних медіаторів, що посилює експресію глікопротеїнових комплексів на нейтрофілах і МЦ та молекул адгезії ICAM-1 на ендотелії в поєднанні з пригніченням продукції факторів, які мають антиадгезивні властивості (оксид азоту (NO), аденозин, простагліцині). Фактор активації тромбоцитів стимулює також тромбоцити, які діють синергічно з нейтрофілами та МЦ [19].

На сьогодні участь МЦ у патогенезі ушкодження міокарда при ГКС ніким не заперечується. У низці досліджень показано наявність кореляційного зв'язку між підвищенням кількості МЦ крові, що циркулюють, та розвитком дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) після розвитку ГІМ [4]. Водночас у інших дослідженнях [17] продемонстровано, що у хворих з підвищеним вмістом МЦ, що циркулюють, відзначено швидше відновлення функції ЛШ після ГІМ. І тільки відкриття останнім часом різних субпопуляцій МЦ крові іноді з прямо протилежними функціями пояснює отримані суперечливі результати. Виділяють три субпопуляції МЦ: класичні МЦ, що характеризуються високим рівнем експресії CD14-рецепторів на клітинній поверхні та відсутністю CD16-рецепторів (CD14^{hi}CD16⁻), перехідні МЦ з високим рівнем експресії CD14 та низьким рівнем експресії CD16 (CD14^{hi}CD16⁺) та некласичні з низьким рівнем експресії CD14 і високим рівнем експресії CD16 (CD14^{dim}CD16⁺⁺), що розрізняються фенотипічно та функціонально.

Мета роботи – визначити субпопуляційний склад моноцитів крові у хворих із гострим інфарктом міокарда у 1-шу й на 7-му добу після розвитку гострого коронарного синдрому, дослідити взаємозв'язок між їх вмістом і динамікою змін та ризиком розвитку ускладнень після гострого інфаркту міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження проведено із залученням 50 хворих віком у середньому (61,94±1,42) року з ГІМ з елевацією сегмента ST, яких госпіталізували у відділення реанімації та інтенсивної терапії в перші 6 год від початку захворювання. Усі хворі отримували стандартну рекомендовану терапію [12]. Крім проведення коронароангіографії і стентування, призначали подвійну антитромбоцитарну терапію (ацетилсаліцилову кислоту із тикагрелором), β-адреноблокатори, інгібітори ангіотензинпере-

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда (n=50)

Показник	Значення
Чоловіки	39 (74 %)
Артеріальна гіпертензія	45 (85 %)
Цукровий діабет	12 (23 %)
Куріння	17 (32 %)
Індекс маси тіла > 30 кг/м ²	19 (36 %)
Стабільна стенокардія в анамнезі	3 (6 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	8 (15 %)
Реваскуляризація в анамнезі	1 (2 %)
ГПМК в анамнезі	3 (6 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	6 (11 %)

ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу.

творювального ферменту, блокатори мінералокортикоїдних рецепторів, за потреби нітрати, антиаритмічні засоби. В аналіз не залучали хворих із тяжкою серцевою недостатністю, відомими захворюваннями нирок і печінки, хронічними захворюваннями опорно-рухового апарату. Клінічну характеристику хворих наведено в *табл. 1*.

При госпіталізації (до проведення реперфузії міокарда) та на 7-му добу захворювання всім хворим проводили загальноклінічне біохімічне дослідження крові, двовимірну ехокардіографію серця. Ехокардіографічне обстеження виконували на ультразвуковому сканері SSH-880CV Aplio Artida (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) в 1-шу та на 8-му добу госпітального періоду. Субпопуляційний склад моноцитів периферійної крові досліджували методом проточної цитометрії за допомогою реагентів для визначення кластерів диференціації CD14, CD16 та CD45 виробництва BD Bioscience. Як антикоагулянт інкубували 100 мкл периферичної крові з КЗЕДТА протягом 15–20 хв із сумішшю FITC – кон'югованих моноклональних антитіл до CD14, PE – кон'югованих моноклональних антитіл до CD16 та APC – кон'югованих моноклональних антитіл до CD45 у захищеному від світла місці. Після інкубації проводили лізис еритроцитів за допомогою лізувального розчину OptiLyse з подальшим додаванням 500 мкл РВС, відмивали і ресуспендували клітини крові у фосфатно-сольовому буфері (РВС). Досліджували моноцити CD14⁺, які за рівнем експресії CD14 і CD16 розділяли (за апаратспецифічним протоколом) на три субпопуляції: CD14hiCD16⁻, CD14hiCD16⁺ і CD14dimCD16⁺⁺. Рівень експресії

маркерів на клітинах визначали за інтенсивністю флуоресценції (світіння) досліджуваних маркерів. Це пов'язано з принципом роботи проточного цитофлуориметра: досліджувані клітини інкубуються з моноклональними антитілами, які специфічно зв'язуються з певними антигенами (в цьому випадку – поверхневими) або їх епітопами. Кожне антитіло «мічене» флуоресцентним барвником, який при проходженні в камері проточного цитофлуориметра через промінь лазера випромінює імпульс світла певної довжини, котрий реєструється фотоелектронним примножувачем. Кількість антитіл, які зв'язуються з однією клітиною, та відповідна сила світіння залежать (за інших однакових умов) від кількості антигенів (рецепторів або їх частин) на поверхні клітини. Результатом дослідження є кількість клітин, які пройшли детекцію, та інтенсивність їх світіння. Інтенсивність флуоресценції обчислюється апаратно в умовних одиницях і вважається маркером щільності (кількості) певних антигенів, розташованих на поверхні клітини [7, 16].

Для оцінки ступеня активації МЦ оцінювали індекс їх активації (як співвідношення інтенсивності світіння CD16 до абсолютної кількості клітин) [3]. Для підрахунку кількості моноцитів у мкл до суспензії клітин додавали 100 мкл флуоросфер FlowCount (Beckman Coulter Inc., США). Цитофлуориметричний аналіз виконували на проточному цитометрі NAVIOS (Beckman Coulter Inc.).

Групу контролю становили 15 практично здорових осіб без ознак ішемічної хвороби серця (ІХС) та 23 пацієнти із хронічним перебігом ІХС без перенесеного ГІМ.

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2016 та статистичної програми Statistica (StatSoft Inc, 7.0.61.0).

РЕЗУЛЬТАТИ

У пацієнтів з ГІМ у 1-шу добу захворювання відносна кількість МЦ, що мають класичний фенотип CD14hiCD16⁻, становила (88,2±6,7) % і практично не відрізнялася від аналогічного показника у хворих на ІХС, проте була на 10,3 % більша, ніж у контрольній групі (p<0,05). Розвиток ГІМ супроводжувався зростанням у периферійній крові субпопуляції МЦ, що продукують прозапальні цитокіни – відносна кількість проміжних моноцитів МЦ (CD14hiCD16⁺) у 1-шу добу після розвитку ГІС становила (7,05±0,57) %, що на 42 % перевищувало контрольне значення (p<0,05). Водночас відзначено зменшення вмісту в крові некласичної субпопуляції МЦ (CD14dimCD16⁺⁺), майже на

67 % порівняно з таким в осіб контрольної групи ($p < 0,05$).

Через 7 днів лікування у хворих не зафіксовано статистично значущих змін усіх субпопуляцій МЦ крові порівняно з аналогічними показниками, визначеними в 1-шу добу госпіталізації.

Детальніший аналіз змін субпопуляцій МЦ крові у хворих з ГІМ свідчив про існування двох видів динаміки цих змін протягом 7 днів спостереження, що мали різноспрямований характер. У зв'язку з цим усі хворі були розподілені на дві підгрупи – зі збільшенням кількості класичних МЦ (підгрупа 1) і зі зменшенням їх кількості (підгрупа 2). Клінічна характеристика хворих і дані про динаміку субпопуляцій моноцитів представлені відповідно в *табл. 2 і 3*.

За клініко-анамнестичними характеристиками в підгрупі 1 була більшою частка пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда в минулому, в підгрупі 2 була більшою частка пацієнтів із цукровим діабетом та переважала чоловіча стать, за іншими показниками групи статистично значуще не відрізнялися.

Динаміка відносної кількості субпопуляцій МЦ протягом 7 днів захворювання в підгрупі 1 являла собою зростання класичної субпопуляції МЦ крові та зменшення вмісту проміжної і патрульної фракції МЦ у відсотковому співвідношенні. Так, відносна кількість класичних МЦ ($CD14hiCD16^-$) під час спостереження зростала до $(89,0 \pm 1,2) \%$, що було на 4,2 % більше, ніж у 1-шу добу і на 12,5 % – ніж у контрольній групі ($p < 0,05$). Абсолютна кількість класичних МЦ на 7-му добу збільшилася на 48 % порівняно з вихідним значенням ($p < 0,01$). Відносна кількість проміжних ($CD14hiCD16^+$) МЦ крові у хворих цієї підгрупи в 1-шу добу госпіталізації була на 70 % більшою, ніж у контрольній групі, і на 42 % більшою, ніж у хворих підгрупи 2 ($p < 0,001$), проте на 7-му добу вона зменшилася на 30 % порівняно з вихідним значенням, хоча залишилася на 8 % більшою, ніж у контрольній групі. Водночас в абсолютних значеннях кількість проміжних МЦ практично не змінювалася

Таблиця 2

Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда у підгрупах залежно від динаміки кількості окремих субпопуляцій моноцитів

Показник	Підгрупа 1 (n=21)	Підгрупа 2 (n=29)
Вік, роки	61,57±1,75	62,2±2,12
Чоловіча стать	12 (57,14 %)	23 (79,3 %) **
Час від початку больового синдрому	3,75±0,42	4,81±0,93
Артеріальна гіпертензія	20 (95,24 %)	25 (86,21 %)
Куріння	11 (52,38 %)	10 (34,48%)
Цукровий діабет	3 (14,3 %)	8 (27,59 %) *
Післяінфарктний кардіосклероз	7 (33,3 %)	1 (3,45 %) **
ГПМК в анамнезі	1 (4,76 %)	2 (6,9 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих підгрупи 1: * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$.

протягом спостереження. Індекс активації МЦ, що оцінювався як відношення інтенсивності світіння CD16 до абсолютної кількості клітин, в 1-шу добу спостереження становив 0,054 ум. од., що було на 40 % більше, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), і практично таким само, як і в пацієнтів підгрупи 2. Проте до 7-ї доби спостереження в пацієнтів підгрупи 1 інтенсивність активації проміжних МЦ залишалася на тому ж рівні і перевищувала аналогічний показник у пацієнтів підгрупи 2 на 60 % ($p < 0,001$), у яких він різко знизився. У пацієнтів підгрупи 1 у 1-шу добу госпіталізації вміст патрульних МЦ становив $(5,94 \pm 0,70) \%$, на 7-му добу спостереження відзначено зниження відносної кількості патрульної субпопуляції МЦ до $(5,65 \pm 0,50) \%$. Незважаючи на те, що абсолютна кількість

Таблиця 3

Зміни відносної кількості субпопуляцій моноцитів крові у підгрупах хворих з гострим інфарктом міокарда ($M \pm \sigma$)

Показник	Підгрупа 1 (n=21)		Підгрупа 2 (n=29)	
	1-ша доба	7-ма доба	1-ша доба	7-ма доба
Класичні Мц ($CD14hiCD16^-$), %	85,44±1,30	89,04±1,20*	90,42±0,80	83,44±1,20**
Проміжні Мц ($CD14hiCD16^+$), %	8,25±0,70	5,77±0,50*	5,80±0,50	7,97±0,50*
Патрульні Мц ($CD14dimCD16^{++}$), %	5,94±0,70	5,65±0,60	3,68±0,40	8,52±0,90**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих відповідної підгрупи в 1-шу добу: * $p \leq 0,01$; ** $p \leq 0,0001$.

Таблиця 4

Частота ускладнень госпітального перебігу в підгрупах хворих з гострим інфарктом міокарда

Показник	Підгрупа 1 (n=21)	Підгрупа 2 (n=29)
Аневризма	8 (38 %)	8 (28,5 %)
Внутрішньосерцеве тромбоутворення	5 (23,76 %)	2 (7,14 %)*
Гостра лівовшлуночкова недостатність	5 (23,8 %)	6 (21,4 %)
Дилатація ЛШ (зростання КДО > 10 %)	12 (57 %)	3 (7 %)**
Патологічне ремоделювання (↑КДО + ↓ФВ)	5 (23,8 %)	1 (3,5 %)
Зниження ФВ	9 (43 %)	2 (10,3 %)**

КДО – кінцеводіастолічний об'єм; ФВ – фракція викиду. Різниця показника статистично значуща порівняно з такими ж хворих підгрупи 1: * $p < 0,05$; ** $p < 0,0001$.

патрульних МЦ не зростала до 7-ї доби спостереження, індекс їх активації був значно нижчим (на 95 %), ніж у контрольній групі і в пацієнтів підгрупи 2 (на 92 %, $p < 0,001$). Це могло свідчити про виснаження протизапальних властивостей неklasичних МЦ у пацієнтів підгрупи 1.

Зниження відносної кількості класичної субпопуляції МЦ у пацієнтів підгрупи 2 становило $-7,7$ % (з $(90,4 \pm 0,8)$ до $(83,4 \pm 1,2)$ %). Незважаючи на те, що кількість проміжних МЦ, як у відсотковому, так і в абсолютних значеннях, зростала до 7-ї доби спостереження, індекс їх активності знизився майже вдвічі, що свідчило про зниження прозапальної здатності даних МЦ. Кількість протизапальних (патрульних) МЦ крові зростала до 7-ї доби спостереження на $37,4$ % – з $(3,68 \pm 0,40)$ до $(8,52 \pm 0,90)$ % ($p < 0,0001$). Аналогічним чином відзначено зростання цих МЦ і в абсолютних значеннях: з $(19,24 \pm 1,53)$ мкл до $(70,86 \pm 6,76)$ мкл ($p < 0,01$). Індекс активації патрульних МЦ був майже у 12 та 7 разів вищим, ніж у пацієнтів підгрупи 1 у 1-шу та на 7-му добу спостереження відповідно, що свідчило про значну активацію протизапальної активності патрульних МЦ.

У подальшому було проведено аналіз розвитку ускладнень у пацієнтів обох підгруп (табл. 4).

Відзначено, що у хворих підгрупи 1 у 3,3 разу частіше спостерігали внутрішньосерцеве тромбоутворення, майже у 8 разів – дилатацію ЛШ, у 4 рази – зниження ФВ, і майже у 7 разів – патологічне післяінфарктне ремоделювання ЛШ (одночасне зростання КДО та зниження ФВ).

ОБГОВОРЕННЯ

У крові людини МЦ становлять від 3 до 8 % лейкоцитів периферійної крові. Уперше неоднорідність популяції МЦ була показана в експериментальних дослідженнях на мишах [13]. Спочатку на мишах за рівнем експресії поверхневих маркерів Gr та Ly6C було виділено дві основні субпопуляції МЦ: Gr1⁺ (Ly6C⁺) та Gr1⁻ (Ly6C⁻), пізніше було доведено існування 3-ї субпопуляції з унікальними властивостями Gr1 (Ly6Cdim) [19]. Кожна субпопуляція володіє індивідуальним набором пріоритетних функцій.

МЦ субпопуляції Gr1⁺ виконує важливу роль у захисті від інфекції та заживленні тканин [13]. Це класична субпопуляція МЦ людини (CD14hiCD16⁻). Завдяки високій експресії на мембрані CCR2 (хемокіновий рецептор до MCP-1), CD62L (L-селектин) вони здатні мігрувати у вогнище гострого запалення, де для виконання ефекторних функцій диференціюються в запальні макрофаги або в антигенпрезентаційні дендритні клітини [15, 20]. Активовані МЦ (CD14hiCD16⁻) володіють високою фагоцитарною активністю, секретують антимікробні фактори, активні форми кисню, NO, мієлопероксидазу, хемокіни, стимулюють проліферацію T-ефекторів [10].

Характерна особливість МЦ Gr1⁻ або неklasичних МЦ (CD14dimCD16⁺⁺) пов'язана з активним синтезом протизапальних (IL-10, трансформувальний фактор росту β) та проангіогенних факторів (VTGF, FGF) [2]. Крім того, неklasична субпопуляція МЦ має на поверхні високий рівень рецепторів до фракталкіну (CXCR1 та CXCR2). Фракталкін експресований на мембрані ендотеліальних та епітеліальних клітин та виконує роль молекули адгезії. Експерименти з міграцією МЦ через шар ендотеліальних клітин показали, що цей процес іде за участю рецептора до фракталкіну CX3CR1 [18]. Висока концентрація CX3CR1 дозволяє субпопуляції МЦ (CD14dimCD16⁺⁺) здійснювати трансміграцію через інтактний ендотелій судин, що обумовило назву цієї субпопуляції як «патрульну», оскільки ці клітини здатні прикріплюватися до ендотелію судин, рухатися впродовж капілярів, дрібних вен та артерій і здійснювати контроль за станом ендотелію [2]. Фракталкін – унікальний хемокін, що функціонує не тільки як хемоатрактант, а і як молекула адгезії. Розчинений у крові фракталкін викликає міграцію МЦ, тоді як фіксований на мембрані фракталкін забезпечує їх захоплення, посилену міграцію в судинну стінку та їх активацію.

Динамічні зміни експресії фракталкіну зареєстровані при ішемічних ураженнях. Показано зниження експресії фракталкіну на ендотеліальних

клітинах на етапі гострого ураження, що триває від 1 до 4 діб, і підвищення – у 2-й фазі заживлення тканин. Відповідно до цих даних описано два етапи залучення різних субпопуляцій МЦ при формуванні різних фаз запалення і після ГІМ. У гострій фазі (у перші 4 дні) під дією прозапальних цитокінів та хемокінів (CCL2), що вивільнюються з уражених тканин, у вогнище мігрують класичні МЦ (CD14^{hi}CD16⁻). Ця субпопуляція МЦ фагоцитуює некротизовані та апоптотично змінені клітини, синтезує протеази, що призводить до санації вогнища ураження та деградації позаклітинного матриксу, створення умов для переміщення клітин. У період заживлення завдяки інтенсивній експресії фракталкіну на поверхні ураженого ендотелію у вогнище запалення мігрують некласичні МЦ, що мають на поверхні рецептори до фракталкіну. Ці клітини беруть участь у репарації тканин, залучаючи у вогнище фібробласти, стимулюючи ангиогенез, формуючи грануляції та знижуючи ознаки запалення. Некласична субпопуляція МЦ (CD14^{dim}CD16⁺⁺) в основному розташована в маргінальному пулі крові вздовж ендотелію судин і володіє високою міграційною активністю навіть через неактивовані ендотелії. Фізична активність та стрес супроводжуються значним підвищенням вмісту в крові патрульних МЦ за рахунок їх переміщення з маргінального пулу. Такий перерозподіл субпопуляцій пов'язують з підвищенням рівня катехоламінів у крові.

У крові людей була виявлена ще одна субпопуляція МЦ – проміжна (CD14^{hi}CD16⁺). Для цих МЦ характерна помірна фагоцитарна активність, обмежена здатність до респіраторного вибуху та синтезу хемокінів при одночасному активному синтезі прозапальних цитокінів (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6), що не характерно для інших субпопуляцій. Завдяки цим особливостям проміжна субпопуляція МЦ здатна підтримувати активну запальну реакцію та брати участь в ураженні тканин, зокрема – міокарда.

У клінічному дослідженні L.D. Tarr та співавтори розподілили МЦ на три субпопуляції та вивчили їх динаміку в пацієнтів, що перенесли ГІМ з елевацією сегмента ST [21]. Виявлено значне підвищення вмісту проміжної субпопуляції МЦ (CD14^{hi}CD16⁺) у перші дні після події. Водночас в іншому дослідженні виявлено підвищення кількості некласичних (CD14^{low}CD16⁺) МЦ у хворих на ІХС порівняно з ангиографічно здоровими особами [20].

У дослідженні, проведеному у хворих з ГІМ, визначено, що вміст MCP-1-хемоатрактанту МЦ зростає через 3 год після больового нападу, досягає максимуму через 24 год з наступним поступовим зменшенням. У дослідженні OPUS-TIMI 16 рівень MCP-1 (у 2270 пацієнтів з ГІМ) був незалежно

пов'язаний з підвищеним ризиком смерті або розвитку повторного інфаркту міокарда протягом наступних 10 місяців. Це пов'язують зі зростанням проникнення прозапальних МЦ (CD14^{hi}CD16⁻) в міокард, що негативно впливає на його заживлення [14, 17].

В експерименті показано, що в мишей з відсутнім геном MCP-1 відзначено нижчу експресію мРНК ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 через 6 год реперфузії після експериментального ГІМ унаслідок зменшення міграції проміжної субпопуляції МЦ крові [8].

Показано, що підвищена кількість CD14^{hi}CD16⁻ МЦ на 7-му добу після ГІМ негативно пов'язана з відновленням міокарда після ГІМ [21]. Збільшення кількості цієї фракції МЦ було пов'язано з розвитком дисфункції ЛШ після розвитку ГІМ [22].

В експериментальних дослідженнях M. Nahrendorf та співавтори продемонстрували, що CD14^{hi}CD16⁻ МЦ домінують у вогнищах ураження в міокарді протягом перших 3 днів після ГІМ і поглинають некротичні маси, таким чином здійснюють свою фагоцитарну, протеолітичну, прозапальну функції [13]. На 4-ту–7-му добу після ГІМ у зоні ушкодження міокарда накопичуються CD14^{dim}CD16⁺ МЦ і зменшується кількість CD14^{hi}CD16⁻ МЦ. Водночас значне зростання CD14^{hi}CD16⁻ МЦ у міокарді на 7-му–10-ту добу розвитку ГІМ негативно корелює з відновленням ушкодженого міокарда.

Близькі до описаних у літературі даних були отримані в нашому дослідженні, коли на тлі розвитку тромботичних ускладнень і ремоделювання ЛШ у хворих підгрупи 1 ми спостерігали зменшення у крові відносної кількості прозапальної субпопуляції МЦ з високим показником індексу активації. Враховуючи, що вираженість експресії рецепторів на поверхні МЦ (на яку вказує індекс активації) свідчить про здатність МЦ продукувати прозапальні цитокіни, хемокіни та молекули адгезії, можна стверджувати, що зростання індексу активації є показником підвищення прозапального потенціалу цього пулу МЦ [1, 6, 19]. Також у нашому дослідженні ми спостерігали зменшення відсотка патрульної субпопуляції МЦ зі зниженням індексу їх активації (яке в цьому контексті можна розглядати як зменшення протизапального потенціалу) у хворих підгрупи 1 [1]. Динамічне зменшення відносної кількості проміжної та патрульної субпопуляцій МЦ у периферичній крові може бути пояснене їх міграцією в зону ушкодження міокарда, де, зокрема, підвищена продукційна здатність CD14^{hi}CD16⁺ МЦ реалізується в підтриманні прозапальних процесів із порушенням загоювання серця [5, 6]. Водночас ми не спостерігали збільшення абсолютної кількості МЦ цих

двох субпопуляцій у динаміці спостереження у хворих підгрупи 1, тоді як кількість класичних МЦ значно зростала. Це збігається з результатами, отриманими в дослідженні PHAMOS [11].

ВИСНОВКИ

Результати дослідження свідчать про важливу роль субпопуляційного складу моноцитів кро-

ві у процесах пошкодження та відновлення міокарда (зокрема, про прозапальну роль зростання чисельності класичних моноцитів та підвищення активності проміжних моноцитів, а також проти-запальну роль зростання абсолютної і відносної кількості та активності патрульних моноцитів) у хворих з гострим інфарктом міокарда і можуть бути основою для розроблення нових підходів до діагностики та попередження ускладнень цього захворювання.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – О.П., Т.Т.; збір матеріалу – О.Д., О.Ш., І.Т.; огляд літератури, написання тексту – Т.Т., О.Д., О.Ш.; статистичне опрацювання даних – О.Д., І.Т.; редактування тексту – О.П., Т.Т., О.Ш.

Література

1. Матвеева В.Г., Григорьев Е.В. Проблемы и перспективы изучения субпопуляций моноцитов крови в патогенезе заболеваний, связанных с воспалением // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.– 2016.– Т. 60, № 4.– С. 154–159. doi: 10.25557/0031-2991.2016.04.154-159.
2. Frangogiannis N.G. Regulation of the inflammatory response in cardiac repair // Circ. Res.– 2012.– Vol. 110.– P. 159–173. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303577.
3. Gawdat K., Legere S., Wong C. et al. Changes in Circulating Monocyte Subsets (CD16 Expression) and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio observed in patients undergoing Cardiac Surgery // Front. Cardiovasc. Med.– 2017.– Vol. 4.– P. 1–12. doi: 10.3389/fcvm.2017.00012.
4. Ghattas A., Griffiths H.R., Devitt A. et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis // J. Amer. Coll. Cardiol.– 2013.– Vol. 62.– P. 1541–1551. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043.
5. Glezeva N., Voon V., Watson C. et al. Exaggerated Inflammation and Monocytosis Associate With Diastolic Dysfunction in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Evidence of M2 Macrophage Activation in Disease Pathogenesis // J. Card. Fail.– 2015.– Vol. 21 (2).– P. 167–177. doi: 10.1016/j.cardfail.2014.11.004.
6. Gómez-Olarte S., Bolaños N., Echeverry M. et al. Intermediate monocytes and cytokine production associated with severe forms of chagas disease // Front. Immunol.– 2019.– Vol. 10.– P. 1671. doi: 10.3389/fimmu.2019.01671.
7. Goyert S.M., Cohen L., Gangloff S.C. et al. CD14 Workshop panel report, 1997, Leucocyte Typing VI, White Cell Differentiation Antigens // Garland Publishing, Inc.– 1997.– P. 963–965.
8. Heidt T., Courties G., Dutta P. et al. Differential contribution of monocytes to heart macrophages in steady-state and after myocardial infarction // Circ. Res.– 2014.– Vol. 115.– P. 284–295. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303567.
9. Hernandez-Rodriguez J., Seggara M., Vilardell C. et al. Elevated production of interleukin-6 is associated with a low incidence of disease-related ischemic events in patients with giant-cell arteritis // Circulation.– 2003.– Vol. 107 (19).– P. 2428–2434. doi: 10.1161/01.CIR.0000066907.83923.32.
10. Hilgendorf I., Gerhardt L.M.S., Tan T.C. et al. Ly-6Chi monocytes depend on Nr4a1 to balance both inflammatory and reparative phases in the infarcted myocardium // Circ. Res.– 2014.– Vol. 114.– P. 1611–1622. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303204.
11. Hopfner F., Jacob M., Ulrich C. et al. Subgroups of monocytes predict cardiovascular events in patients with coronary heart disease. The PHAMOS trial (Prospective Halle Monocytes Study) // Hellenic J. Cardiology.– 2019.– Vol. 60 (5).– P. 311–321. doi: 10.1016/j.hjc.2019.04.012.
12. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
13. Nahrendorf M., Swirski F.K., Aikawa E. et al. The healing myocardium sequentially mobilizes two monocyte subsets with divergent and complementary functions // J. Exp. Med.– 2007.– Vol. 204.– P. 3037–3047. doi: 10.1084/jem.20070885.
14. Park H.J., Chang K., Park C.S. et al. Coronary collaterals: the role of MCP-1 during the early phase of acute myocardial infarction // Int. J. Cardiol.– 2008.– Vol. 130.– P. 409–413. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.08.128.
15. Prabhu S.D. It takes two to tango: monocyte and macrophage duality in the infarcted heart // Circ. Res.– 2014.– Vol. 114.– P. 1558–1560. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.114.303933.
16. Schmidt R.E., Perussia B. Cluster report: CD16, 1989, Leucocyte Typing IV, White Cell Differentiation Antigens // Oxford University Press.– 1989.– P. 574–578.
17. Schwarz E.R., Meven D.A., Sulemanijee N.Z. et al. Monocyte chemoattractant protein 1-induced monocyte infiltration produces angiogenesis but not arteriogenesis in chronically infarcted myocardium // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.– 2004.– Vol. 9.– P. 279–289. doi: 10.1177/107424840400900408.
18. Shantsila E., Lip G.Y.H. Monocytes in Acute Coronary Syndromes // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.–

- 2009.– Vol. 29.– P. 1433–1438. doi: 10.1161/ATVBAHA.108.180513.
19. Swirski F.K., Robbins C.S. Neutrophils usher monocytes into sites of inflammation // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 112.– P. 744–745. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300867.
20. Tallone T., Turconi G., Soldati G. et al. Heterogeneity of human monocytes: an optimized four-color flow cytometry protocol for analysis of monocyte subsets // *J. Cardiovasc. Trans. Res.*– 2011.– Vol. 4 (2).– P. 211–219. doi: 10.1007/s12265-011-9256-4.
21. Tapp L.D., Shantsila E., Wrigley B.J. et al. The CD14⁺⁺CD16⁺ monocyte subset and monocyte-platelet interactions in patients with ST-elevation myocardial infarction // *J. Thromb. Haemost.*– 2012.– Vol. 10.– P. 1231–1241. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04603.x.
22. Tsujioka H., Imanishi T., Ikejima H. et al. Impact of heterogeneity of human peripheral blood monocyte subsets on myocardial salvage in patients with primary acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 54 (2).– P. 130–138. doi: 10.1016/j.jacc.2009.04.021.

Связь динамических изменений субпопуляций моноцитов крови и развития осложнений у больных с острым инфарктом миокарда

Т.В. Талаєва, А.Н. Пархоменко, И.В. Третьяк, Е.В. Довгань, А.В. Шумаков

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

Цель работы – определить субпопуляционный состав моноцитов (МЦ) крови у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) в 1-е и 7-е сутки после развития острого коронарного синдрома, исследовать взаимосвязь между их содержанием и динамикой изменений и риском развития осложнений после ОИМ.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST, поступивших в первые 6 ч от начала заболевания. Все больные получали стандартную рекомендованную терапию. При поступлении в стационар, до проведения реперфузионного лечения, и на 7-е сутки заболевания всем больным выполняли общеклиническое, биохимическое исследование крови, двумерную эхокардиографию сердца и определяли субпопуляционный состав моноцитов периферической крови методом проточной цитометрии. В дальнейшем все больные были разделены на две подгруппы – с увеличением процента «классических» CD14^{hi}CD16⁻ МЦ (подгруппа 1) и с их уменьшением (подгруппа 2) в течение 7 суток наблюдения. Группу контроля составили 15 практически здоровых лиц без признаков ишемической болезни сердца (ИБС) и 23 пациента с хроническим течением ИБС без перенесенного ОИМ.

Результаты и обсуждение. В подгруппе 1 относительное количество классической фракции МЦ при наблюдении возросло до (89,0±1,2) %, что было на 4,2 % больше, чем в 1-е сутки и на 12,5 % – чем в контроле (p<0,05), тогда как абсолютное количество классических МЦ на 7-е сутки увеличилось на 48 % по сравнению с исходным значением (p<0,01). Относительное количество промежуточных (CD14^{hi}CD16⁺) МЦ крови у больных данной подгруппы в 1-е сутки госпитализации было на 70 % больше, чем в контроле, и на 42 % больше, чем у больных подгруппы 2 (p<0,001), однако на 7-е сутки оно уменьшилось на 30 % по сравнению с исходным значением, хотя осталось на 8 % больше, чем в контроле (абсолютное количество промежуточных МЦ при этом не изменялось). Индекс активации (ИА) промежуточных МЦ в 1-е сутки не отличался между подгруппами и был на 40 % больше, чем в контроле (p<0,001). Однако в динамике наблюдения у пациентов подгруппы 1 этот показатель не менялся, тогда как в подгруппе 2 ИА снизился на 60 % (p<0,001). Несмотря на то, что абсолютное количество противовоспалительных (патрулирующих) (CD14^{low}CD16⁺⁺) МЦ не изменялось к 7-м суткам наблюдения (а их процент незначительно снизился), их ИА был значительно ниже, чем в контроле (на 95 %) и у пациентов подгруппы 2 (на 92 %; p<0,001). У пациентов подгруппы 2 снижение относительного количества классических МЦ составило –7,7 % (с (90,4±0,8) % до (83,4±1,2) %). Несмотря на то, что абсолютное и относительное количество промежуточных МЦ в этой подгруппе возрастали в динамике, индекс их активности снизился почти в 2 раза, что свидетельствовало о снижении провоспалительной способности данных МЦ. Относительное и абсолютное количество патрулирующих МЦ крови в подгруппе 2 увеличились в динамике на 37,4 % (p<0,0001) и 268,3 % (p<0,01) соответственно. ИА патрулирующих МЦ был почти в 12 и 7 раз выше, чем у пациентов подгруппы 1 в 1-е и 7-е сутки наблюдения соответственно, что свидетельствовало о значительной активации противовоспалительной активности патрулирующих МЦ. У пациентов подгруппы 1 в 3,3 раза чаще наблюдалось внутрисердечное тромбообразование, почти в 8 раз – дилатация левого желудочка, в 4 раза – снижение фракции выброса и почти в 7 раз – патологическое постинфарктное ремоделирование левого желудочка.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о важной роли различных субпопуляций МЦ крови в процессах повреждения и восстановления миокарда (в частности, о провоспалительной роли роста численности классических МЦ и повышении активности промежуточных МЦ, а также о противовоспалительной роли увеличения абсолютного и относительного количества и активности патрулирующих МЦ) у больных с ОИМ и могут быть основой для разработки новых подходов к диагностике и предупреждению осложнений этого заболевания.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, реперфузия, моноциты, воспаление, осложнения.

Relationship between dynamic changes in subpopulations of blood monocytes and the development of complications in patients with acute myocardial infarction

T.V. Talayeva, O.M. Parkhomenko, I.V. Tretyak, O.V. Dovhan, O.V. Shumakov

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

The aim – to determine the extent of different subpopulations of blood monocytes in acute myocardial infarction (AMI) with ST-segment elevation patients on day 1 and 7 and to evaluate the relationship between their content and the dynamics of changes and the risk of complications after AMI.

Materials and methods. The composition of individual subpopulations of monocytes in the peripheral venous blood (and general clinical and biochemical blood tests) was evaluated in 50 pts with STEMI (who were admitted within 6 hours after the onset of the disease) at admission (before primary PCI) and on day 7. All patients received standard recommended therapy. Dynamic heart echocardiography was also performed on the 1st and 7th day. All patients were divided into 2 groups depending on the dynamical increase (1 group – 21 pts) or decrease (2 group – 29 pts) of classical monocytes (CD14hiCD16–) subpopulation during 7 days of follow-up. The control group included 15 healthy subjects with no signs of coronary heart disease and 23 pts with chronic coronary heart disease without AMI.

Results and discussion. In subgroup 1, the percentage of the «classical» fraction of monocytes during the observation increased to $89.0 \pm 1.2\%$, which was 4.2 % more than on the 1st day and 12.5 % more than in the control group ($p < 0.05$), while the absolute amount of classic monocytes on day 7 increased by 48 % compared to initial value ($p < 0.01$). The percentage of «intermediate» (CD14hiCD16+) blood monocytes in patients of this subgroup on the 1st day of hospitalization was 70 % higher than in the control group, and 42 % higher than in the 2nd subgroup of patients ($p < 0,001$), however, on the 7th day it decreased by 30 % compared to baseline, although it remained by 8 % more than in the control group (the absolute number of «intermediate» monocytes did not change). The activation index (IA) of the «intermediate» monocytes on the first day did not differ between subgroups and was 40 % higher than in the control group ($p < 0.001$). However, in the dynamics of observation, in patients of subgroup 1, this figure did not change, while in subgroup 2 IA decreased by 60 % ($p < 0.001$). Despite the fact that the absolute number of anti-inflammatory («patrolling») (CD14+lowCD16++) monocytes did not change until the 7th day of observation (and their percentage decreased slightly), their IA was significantly lower than in the control group (95 %) and in patients of subgroup 2 (92 %, $p < 0,001$). In patients of subgroup 2, the decrease of the percentage of «classic» monocytes was -7.7% (from 90.4 ± 0.8 to $83.4 \pm 1.2\%$). Despite the fact that the number and percentage of intermediate monocytes increased in dynamics, their IA decreased almost 2 times, which may indicate a decrease in the pro-inflammatory ability these monocytes. The percentage and number of «patrolling» monocytes increased in dynamics by 37.4 % ($p < 0.0001$) and by 268.3 % ($p < 0.01$), respectively. IA of patrolling monocytes was almost 12 and 7 times higher than in patients of subgroup 1 on the 1st and 7th day of observation, respectively, which may indicate a significant activation of anti-inflammatory activity of patrolling monocytes. Intracardiac thrombosis was 3.3 times more common in patients of subgroup 1, in this subgroup was also more often noted (compared to the subgroup 2): dilatation of the left ventricle (almost 8 times), reduction of left ventricular ejection fraction (4 times), and pathological post-infarction remodeling of the left ventricle (almost 7 times).

Conclusions. The results of the study indicate the important role of different subpopulations of blood monocytes in the processes of myocardial damage and recovery (in particular, the pro-inflammatory role of increasing the number of classical monocytes and increasing the activity of intermediate monocytes, as well as the anti-inflammatory role of increasing the number, percentage and activity of patrolling monocytes) in patients with AMI and can be the basis for developing new approaches to the diagnosis and prevention of complications of this disease.

Key words: acute myocardial infarction, reperfusion, monocytes, inflammation, complication.

УДК 616.127-005.4+616.127-005.8]+616.132+616.132.2]-089.168
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.1824>

Клініко-функціональна характеристика хворих на ішемічну хворобу серця з гострим коронарним синдромом та коронарним шунтуванням в анамнезі

В.В. Матій, М.В. Рішко, О.О. Куцин

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мета роботи – дослідити особливості клініко-функціональних показників у пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) та коронарним шунтуванням (КШ) в анамнезі.

Матеріали і методи. Обстежено 68 пацієнтів із ГКС, з них 30 – із КШ в анамнезі (основна група) і 38 – без попереднього КШ (група порівняння). Використано фізикальні та лабораторно-інструментальні методи дослідження, зокрема електрокардіографію, ультразвукове дослідження серця, коронарорентрикулографію, шунтографію та методи варіаційної статистики.

Результати та обговорення. У пацієнтів із ГКС і КШ в анамнезі виявлено вищу частоту і тривалість стабільної стенокардії напруження, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та поєднаної супутньої патології порівняно з групою хворих з ГКС без КШ. Крім того, в основній групі була вищою частота виявлення ГКС без елевації сегмента ST, повторного ГКС, прогресування серцевої недостатності та потреба в істотно довшому перебуванні у відділенні інтенсивної терапії, ніж у групі порівняння. За даними електрокардіографії, пацієнти основної групи характеризувалися значно вищою частотою виявлення патологічного зубця Q, фібриляції передсердь та шлуночків, а також поєднаних порушень ритму і провідності. За даними ехокардіографії, у групі хворих з ГКС і КШ в анамнезі виявлено статистично значуще нижчу фракцію викиду лівого шлуночка, збільшення розміру лівого передсердя і відношення Е/А, які свідчили про більш виражену серцеву недостатність, зокрема про систолічну і діастолічну дисфункцію лівого шлуночка, порівняно з пацієнтами групи порівняння.

Висновки. Хворі на ішемічну хворобу серця з ГКС та попереднім КШ характеризуються обтяженим анамнезом, тяжчим клінічним перебігом і більш вираженими змінами за даними електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця порівняно з групою без попереднього КШ, що потребує уточнення алгоритму ведення таких хворих.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, коронарне шунтування, клінічний перебіг, електрокардіографія, ехокардіографія, коронарорентрикулографія, шунтографія.

Відомо, що у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), які перенесли операцію прямої реваскуляризації міокарда – коронарне шунтування (КШ), протягом 10 років після втручання функціонують приблизно 60 % венозних та 90 % артеріальних анастомозів, а згідно з іншими даними, близько 20 % венозних шунтів зазнають оклюзії вже через рік після КШ [4, 9]. За результатами післяопераційної коронарорентрикулографії (КВГ), у пацієнтів, які перенесли КШ, швидко прогресують уже наявні зміни в шунтованих коро-

нарних артеріях до повної оклюзії судин, що обумовлено не тільки прогресуванням власне атеросклеротичного процесу, а й змінами інтракоронарної циркуляції після накладання шунтів [5, 8].

Таким чином, якщо ГКС у хворих на ІХС визначається ураженнями коронарних артерій з оклюзією або без оклюзії, то в пацієнтів після КШ гострі стани виникають як наслідок оклюзій нативного коронарного русла, так і через оклюзивні ураження аортокоронарних анастомозів, насамперед венозних шунтів.

Відомо, що пацієнти з ГКС і попереднім КШ, як правило, старші, характеризуються більшими розмірами вогнища ураження, перенесеними раніше серцево-судинними подіями (зокрема ГКС), вираженими симптомами застійної серцевої недостатності (СН), більшою кількістю серцево-судинних чинників ризику та коморбідних станів, включаючи артеріальну гіпертензію, дисліпідемію, ниркову недостатність та цукровий діабет [5, 6, 11].

Більшість авторів визнають, що вирішальне значення в розвитку післяінфарктного ремоделювання серця має локалізація інфаркту міокарда (ІМ). Відомо, що ІМ передньої локалізації характеризується тяжчим перебігом і гіршим прогнозом. Для гострого періоду ІМ передньої локалізації властиві виразніші дилатація та зниження скоротливої функції лівого шлуночка (ЛШ), у той час як гострий період ІМ нижньої (задньої) локалізації небезпечний вищим ризиком розвитку загрозливих для життя порушень ритму та провідності [10].

Низка авторів розглядають попереднє КШ як незалежний чинник ризику виникнення смерті в пацієнтів із ГКС, у той час як за іншими даними, у пацієнтів з ГКС після КШ порівняно з пацієнтами без КШ сприятливіший прогноз або різниці щодо прогнозу немає [5, 6, 8].

Суперечливі дані літератури щодо перебігу ГКС у пацієнтів із КШ в анамнезі підкреслюють актуальність дослідження цієї проблеми.

Мета роботи – дослідити особливості клініко-функціональних показників у пацієнтів із гострим коронарним синдромом та коронарним шунтуванням в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективне дослідження на базах Закарпатського обласного клінічного центру кардіології та кардіохірургії і Національного інституту хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова НАМН України. Обстежено 68 хворих, госпіталізованих у 2011–2019 рр. із верифікованим діагнозом ГКС. Пацієнтів розділили на дві групи: основну ($n=30$) – хворі з ГКС після КШ (29 чоловіків та 1 жінка віком у середньому ($60,10 \pm 2,63$) року) і групу порівняння ($n=38$) – хворі з ГКС без попереднього КШ (32 чоловіки і 6 жінок віком у середньому ($57,37 \pm 1,70$) року). Досліджувані групи були зіставні за віком пацієнтів і статтю.

Хворі пройшли обстеження та лікування згідно з рекомендованими протоколами ведення ГКС з елевацією та без елевації сегмента ST [1–3].

У роботі використано фізикальні й лабораторно-інструментальні методи дослідження, зокрема

електрокардіографію, ультразвукове дослідження серця, коронарорентрикулографію, шунтографію і методи варіаційної статистики. Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою програм Microsoft Excel 2010 та Statistica 10.0 із визначенням середнього значення (M), його стандартної похибки (m) і оцінкою статистичної значущості виявлених змін із використанням парного критерію Стьюдента. Різницю вважали статистично значущою в разі $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Під час аналізу розподілу обстежених пацієнтів за статтю виявлено переважання чоловіків у обох групах. Разом з тим, частка жінок в основній групі була значно нижчою. Так, у групі хворих з ГКС після КШ було 97 % ($n=29$) чоловіків і 3 % ($n=1$) жінок, у групі хворих з ГКС без КШ було 84 % ($n=32$) чоловіків і 16 % ($n=6$) жінок. Статистично значущих відмінностей щодо вікової структури порівнюваних груп не виявлено.

У пацієнтів основної групи проти хворих групи порівняння частіше спостерігався ГКС без елевації сегмента ST (відповідно 40 % випадків проти 11 %), тоді як частота ГКС з елевацією сегмента ST становила 60 і 89 %, що узгоджується з даними літератури [5, 6, 8]. У пацієнтів основної групи статистично значуще частіше спостерігався анамнез повторного ГКС – у 22 (73 %) проти 2 (5,3 %) осіб у групі порівняння.

Анамнез усіх пацієнтів основної групи характеризувався стабільною стенокардією напруження, тоді як у групі порівняння вона спостерігалася тільки у близько половини хворих. Тривалість стабільної стенокардії напруження в анамнезі була значно більшою в пацієнтів основної групи, ніж у хворих групи порівняння: ($8,40 \pm 0,97$) проти ($1,75 \pm 0,43$) року відповідно ($p < 0,001$). Артеріальна гіпертензія, один із найважливіших чинників ризику ГКС, спостерігалася в більшості пацієнтів як за умов попереднього КШ, так і без КШ (100 % – у основній групі, 83 % – у групі порівняння). Разом з тим, анамнез артеріальної гіпертензії був статистично значуще тривалішим у хворих із ГКС після КШ, ніж у групі порівняння: ($12,50 \pm 1,23$) і ($6,70 \pm 0,86$) року відповідно ($p < 0,001$).

У структурі супутньої патології переважали цукровий діабет, ожиріння, хронічний гастрит і виразка шлунка. При цьому анамнез цукрового діабету був істотно тривалішим у основній групі, ніж у групі порівняння: ($11,00 \pm 1,86$) проти ($4,00 \pm 1,37$) року ($p < 0,001$). Крім того, привертає увагу значно вища частота поєднаної супутньої

патології у хворих основної групи (21 проти 3 %), що може сприяти обтяженню перебігу ГКС і підвищенню частоти ускладнень у процесі лікування.

У більшості пацієнтів обох груп (87 % у основній групі та 66 % у групі порівняння) на момент госпіталізації було виявлено синдром гострої СН. Так, у основній групі порівняно з групою порівняння частота виявлення СН II класу за Killip становила 60 і 63 % відповідно, III класу – 27 і 3 % відповідно. Привертає увагу в 9 разів вища частота гострої СН III класу за Killip із явищами кардіогенного шоку в основній групі, що свідчить про більш виражену міокардіальну дисфункцію внаслідок оглушення міокарда в умовах гострої ішемії, інтенсивність і тривалість якого залежать від частоти, тяжкості та тривалості попередніх ішемічних епізодів. Крім того, тенденцію до більш вираженої СН за умов попереднього КШ ще також можна пояснити сумарно більшою зоною ураження серцевого м'язу, оскільки для більшої частини пацієнтів цієї групи (73,3 проти 5,3 % у групі порівняння) це був повторний ІМ.

Термін перебування у відділенні інтенсивної терапії був істотно довшим для пацієнтів основної групи, ніж для хворих групи порівняння: (4,00±0,37) проти (2,38±0,15) доби відповідно (p<0,001), що свідчило про тяжкий стан пацієнтів основної групи на початку лікування.

Під час аналізу основних змін електрокардіограми (ЕКГ) виявлено більш виражені зміни ЕКГ в основній групі пацієнтів. Так, патологічний зубець Q при госпіталізації, як маркер перенесеного раніше великовогнищового ІМ, спостерігався у більш ніж половини пацієнтів основної групи і майже не виявлявся у групі порівняння.

Під час аналізу порушень ритму та провідності в основній групі порівняно з групою порівняння привертає увагу вища частота постійної форми фібриляції передсердь і пароксизмальних порушень ритму та провідності при ГКС. Так, фібриляцію шлуночків було виявлено у 4 (13,3 %) пацієнтів основної групи з ІМ передньої локалізації та 1 (2,6 %) пацієнта групи порівняння з ІМ нижньої локалізації, різні ступені блокади атріовентрикулярного вузла – у 5 (16,7 %) пацієнтів основної групи і 1 (2,6 %) пацієнта групи порівняння з ураженням нижньої або бічної стінок ЛШ. Виявлені зміни свідчили про зростання частоти аритмій і порушень ритму в пацієнтів із ІМ за умови попереднього КШ. Цю тенденцію підкреслює зафіксований у основній групі синдром Фредерика, в той час як у групі порівняння тяжких поєднаних порушень ритму та провідності нами не виявлено.

Основні зміни, виявлені під час ультразвукового дослідження серця, представлені в *табл. 1*.

Ультразвукове дослідження серця (згідно з локальними протоколами ведення пацієнтів з

Таблиця 1

Показники ультразвукового дослідження серця в обстежених пацієнтів з гострим коронарним синдромом залежно від проведення коронарного шунтування (M±m)

Показник	Група порівняння (n=38)	Основна група (n=30)
Фракція викиду ЛШ, %	48,80±1,01	44,20±1,30***
ТМШП, см	1,21±0,02	1,24 ±0,03
ТЗСЛШ, см	1,10±0,02	1,10±0,03
Ліве передсердя, см	4,13±0,06	4,54±0,10***
Е/А	0,84±0,06	0,98±0,08**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих групи порівняння: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001. ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка у фазу діастолі; Е/А – відношення пікової швидкості раннього діастолічного потоку (Е) та швидкості пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (А).

ГКС) проводили не пізніше другої доби з моменту госпіталізації.

Серед пацієнтів основної групи виявлено статистично значуще нижчу фракцію викиду, більший розмір лівого передсердя і більше відношення Е/А, що свідчить про більш значне зниження серцевого викиду, тяжчу систолічну та діастолічну дисфункцію міокарда, а також раннє патологічне ремоделювання ЛШ у пацієнтів з ГКС за умов КШ в анамнезі.

Розподіл пацієнтів за кількістю уражених артерій за даними КВГ наведено в *табл. 2*.

У пацієнтів основної групи більш ніж удвічі частіше, ніж у хворих групи порівняння, спостерігалася багатосудинне ураження (83 проти 39 %). При цьому односудинного ураження в групі ГКС після КШ нами не виявлено, в той час як у групі порівняння 24 % пацієнтів мали саме односудинне ураження (p<0,001). Гемодинамічно значуще ураження ОС ЛКА виявлялося також частіше в основній групі (17 проти 11 %), в той час як двосудинні ураження переважали в групі порівняння (37 проти 17 %). Отже, у пацієнтів із ГКС за умов КШ виявлялося переважно багатосудинне ураження, набагато більше виражене, ніж у хворих без КШ у анамнезі.

За локалізацією ІМ в основній групі відзначали ураження передньої стінки і міжшлуночкової перегородки у 33,3 % пацієнтів, нижньої стінки – у 30 %, бічної стінки – у 36,7 %. У групі порівняння ці показники були такими: ІМ передньої стінки і

Таблиця 2

Дані коронарорентрикулографії в обстежених пацієнтів з гострим коронарним синдромом залежно від проведення коронарного шунтування

Показник	Група порівняння (n=38)	Основна група (n=30)
Багатосудинне ураження коронарних артерій	15 (39 %)	25 (83 %)
Ураження 2 коронарних артерій	14 (37 %)	5 (17 %)
Ураження 1 коронарної артерії	9 (24 %)	0*
Ураження ОС ЛКА	4 (11 %)	5 (17 %)

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих групи порівняння ($p < 0,001$). ОС ЛКА – основний стовбур лівої коронарної артерії.

міжшлуночкової перегородки – у 60,5 %, нижньої стінки – у 26,3 %, бічної стінки – у 13,2 % пацієнтів.

За результатами коронарографії та шунтографії, причинами ГКС в основній групі стали дисфункція венозних шунтів (рис. 1) – у 14 (47 %) випадках, артеріальних шунтів (рис. 2) – у 4 (13 %), прогресування атеросклеротичного ураження нативних коронарних артерій – у 12 (40 %) випадках.

У групі порівняння за даними КВГ встановлено локалізацію інфарктзалежної артерії: передня міжшлуночкова гілка ЛКА – у 23 (60,5 %) випадках, обвідна гілка – у 5 (13,2 %) та права коронарна артерія – у 10 (26,3 %) випадках.

Розподіл частоти оклюзій венозних та артеріальних шунтів відповідно до давності мамарокоронарного шунтування (МКШ) і аортокоронарного шунтування (АКШ) наведено в табл. 3.

Згідно з даними шунтографії, із 39 венозних шунтів було оклюзовано 25 (64 %), а з 26 артеріальних шунтів – 4 (15 %). Привертає увагу статистично значуще частіше закриття венозних шунтів порівняно з артеріальними у віддалений період – понад 5 років (див. табл. 3). Якщо протягом 5 років після АКШ перестало функціонувати 40 % венозних шунтів, то кожні наступні 5 років ця цифра невпинно зростала – 69 %, 88 %, 100 %. Стосовно артеріальних шунтів було виявлено ранню (до 2 год) дисфункцію внутрішньої грудної артерії (2 (22 %) випадки), імовірно пов'язану з технічними проблемами накладання артеріального анастомозу. Крім того, виявлено 1 (17 %) випадок закрит-

тя артеріального шунта протягом перших 5 років після МКШ та 1 (25 %) – через 16 років після оперативного втручання.

Повну реваскуляризацію (стентування всіх гемодинамічно значущих стенозів, > 70 %) проведено на етапі первинного стентування коронарних артерій або шунтів у 19 (63,3 %) пацієнтів основної групи і 22 (57,9 %) пацієнтів групи порівняння. Неповну реваскуляризацію (первинне стентування тільки інфарктзалежної артерії) виконано в 11 (36,7 %) та 16 (42,1 %) випадках відповідно з подальшою повною реваскуляризацією після 21-ї доби від моменту розвитку гострого ІМ, за рахунок черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у 3 (10 %) осіб основної групи та у 5 (13,2 %) хворих групи порівняння. КШ після 21-ї доби проведено у 7 (18,4 %) пацієнтів групи порівняння з багатосудинним ураженням і після оцінки ризиків STS score (Society of Thoracic Surgeons) та за шкалою Syntax score II (Synergy between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery).

Успішність проведеного ЧКВ оцінювали за допомогою шкали ТІМІ (Thrombolysis in Myocardial Infarction): кровоплин ТІМІ-III зареєстровано у 80 і 81,6 % випадків відповідно в основній

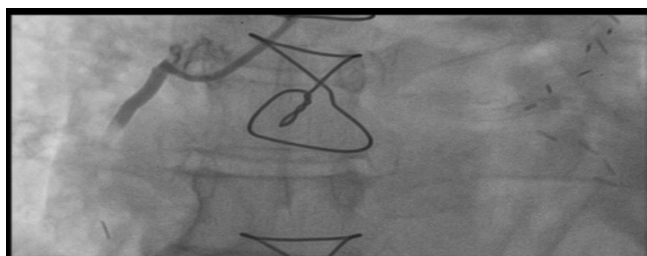


Рис. 1. Тромбований венозний шунт.

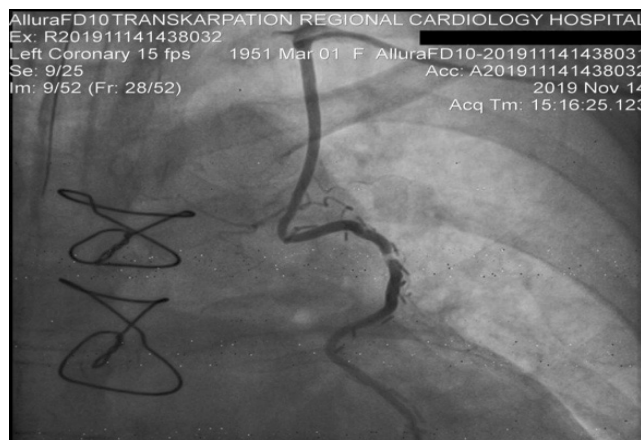


Рис. 2. Звужений артеріальний шунт.

Таблиця 3

Кількість оклюзованих венозних і артеріальних шунтів відповідно до давності мамарокоронарного і аортокоронарного шунтування

Давність МКШ / АКШ	Артеріальні шунти (n=26)		Венозні шунти (n=39)	
	Усього шунтів	Закриті шунти	Усього шунтів	Закриті шунти
Менше 1 року	9	2 (22 %)	5	2 (40 %)
1–5 років	6	1 (17 %)	10	4 (40 %)
5–10 років	3	0	13	9 (69 %)*
10–15 років	4	0	8	7 (88 %)*
Більше 15 років	4	1 (25 %)	3	3 (100 %)
Усього	26	4 (15 %)	39	25 (64 %)

* Різниця показників статистично значуща порівняно з артеріальними шунтами ($p < 0,001$).

групі та групі порівняння, ТІМІ-II – відповідно у 13,3 і 5,3 % випадків, ТІМІ-I – 0 і 2,6 % відповідно, ТІМІ-0 – 6,7 і 2,6 % відповідно. Міокардіальна перфузія за шкалою MBG (Myocardial Blush Grade) в пацієнтів основної групи та групи порівняння становила: MBG-3 – у 15 (50 %) і 22 (57,9 %) осіб відповідно, MBG-2 – у 7 (23,3 %) і 14 (36,8 %) відповідно, MBG-1 – у 1 (3,3 %) і 1 (2,6 %) відповідно, MBG-0 – у 2 (6,7 %) і 1 (2,6 %) відповідно з феноменом no-reflow. Резолюцію сегмента ST > 50 % зареєстровано у 23 (76,7 %) пацієнтів основної групи і 31 (81,6 %) хворого групи порівняння, < 50 % – відповідно у 7 (23,3 %) і 7 (18,4 %) пацієнтів, що свідчить про успішність і своєчасність проведеного ЧКВ. Ургентну реваскуляризацію в групі порівняння не проведено у 3 (7,9 %) пацієнтів у зв'язку з анатомічними труднощами виконання стентування при багатосудинному ураженні коронарних артерій, госпіталізацією пацієнтів за межами реперфузійного вікна (> 24 год від моменту виникнення ІМ) без ознак більшого синдрому на момент госпіталізації. Однак у межах до 6 тижнів з моменту госпіталізації з приводу ГКС їм було проведено повну реваскуляризацію шляхом КШ.

ВИСНОВКИ

1. У групі хворих на ішемічну хворобу серця з гострим коронарним синдромом після коронарного шунтування порівняно з групою хворих без попереднього коронарного шунтування виявлено більш обтяжливий анамнез, який характеризувався вищою частотою і тривалістю стабільної стенокардії напруження, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та поєднаної супутньої патології. Виявлено погіршення клінічного перебігу у пацієнтів із попереднім анамнезом прямої реваскуля-

ризації міокарда, зокрема вищу частоту повторно-го гострого коронарного синдрому, прогресування серцевої недостатності та довшу тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії.

2. Показники електрокардіографії та ультразвукового дослідження серця в пацієнтів із гострим коронарним синдромом та коронарним шунтуванням в анамнезі свідчили про більшу площу гіпо- й акінезії міокарда, вищу частоту тяжких порушень ритму та провідності, а також статистично значуще нижчу фракцію викиду і прогресування систолічної та діастолічної дисфункції лівого шлуночка (як маркер раннього патологічного ремоделювання міокарда лівого шлуночка), порівняно з групою без коронарного шунтування.

3. Згідно з даними коронаровентрикулографії в пацієнтів основної групи порівняно з групою порівняння частіше спостерігалася багатосудинне ураження та гемодинамічно значуще ураження основного стовбура лівої коронарної артерії, тоді як дво- та односудинні ураження переважали в групі порівняння.

4. Найбільш частими причинами гострого коронарного синдрому в групі пацієнтів після коронарного шунтування стали дисфункція венозних шунтів і прогресування атеросклеротичного ураження нативних коронарних артерій, рідше траплялася патологія артеріальних шунтів. Згідно з даними шунтографії, дисфункція венозних шунтів порівняно з артеріальними спостерігалася більш ніж у 4 рази частіше та наростала зі збільшенням давності коронарного шунтування. Дисфункція внутрішньої грудної артерії в половині випадків була пов'язана з технічними проблемами накладання артеріального анастомозу. Виявлені зміни вказують на доцільність уточнення алгоритму діагностики і лікування пацієнтів із гострим коронарним синдромом та коронарним шунтуванням в анамнезі.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – М.Р., В.М.; збір матеріалу, огляд літератури, написання статті – В.М.; редагування тексту – М.Р.; статистичне опрацювання даних – О.К.

Література

1. Гострий коронарний синдром з елевациєю сегмента ST. Адаптована клінічна настанова, заснована на доказах. Затверджена Наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02.07.2014 № 455.– К.: 110 с.
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я 03.07.2006 № 436. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Кардіологія». К: 2012.– 31 с.
3. Уніфікований клінічний протокол надання первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації. Гострий коронарний синдром без елевації сегмента ST.– К., 2016.– 79 с.
4. Al Suwaidi J., Velianou J.L., Berger P.B. et al. Primary percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction and prior coronary artery bypass grafting // Amer. Heart J.– 2001.– Vol. 142.– P. 452–459.
5. Alanbaei M., Alsheikh-Ali A. A., Aleinati T. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with acute coronary syndrome and prior coronary artery bypass grafting in a large middle eastern cohort // Open Cardiovasc. Med. J.– 2011.– Vol. 5.– P. 196–202. doi: 10.2174/1874192401105010196.
6. Berry C., Pieper K.S., White H.D. et al. Patients with prior coronary artery bypass grafting have a poor outcome after myocardial infarction: an analysis of the VALsartan in acute myocardial infarction trial (VALIANT) // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 30 (1450).– P. 6. doi: 10.1093/eurheartj/ehp102.
7. Brilakis E.S., Lee M., Mehilli J. et al. Saphenous vein graft interventions // Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.– 2014.– Vol. 16.– P. 301. doi: 10.1007/s11936-014-0301-x.
8. Elbarasi E., Goodman S.G., Yan R.T. et al. Management patterns of non-ST segment elevation acute coronary syndromes in relation to prior coronary revascularization // Am. Heart J.– 2010.– Vol. 159 (1).– № 40.– P. 6. doi: 10.1016/j.ahj.2009.09.019.
9. Fitzgibbon G.M., Kafka H.P., Leach A.J. et al. NRMI Investigators. Coronary bypass graft fate and patient outcome: angiographic follow-up of 5,065 grafts related to survival and reoperation in 1,388 patients during 25 years // J. Am. Coll. Cardiol.– 1996.– Vol. 28.– P. 616–626.
10. Schirone L., Forte M., Palmerio S., Yee D., Nocella C. et al. A Review of the Molecular Mechanisms Underlying the Development and Progression of Cardiac Remodeling // Oxidative Medicine and Cellular Longevity.– 2017.– P. 1–16. doi: 10.1155/2017/3920195.
11. Wang J.H., Liu W., Du X. et al. Long term outcomes of saphenous vein graft intervention in elderly patients with prior coronary artery bypass graft // J. Geriatr. Cardiol.– 2014.– Vol. 11.– P. 26–31. doi: 10.3969/j.issn.1671-5411.2014.01.010.

Клинико-функциональная характеристика больных ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом и коронарным шунтированием в анамнезе

В.В. Матий, М.В. Ришко, А.А. Куцин

ГБУЗ «Ужгородский национальный университет»

Цель работы – исследовать особенности клинико-функциональных показателей у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС) и коронарным шунтированием (КШ) в анамнезе.

Материалы и методы. Обследовано 68 пациентов с ОКС, из них 30 – с КШ в анамнезе и 38 – с ОКС без предшествующего КШ. В работе использовали физикальные и лабораторно-инструментальные методы, в частности электрокардиографию, ультразвуковое исследование сердца, коронаровентрикулографию, шунтографию и методы вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. Среди пациентов с ОКС и КШ в анамнезе выявлено более высокую частоту и продолжительность стабильной стенокардии напряжения, артериальной гипертензии, сахарного диабета и сочетанной сопутствующей патологии, чем в группе сравнения. Кроме того, в основной группе наблюдались более высокая, чем в группе сравнения, частота повторного ОКС, прогрессирование сердечной недостаточности и необходимость более длительного пребывания в отделении интенсивной терапии. Группа ОКС с КШ характеризовалась большей частотой ОКС без элевации сегмента ST, чем группа сравнения. ЭКГ пациентов основной группы характеризовались значительно более высокой частотой патологического зубца Q, фибрилляции предсердий и желудочков, а также сочетанных нарушений ритма и проводимости. Во время ультразвукового исследования сердца в группе ОКС и КШ выявлено статистически значимо более низкую фракцию выброса левого желудочка, увеличение размера левого предсердия и отношения пиков E/A, свидетельствующие о более выраженной сердечной недостаточности, систолической и диастолической дисфункции левого желудочка по сравнению с пациентами группы сравнения.

Выводы. Больные ишемической болезнью сердца с острым коронарным синдромом и коронарным шунтированием в анамнезе характеризуются отягощенным анамнезом, более тяжелым клиническим течением, а также более выраженными патологическими изменениями ЭКГ и данных ультразвукового исследования сердца по сравнению с больными с ОКС без предшествующего КШ, что требует уточнения алгоритма их ведения.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, коронарное шунтирование, клиническое течение, электрокардиограмма, ультразвуковое исследование сердца, коронаровентрикулография, шунтография.

Clinical and functional features of patients with acute coronary syndrome and history of coronary artery bypass grafting

V.V. Matiy, M.V. Rishko, O.O. Kutsin

Uzhgorod National University, Uzhgorod, Ukraine

The aim – to investigate the clinical and functional parameters features in acute coronary syndrome and coronary artery bypass grafting history patients.

Materials and methods. 68 patients with acute coronary syndrome (ACS) were examined according to the current protocols, in 30 of them there was a history of coronary artery bypass grafting (ACS and CABG group) and 38 patients who didn't undergo CABG (ACS without CABG group). Physical and laboratory-instrumental methods of investigation, including ECG, echocardiography, coronary ventriculography, coronary artery bypass graft angiography and methods of variation statistics were used in the work.

Results and discussion. Among patients with ACS and CABG, a history of a higher incidence and duration of stable angina pectoris, arterial hypertension, diabetes mellitus, and multiple concomitant pathology had been found in comparison with the ACS without CABG group. History of ACS and CABG patients comprised a higher incidence of ACS without ST segment elevation in comparison with ACS without CABG group, repeated ACS, heart failure progression and those patients needed significantly longer stay in ICU than ACS without CABG group. Electrocardiograms of patients with ACS and CABG vs ACS without CABG group were characterized by a significantly higher incidence of pathological Q, atrial and ventricular fibrillation, as well as a combined disturbances of rhythm and conduction. Echocardiography revealed a significantly lower ejection fraction, increase in left atrium size and an E/A ratio in the ACS and CABG group, indicating worse heart failure compensation as well as systolic and diastolic dysfunction with dysfunctional of left ventricular than in ACS without CABG patients.

Conclusions. Acute coronary syndrome with coronary artery bypass grafting history patients are characterized by a complicated history and clinical course with more significant electrocardiogram and echocardiography changes in comparison to the group of acute coronary syndrome patients without prior coronary artery bypass grafting history.

Key words: acute coronary syndrome, coronary artery bypass grafting, clinical course, electrocardiogram, echocardiography, coronary angiography, coronary artery bypass graft angiography.

УДК 616.12-008.46-036.12-073+616.379-008.64
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.2534>

Клініко-інструментальна характеристика пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Н.А. Ткач, О.Л. Філатова, Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник,
Н.Г. Ліпкан, Л.Г. Воронков

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

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) залежно від наявності в них цукрового діабету (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи. Проаналізовано 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі серцевої недостатності в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу за NYHA, ФВЛШ $\leq 40\%$, віком 40–80 років (медіана (верхній; нижній квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). До досліджуваної групи увійшли переважно хворі з ішемічною хворобою серця (ІХС) у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Для аналізу всіх пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ розподілили на дві групи: в I групу увійшли 338 (69 %) хворих без ЦД, II групу становили 152 (31 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2-го типу.

Результати та обговорення. За результатами аналізу не виявлено статистично значущих відмінностей між досліджуваними групами за віком пацієнтів, загальними показниками гемодинаміки, середньодобовою частотою серцевих скорочень, функціональним класом ХСН за NYHA, частотою супутнього хронічного обструктивного захворювання легень та тривалістю існування ознак ХСН. Зафіксовано меншу частку пацієнтів з фібриляцією передсердь у II групі, більший показник індексу маси тіла пацієнтів у I групі, показник E/e' та індекс маси міокарда лівого шлуночка були більшими в пацієнтів без супутнього ЦД. У ході дослідження виявили значно вищий рівень сечової кислоти в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу, за показниками оксидативного стресу та прозапальних маркерів, рівня NT-proBNP та інсуліну статистично значущої різниці між групами не встановлено. Також не спостерігали статистично значущої різниці між групами щодо значень потокозалежної вазодилатації. Показано, що поєднання ІХС та ЦД 2-го типу є основним фактором високої летальності в пацієнтів з ХСН. Утім не виявлено різниці щодо тривалості життя пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД. Також виявлено статистично значуще гірше виживання пацієнтів з рівнем глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

Висновки. П'ятирічна виживаність пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД статистично значуще не відрізнялася, тоді як у загальній групі гіршу 5-річну виживаність зареєстровано для тих хворих, які мали показник глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, виживаність.

Ткач Наталія Альбертівна, к. мед. н.,
старш. наук. співр. відділу серцевої недостатності
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5
E-mail: natalia.tkach@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 18 липня 2020 р.

© Н.А. Ткач, О.Л. Філатова, Т.І. Гавриленко, Г.Є. Дудник, Н.Г. Ліпкан, Л.Г. Воронков, 2020

Хронічна серцева недостатність (ХСН) – одна з провідних проблем сучасної медицини, що характеризується значною поширеністю, несприятливим прогнозом та вагомими фінансовими витратами за рахунок частих госпіталізацій пацієнтів з приводу декомпенсації захворювання [2, 29]. За останні десятиліття суттєво розширилися можливості лікування таких хворих, завдяки чому збільшилася тривалість їх життя. З огляду на це постає низка питань щодо ведення пацієнтів, в яких ХСН поєднується із супутніми захворюваннями, а також вплив останніх на перебіг ХСН та її прогноз [14]. Завчасне діагностування коморбідних станів та реалізація належної стратегії комплексного лікування пацієнтів з ХСН та супутньою патологією вбачається вельми актуальним завданням.

Поєднання ХСН та цукрового діабету (ЦД) 2-го типу – досить поширене явище, яке суттєво впливає на клінічний перебіг і прогноз хворих. Обидві патології часто трапляються в дорослій популяції: ЦД 2-го типу виявляють із частотою 8,5 %, ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) – 3,3 % [27]. Частота виникнення ХСН у хворих на ЦД 2-го типу, за даними різних досліджень, становить 10–30 % [11, 19]. Водночас частота виникнення ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН сягає 40–45 % (за даними європейських та північноамериканських реєстрів) [26].

Наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів з ХСН пов'язана з гіршим клінічним станом та підвищеною смертністю від усіх причин і серцево-судинних причин незалежно від величини ФВЛШ порівняно з пацієнтами з ХСН без супутнього ЦД 2-го типу [16]. Причинами ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу є не тільки ішемічна хвороба серця (ІХС) та артеріальна гіпертензія, а й розвиток специфічної для цього захворювання діабетичної кардіоміопатії [20]. Своєю чергою, ХСН зі зниженою ФВЛШ є незалежним предиктором фатальних та нефатальних клінічних наслідків у пацієнтів із ЦД 2-го типу [28].

На сьогодні бракує досліджень, які б оцінювали особливості перебігу ХСН із супутнім ЦД 2-го типу, а також повною мірою пояснювали взаємозв'язок між ХСН та ЦД 2-го типу.

Мета роботи – порівняти клініко-інструментальні показники в пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності в них цукрового діабету 2-го типу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися у відділі сер-

цевої недостатності ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України в період з 2011 до 2018 р., з ХСН II–IV функціонального класу (ФК) за NYHA, ФВЛШ ≤ 40 %, віком 40–80 років (медіана (квартилі) – 64 (56,00; 69,00) роки). У досліджувану групу увійшли переважно хворі з ІХС у поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГХ) – 403 (82,2 %) пацієнти, з ізольованою ІХС – 55 (11,2 %) та з ізольованою ГХ – 32 (6,6 %). Більшість хворих (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь (ФП). Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки та 117 (23,9 %) жінок.

У дослідження не залучали пацієнтів віком понад 80 років; ФВЛШ > 40 %; з інфарктом міокарда, мозковим інсультом або тромбоемболією гілок легеневої артерії давністю до 6 міс; набутими органічними та вродженими вадами серця; запальними та рестриктивними (такими як амілоїдоз, саркоїдоз, гемохроматоз) ураженнями міокарда; вираженою нирковою та печінковою недостатністю; бронхіальною астмою і хронічним обструктивним захворюванням легень III–IV стадії; з клінічними ознаками або підтвердженим діагнозом онкологічних та інфекційних захворювань; цукровим діабетом 1-го типу.

Діагноз основного захворювання визначали на підставі загальноклінічного обстеження і спеціальних інструментальних та лабораторних методів. ХСН діагностували згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з діагностики та лікування серцевої недостатності та відповідними рекомендаціями Європейського товариства кардіологів. Усі пацієнти були проконсультовані ендокринологом. Діагноз ЦД 2-го типу визначали на підставі рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [24].

Усім пацієнтам проводили загальноклінічне обстеження, електрокардіографію, стандартне ехокардіографічне дослідження, рутинні лабораторні аналізи (з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації за формулою EPI) та визначали показники оксидативного стресу (2,4-динітрофенілгідрозони, цитрулін, мієлопероксидаза, супероксиддисмутаза), визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c). Ультразвукову діагностику вазодилатаційної функції ендотелію плечової артерії проводили за допомогою проби з реактивною гіперемією. Пацієнтів залучали в дослідження у фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Лікування хворих здійснювали згідно з чинними стандартами Європейського товариства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1]. Як правило, воно передбачало призначення діуретиків, β -адреноблокаторів, інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту або сар-

танів, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів. ЦД лікували відповідно до рекомендацій Американської діабетичної асоціації 2018 р. [24].

Статистичне опрацювання даних здійснювали за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel та пакета програм Statistica 12.0. Нормальність розподілу оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Для аналізу даних використовували методи описової статистики. Кількісні параметри представляли у вигляді n , середнього арифметичного, стандартного відхилення, медіани, нижнього та верхнього квантилів; категорійні параметри – як кількість випадків і частка. Оскільки, як правило, розподіл показників у групах відрізнявся від нормального, порівняння груп за кількісними параметрами проводили з використанням критерію Манна – Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ

Для аналізу всіх пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ розподілили на дві групи: в I групу увійшли 338 (69 %) хворих без ЦД, II групу становили 152 (31 %) пацієнти з діагностованим ЦД 2-го типу.

Групи статистично значуще не відрізнялися за віком, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю ГХ, співвідношенням статей, частотою перенесеного інфаркту міокарда та реваскуляризаційних процедур в анамнезі. Також не виявлено статистично значущої різниці між групами за такими гемодинамічними показниками, як частота серцевих скорочень (ЧСС) (зокрема середньодобова ЧСС за даними холтерівського моніторингування ЕКГ), систолічний (САТ) та діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск), а також за ФК за NYHA, частотою виявлення супутнього хронічного обструктивного захворювання легень та тривалістю існування ознак ХСН. Водночас зафіксовано статистично значуще меншу частку пацієнтів з ФП у II групі, ніж у I, – відповідно 44,7 і 62,1 % ($p=0,034$; *табл. 1*).

Досить очікуваним у пацієнтів із ЦД 2-го типу виявився статистично значуще вищий індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів: 27,76 г/м² у I групі проти 29,75 г/м² у II групі ($p=0,0001$; *табл. 2*).

При зіставленні показників структурно-функціонального стану серця у порівнюваних групах статистично значущі відмінності були виявлені лише за показниками E/e' та індексу маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) – вони виявилися більшими в пацієнтів без супутнього ЦД 2-го типу (*табл. 3*).

Групи не відрізнялися за основними показниками загального та біохімічного аналізів крові, окрім рівня холестерину ліпопротеїнів високої

Таблиця 1

Порівняльна клінічна характеристика обстежених пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка у групах залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Чоловіки	269 (79,6 %)	104 (68,42 %)
Жінки	69 (20,4 %)	48 (31,58 %)
ІХС у поєднанні з ГХ	276 (81,7 %)	127 (83,6 %)
ІХС	41 (12,1 %)	14 (9,2 %)
ГХ	21 (6,2 %)	11 (7,2 %)
Інфаркт міокарда	130 (38,5 %)	63 (41,4 %)
ХОЗЛ	68 (20,1 %)	41 (26,97 %)
ФП	210 (62,1 %)	68 (44,7 %)*
ФК за NYHA		
II	74 (21,9 %)	49 (32,3 %)
III–IV	264 (78,1 %)	103 (67,7 %)

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ($p=0,034$). ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень.

Таблиця 2

Порівняльна характеристика обстежених хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка за віком, тривалістю серцевої недостатності, параметрами гемодинаміки та індексом маси тіла (медіана (верхній; нижній квантиль))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Вік	63 (55; 70)	64 (59; 69)
Тривалість ХСН, міс	24 (6; 45)	15,5 (6; 36)
ЧСС за 1 хв	90 (78; 105)	90 (80; 105)
Середньодобова ЧСС за 1 хв	82 (66; 93)	73 (63; 91)
САТ, мм рт. ст.	130 (115; 142)	130 (115; 150)
ДАТ, мм рт. ст.	80 (70; 90)	80 (70; 90)
ІМТ, кг/м ²	27,76 (24,33; 32,1)	29,75 (26,7; 34,8)*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ($p=0,0001$).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика показників структурно-функціонального стану серця хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
ЛП, см	4,9 (4,55; 5,34)	4,9 (4,5; 5,15)
Індекс об'єму ЛП, см ³	135 (114; 171)	125 (105; 155)
ПП, см	5 (4,45; 5,58)	5,0 (4,3; 5,4)
Площа ПП, см ²	30 (25,8; 35)	28 (26; 55)
ФВЛШ, %	30 (25; 37)	29 (23; 35)
Індекс КДО, мл/м ²	98,7 (81,9; 128,29)	95,97 (81,9; 119,5)
Індекс КСО, мл/м ²	86,11 (56,98; 120,62)	68,45 (55,87; 87,72)
Індекс УО, мл	29,22 (23,81; 36,36)	28,8 (22,14; 35,48)
E/e'	12 (9,5; 16,5)	14,27 (11,5; 17,8)**
IVRT, мс	80 (70; 110)	80 (60; 100)
ММЛШ, г	300 (253; 365)	293,5 (245; 342)
ІММЛШ, г/м ²	150,71 (125; 179,1)	140,7 (117,9; 159,7)*
СТЛА, мм рт. ст.	55 (45; 65)	55 (49,5; 65)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,016; ** p=0,003. ЛП – ліве передсердя; ПП – праве передсердя; КДО – кінцеводіастолічний об'єм; КСО – кінцевосистолічний об'єм; УО – ударний об'єм; E/e' – відношення ранньодіастолічної швидкості трансмітрального потоку до швидкості раннього діастолічного руху фіброзного кільця мітрального клапана; IVRT – час ізоволюмічного розслаблення лівого шлуночка; ММЛШ – маса міокарда лівого шлуночка; ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; СТЛА – систолічний тиск у легеневій артерії.

щільності (ХСЛПВЩ), який виявився нижчим у пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу (табл. 4).

У ході дослідження виявлено статистично значуще вищий рівень сечової кислоти в пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу. За показниками оксидативного стресу та прозапальних маркерів, рівня N-кінцевого фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та інсуліну групи статистично значуще не відрізнялися (табл. 5, 6).

Не зафіксовано статистично значущої різниці між групами щодо показника потокозалежної вазодилатації плечової артерії. Аналіз функціонального стану нирок у досліджуваних групах засвідчив статистично значуще вищий рівень креатиніну крові й меншу швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів із ЦД 2-го типу. За іншими показниками, які характеризують функціональний стан нирок, групи статистично значуще не відрізнялися (табл. 7).

Не встановлено різниці щодо тривалості життя між досліджуваними групами пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із ЦД 2-го типу та без ЦД (рис. 1).

У частини пацієнтів загальної групи (n=45) оцінювали виживаність упродовж 5 років залежно від рівня HbA1c. При розподілі пацієнтів за медіа-

ною HbA1c, яка становила 7,4 %, спостерігали статистично значуще гірший прогноз у хворих, у яких цей показник був більшим за медіану (рис. 2).

ОБГОВОРЕННЯ

В обстеженій когорті хворих із ХСН зі зниженою ФВЛШ цукровий діабет 2-го типу зареєстровано у 31 % випадків. Цей показник дещо нижчий за дані європейських та північноамериканських реєстрів, в яких частка осіб із ЦД 2-го типу серед хворих з ХСН становила 40–45 % [26], але близький до відповідного показника в багатоцентрових дослідженнях, в які залучали пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ.

Поседнання ІХС та ЦД 2-го типу є основним фактором високої летальності в пацієнтів з ХСН [4]. У дослідженні S. Solomon та співавторів продемонстровано, що у хворих із ЦД 2-го типу через 2 роки після інфаркту міокарда ХСН виникає вдвічі частіше, ніж у хворих без ЦД 2-го типу [23]. Розвиток ХСН у пацієнтів із ЦД 2-го типу обумовлений поєднанням ІХС з діабетичною мікроангіо-

Таблиця 4

Порівняльна характеристика лабораторних показників крові хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
K ⁺ , ммоль/л	4,5 (4,3; 4,6)	4,5 (4,34; 4,7)
Na ⁺ , ммоль/л	143 (142; 145)	144 (142; 145)
Сечова кислота, мкмоль/л	446 (352; 558)	557 (429; 643)*
Білірубін, ммоль/л	16 (13; 20)	15 (12; 20)
Аланінамінотрансфераза, Од/л	28 (2; 38)	26 (19; 38)
Аспартатамінотрансфераза, Од/л	29 (22; 39)	28 (20; 40)
ГГТ, Од/л	73 (39; 124)	67 (44; 120)
Лужна фосфатаза, Од/л	121 (95; 192)	119 (80; 173)
Білок, г/л	74 (68; 78)	72 (67; 77)
Альбумін, г/л	40 (37; 43)	40,5 (38; 44)
Глюкоза, ммоль/л	5,2 (4,8; 5,9)	7,4 (5,9; 9,1)***
Загальний холестерин, ммоль/л	4,4 (3,7; 5,4)	4,5 (3,6; 5,4)
ХСЛПНЩ, ммоль/л	2,375 (1,92; 3)	2,295 (1,77; 2,74)
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,3 (1,05; 1,41)	1,12 (0,99; 1,25)**
Азот сечовини, ммоль/л	2,34 (2,2; 2,7)	2,5 (2,2; 3,0)
Гемоглобін, г/л	135 (119; 148)	132 (118; 147)
Лімфоцити, %	26,1 (21; 33)	25,8 (20; 31,7)
Тромбоцити, %	205 (160; 244)	197 (148; 248)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,03; ** p=0,009; *** p<0,0001. ГГТ – гамма-глутаматтранспептидаза; ХСЛПНЩ – холестерин ліпопротеїнів низької щільності.

Таблиця 5

Порівняльна характеристика показників оксидативного стресу і маркера антиоксидантного захисту у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
2,4 динітрофенілгідразин,	5,8 (5,3; 6,3)	5,7 (5,1; 6,2)
Цитрулін, мкмоль/л	103,5 (86; 123)	100 (85; 144)
Мієлопероксидаза, нг/мл	0,003 (0,001; 0,006)	0,005 (0,001; 0,006)
Супероксиддисмутаза, Од/л	1362 (1146; 1618)	1336 (1136; 1667)

патією, яка знижує резерв коронарного кровотоку, та розвитком діабетичної кардіальної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), описаної у 1984 р. D. Ewing [7]. Відсутність різниці між порівнюваними групами в нашому дослідженні за віком, етіологічним чинником серцевої недостатності, наявністю ГХ,

статевим розподілом, наявністю інфаркту міокарда в анамнезі найвірогідніше можливо пояснити тим, що обидві патології досить тісно пов'язані між собою і мають багато спільних клінічних рис.

У літературі часто обговорюється питання про значну кількість хворих з ФП як при ХСН, так

Таблиця 6

Порівняльна характеристика рівнів циркулюючих біомаркерів крові у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
NT-proBNP нг/дл	395,3 (236,7; 803,3)	356,1 (214; 1035)
Інтерлейкін-6, пг/мл	1,996 (0,91; 6,18)	2,58 (1,7; 6,67)
Гепсидин, нг/мл	73,55 (51,35; 86,7)	71,22 (54,3; 84,1)
C-реактивний білок, мг/л	0 (0; 9,36)	3,65 (0; 9,44)
Інсулін, мкОд/мл	12,42 (6,96; 20,87)	14,7 (7,2; 37,4)

NT-proBNP – N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду.

Таблиця 7

Показники ниркової функції у хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету 2-го типу (медіана (верхній; нижній квантилі))

Показник	I група (n=338)	II група (n=152)
Креатинін, мкмоль/л	100 (88; 117)	109 (91; 129)*
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м ²)	65 (53; 77)	55 (47; 71)**
Мікроальбумінурія, мг/24 год	110 (72; 165)	120 (80; 190)
Креатинін сечі, ммоль/л	8,27 (6,17; 10,42)	9,81 (7,2; 10,8)
Альбумін/креатинін	13,98 (10,21; 18,73)	14,37 (10,34; 20,86)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: * p=0,001; ** p=0,0001. ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації.

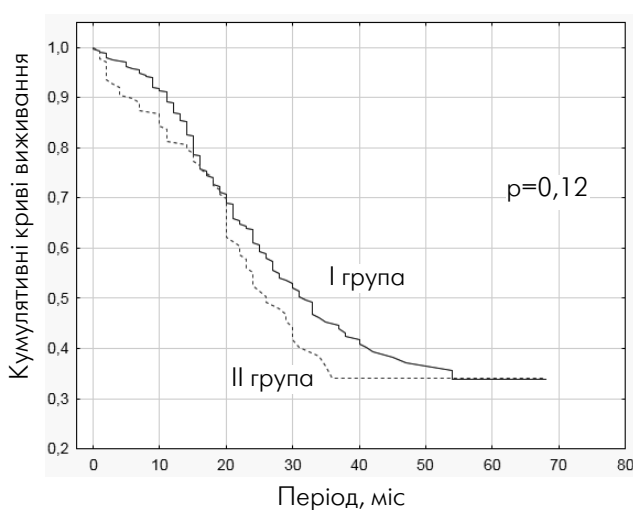


Рис. 1. Кумулятивні криві виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від наявності цукрового діабету.

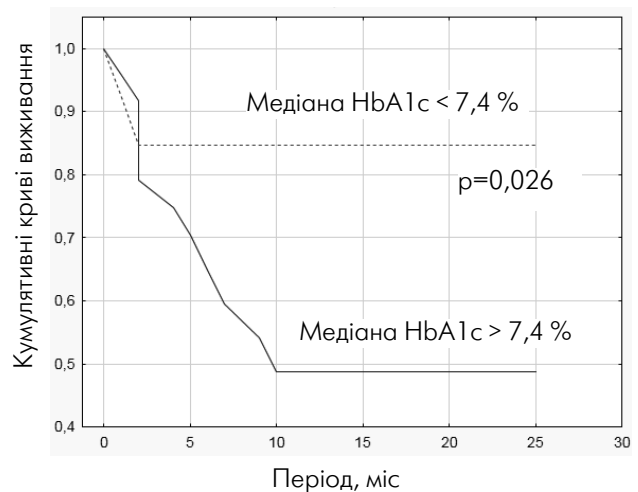


Рис. 2. Кумулятивні криві виживання хворих із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка залежно від медіани показника глікованого гемоглобіну.

і при ЦД 2-го типу [12, 25]. Попри те, що групи пацієнтів майже не відрізнялися за показниками структурно-функціонального стану серця, несподіваним виявився факт статистично значуще меншої частки хворих з ФП у групі пацієнтів з ХСН зі зниженою ФВЛШ та супутнім ЦД 2-го типу. Водночас у останніх спостерігався більший показник E/e' , який, характеризуючи тиск наповнення ЛШ, може дотично вказувати на гірший стан діастолічного розслаблення за рахунок більш вираженого дифузного реактивного фіброзу в міокарді [12, 25].

Вивчення впливу ЦД на розвиток і перебіг ХСН показало, що у хворих із ЦД спостерігаються більш виражені, ніж при ХСН без ЦД, збільшення розмірів ЛШ, товщини стінок та об'ємів камер та більш виражений міокардіальний фіброз [15]. Утім усі ці дослідження проводилися в загальній популяції хворих з ХСН без врахування величини ФВЛШ. У нашому дослідженні цікавим вбачається факт статистично значуще більшого ІММЛШ у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу за відсутності різниці у групах порівняння за частотою ГХ та тривалістю існування серцевої недостатності. Отримані нами результати становлять інтерес для подальшого вивчення.

Особливістю ліпідного спектра при ЦД 2-го типу є наявність «ліпідної тріади», яка характеризується збільшенням рівня тригліцеридів, зниженням вмісту ХСЛПВЩ поряд зі збільшенням ХСЛПНЩ [13]. Ці дані знайшли підтвердження і в нашому дослідженні, в ході якого було виявлено статистично значуще нижчий рівень ХСЛПВЩ у пацієнтів із ХСН та зниженою ФВЛШ із супутнім ЦД 2-го типу, при тому, що рівні ХСЛПНЩ та тригліцеридів у групах порівняння виявилися майже однаковими.

Ожиріння, яке частіше спостерігається у хворих із ЦД 2-го типу, – це одна з основних передумов виникнення резистентності до інсуліну, яка обмежує споживання глюкози клітинами та формує зсув у бік окиснення жирних кислот, що є характерною рисою діабетичного серця [9]. Отже, підвищений ІМТ у пацієнтів із ХСН та супутнім ЦД 2-го типу в нашому дослідженні є цілком очікуваним.

За деякими даними, концентрація сечової кислоти в крові в пацієнтів із ХСН свідчить про ступінь вираження системного оксидативного стресу [6], що своєю чергою значною мірою визначає клінічне прогресування цього синдрому. Враховуючи суттєво більшу (майже на 100 мкмоль/л) медіану рівня сечової кислоти в пацієнтів із ЦД 2-го типу (446 проти 557 мкмоль/л; $p=0,03$), можливо було очікувати тяжчий перебіг ХСН у цій категорії пацієнтів. Утім при аналізі інших показників оксидативного стресу та прозапальних маркерів ми не виявили статистично значущої їх різниці в порівнюваних групах, а медіана рівня інсуліну виявилася майже однаковою в групах. При цьому медіана

рівня глюкози була статистично значуще більшою в групі пацієнтів із супутнім ЦД 2-го типу. Ці дані будуть детальніше проаналізовані в контексті результатів, які мають бути отримані при подальшому розробленні наукової теми.

Досить цікавим виявився той факт, що в нашому дослідженні не виявлено статистично значущої різниці в групах порівняння за показником ендотеліальної вазодилатації, хоча в абсолютних числах цей показник виявився більшим у пацієнтів І групи (без ЦД 2-го типу). Це потребує подальшого аналізу.

Значний вплив на перебіг ХСН чинить функціональний стан нирок [5]. При цьому нирки є органом-мішенню, як при ХСН, так і при ЦД 2-го типу. Ураження нирок при ЦД розвивається у 30–60 % випадків, та при ХСН цей показник становить 32–66 % [22]. Цікавим вбачається вивчення особливостей кардіоренального синдрому при супутньому ЦД 2-го типу. Наріжним каменем розвитку цього синдрому при ЦД 2-го типу є порушення чутливості до інсуліну (інсулінорезистентність), у результаті чого запускається каскад метаболічних та гемодинамічних змін, які своєю чергою призводять до незворотного ураження нирок та серцево-судинної системи в цілому [30]. Аналіз функціонального стану нирок у досліджуваних групах продемонстрував вищий рівень креатиніну крові і, відповідно, нижчу швидкість клубочкової фільтрації в пацієнтів з ЦД 2-го типу, що узгоджується з поширеними уявленнями. За параметрами мікроальбумінурії досліджувані групи статистично значуще не відрізнялися, хоча в абсолютних числах усі показники були вищими у II групі (див. табл. 7). Таким чином, можна припустити, що в нашій когорті пацієнтів вирішальним чинником впливу на ураження нирок був саме синдром ХСН.

За результатами популяційних та клінічних досліджень ризик смерті пацієнтів з ХСН збільшується у 1,29–3,19 рази за наявності ЦД 2-го типу [18]. У 2004 р. були опубліковані дані шведського реєстру госпітальних виписок та випадків смерті. Наведено дані 404 480 пацієнтів, госпіталізованих з причини ХСН у 1987–2004 рр., 73 153 (18 %) з яких страждали на ЦД. Показник 3-річної виживаності в пацієнтів із ХСН та ЦД 2-го типу виявився на 28 % вищим, ніж у хворих із ХСН без ЦД. При цьому вказаний параметр у чоловіків із ЦД 2-го типу віком менше 65 років був майже вдвічі меншим, ніж у пацієнтів віком понад 65 років [10]. Частота госпіталізацій та тривалість перебування у стаціонарі з приводу декомпенсації ХСН у пацієнтів з ЦД 2-го типу значно вища, ніж у пацієнтів з нормальним вуглеводним обміном [21]. За даними Ю.Н. Беленкова та співавторів, наявність ЦД 2-го типу в пацієнтів із ХСН статистично значуще погіршувала прогноз у жінок та в пацієнтів із

ФВЛШ < 38 %, а також при рівні САТ < 120 мм рт. ст. При цьому в підгрупах пацієнтів з ФВЛШ < 30 % та гіпотензією (САТ < 90 мм рт. ст.) тяжкість прогнозу визначалася тільки ступенем вираження ХСН [1]. За даними К.М. Goode та співавторів, у пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ, які не отримували гіпоглікемічного лікування, при рівні НbA1c > 6,7 % ризик смерті протягом року був майже вдвічі вищим порівняно з пацієнтами з НbA1c < 6,7 % [17]. Утім нами не виявлено різниці щодо тривалості життя пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ з ЦД 2-го типу та без ЦД.

У дослідженні CHARМ [8] виявлено зростання ризику серцево-судинної смерті та госпіталізацій з приводу ХСН при збільшенні рівня НbA1c. Зниження ж рівня НbA1c принаймні на 1 % протягом року в пацієнтів із ЦД 2-го типу з вихідним незадовільним глікемічним контролем приводило до сповільнення прогресування ХСН [3]. У нашому дослідженні в частини пацієнтів загальної групи (n=45) оцінили виживаність упродовж 5 років залежно від рівня НbA1c. При розподілі пацієнтів досліджуваної групи за медіаною НbA1c (7,4 %) виявили статистично значуще гірше виживання пацієнтів у разі показника вище від цього рівня, що в цілому співвідноситься з вищенаведеними даними літератури. Таким чином, у нашому дослідженні на погіршення виживаності пацієнтів з ХСН та зниженою ФВЛШ впливала не наявність ЦД 2-го типу, як нозологічної одиниці, а рівень НbA1c, якій свідчить про ступінь компенсації ЦД.

ВИСНОВКИ

1. За даними аналізу обстеженої диспансерної групи пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка поширеність супутнього цукрового діабету 2-го типу в цій когорті становить 31,0 %.

2. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2-го типу, порівняно з пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету, виявилися статистично значуще меншими частка пацієнтів з фібриляцією передсердь (відповідно 44,7 і 62,1 %; p=0,034); індекс маси міокарда лівого шлуночка (відповідно 140,7 і 150,7 г/м²; p=0,016) та рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (відповідно 1,12 і 1,3 ммоль/л; p=0,009).

3. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу характеризуються вищими показниками індексу маси тіла в еуволемічному стані (відповідно 29,75 і 27,76 г/м²; p=0,0001), відношення Е/е' (відповідно 14,27 і 12; p=0,003) та рівня сечової кислоти (відповідно 557 і 446 мкмоль/л; p=0,03).

4. Пацієнти з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та супутнім цукровим діабетом 2-го типу мають гірший стан азотовидільної функції нирок і не відрізняються від пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу за показниками мікроальбумінурії, рівнем креатиніну сечі та відношенням альбумін/креатинін.

5. П'ятирічна виживаність пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу та з наявністю останнього статистично значуще не відрізняється, в той час як у загальній групі пацієнтів гіршу 5-річну виживаність мали хворі з рівнем глікованого гемоглобіну понад 7,4 %.

6. У пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду лівого шлуночка та цукровим діабетом 2-го типу, порівняно з пацієнтами з хронічною серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка без цукрового діабету 2-го типу, виявилися статистично значуще меншими частка пацієнтів з фібриляцією передсердь (відповідно 44,7 і 62,1 %; p=0,034); індекс маси міокарда лівого шлуночка (відповідно 140,7 і 150,7 г/м²; p=0,016) та рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (відповідно 1,12 і 1,3 ммоль/л; p=0,009).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження – Л.В., Н.Т., Т.Г.; збір матеріалу – Н.Т., О.Ф., Г.Д.; статистичне опрацювання даних – Н.Т.; написання статті – Н.Т., Н.Л., О.Ф.; редагування тексту – О.Ф., Н.Л.

Література

1. Воронков Л.Г., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності // Серцева недостатність та коморбідні стани. – 2017. – Додаток № 1.
2. 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. 8–13.
3. Стронгин Л.Г., Починка И.Г., Коньшева М.С. Глікемічний контроль и течение хронической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом типа 2 // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 17–21.
4. Bayliss E., Bayliss M., Ware J. et al. Predicting declines in physical function in persons with multiple chronic medical conditions: what we can learn from the medical problem list. Health Qual // Life Outcomes. – 2004. – Vol. 37 (2). – P. 47. doi: 10.1186/1477-7525-2-47.
5. Damman K., Valente M., Voors A. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis // Eur. Heart J. – 2014. – Vol. 35. – P. 455–469. doi: 10.1093/eurheartj/ehf386.
6. Duan X., Ling F. Is uric acid itself a player or a bystander in the pathophysiology of chronic heart failure? // Med. Hypotheses. – 2008. – Vol. 70 (3). – P. 578–581. doi: 10.1111/j.1751-7133.2010.00205.x.
7. Ewing D. Autonomic neuropathy and heart disease / Ed. R. Jarret. – Amsterdam: Elsevier, 1984. – P. 99–132. doi.org: 10.2337/diacare.26.5.1553

8. Gerstein H., Swedberg K., Carlsson J. et al. CHARM Program Investigators. The hemoglobin A1c level as a progressive risk factor for cardiovascular death, hospitalization for heart failure, or death in patients with chronic heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) program // *Arch. Intern. Med.*– 2008.– Vol. 168 (15).– P. 1699–1704. doi: 10.1001/archinte.168.15.1699.
9. Glass C., Olefsky J. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance // *Cell Metab.*– 2012.– Vol. 15.– P. 635–645. doi: 10.1016/j.cmet.2012.04.001.
10. Gustafsson I., Brendorp B., Seibaek M. et al. Influence of diabetes and diabetes-gender interaction on the risk of death in patients hospitalized with congestive heart failure // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2004.– Vol. 43.– P. 771–777. doi: 10.1016/j.jacc.2003.11.024.
11. Holman R., Bethel M., Mentz R. et al. EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // *New Engl. J. Med.*– 2017.– Vol. 377.– P. 1228–1239. doi: 10.1056/NEJMoa1612917.
12. Huxley R., Fillion K., Konety S. et al. Metaanalysis of cohort and case-control studies of type 2 diabetes mellitus and risk of atrial fibrillation // *Am. J. Cardiol.*– 2011.– Vol. 108.– P. 56–62. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.004.
13. Jialal I., Amess W., Kaur M. Management of hypertriglyceridemia in the diabetic patient // *Curr. Diab. Rep.*– 2010.– Vol. 10 (4).– P. 316–320. doi: 10.1007/s11892-010-0124-4.
14. Lee D., Austin P., Rouleau J. et al. Predicting mortality among patients hospitalized for heart failure: derivation and validation of a clinical model // *JAMA.*– 2003.– Vol. 290 (19).– P. 2581–2587. doi: 10.1001/jama.290.19.2581.
15. Levelt E., Mahmood M., Piechnik S. et al. Relationship between left ventricular structural and metabolic remodeling in type 2 diabetes // *Diabetes.*– 2016.– Vol. 65.– P. 44–52. doi: 10.2337/db15–0627.
16. MacDonald M., Petrie M., Varyani K. et al. CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // *Eur. Heart J.*– 2008.– Vol. 29.– P. 1377–1385. doi: 10.1093/eurheartj/ehn153.
17. Nichols G., Gullion C., Koro C. et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update // *Diabetes Care.*– 2004.– Vol. 27.– P. 1879–1884. doi: 10.2337/diacare.27.8.1879.
18. Pocock S., Wang D., Pfeffer M. et al. Predictor of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2006.– Vol. 27.– P. 65–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehi555.
19. Scirica B., Braunwald E., Raz I. et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial // *Circulation.*– 2015.– Vol. 132.– P. 198. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.010389.
20. Seferovic P., Paulus W. Clinical diabetic cardiomyopathy: a two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 1718–1727, 1727a–1727c. doi: 10.1093/eurheartj/ehv134.
21. Shekelle P., Rich M., Morton S. et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status. A meta-analysis of major clinical trials // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2003.– Vol. 41.– P. 1529–1538. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00262-6.
22. Smith G., Lichtman J., Bracken M. et al. Renal impairment and outcomes in heart failure: systematic review and meta-analysis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 47 (10).– P. 1987–1996. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.084.
23. Solomon S., St. John Sutton M., Lamas G. et al. Ventricular remodeling does not accompany the development of heart failure in diabetic patients after myocardial infarction // *Circulation.*– 2002.– Vol. 106.– P. 1251. doi: 10.1161/01.CIR.0000032313.82552.E3.
24. Standards of Medical Care in Diabetes–2018 Abridged for Primary Care Providers American Diabetes // *Association Clinical Diabetes.*– 2018.– Vol. 36 (1).– P. 14–37. doi: 10.2337/cd17-0119.
25. Tadic M., Cuspidi C. Type 2 diabetes mellitus and atrial fibrillation: From mechanisms to clinical practice // *Arch. Cardiovasc. Diseases.*– 2015.– Vol. 108 (4).– P. 269–276. doi: 10.1016/j.acvd.2015.01.009.
26. Targher G., Dauriz M., Laroche C. et al. ESC-HFA HF Long-Term Registry Investigators. In hospital and 1 year mortality associated with diabetes in patients with acute heart failure: results from the ESC-HFA Heart Failure Long-Term Registry // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19.– P. 54–65. doi: 10.1002/ehf.679.
27. Van Riet E., Hoes A., Wagenaar K. et al. Epidemiology of heart failure: the prevalence of heart failure and ventricular dysfunction in older adults over time. A systematic review // *Eur. J. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 18.– P. 242–252. doi: 10.1002/ehf.483.
28. Vaur L., Gueret P., Lievre M. et al. DIABHYCAR Study Group. Development of congestive heart failure in type 2 diabetic patients with microalbuminuria or proteinuria: observations from the DIABHYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, CArdiovascular Events and Ramipril) study // *Diabetes Care.*– 2003.– Vol. 6.– P. 855–860. doi: 10.2337/diacare.26.3.855.
29. Véronique L.R. Epidemiology of heart failure // *Circ. Res.*– 2013.– Vol. 113 (6).– P. 646–659. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.300268.
30. Wilson P., D’Agostino R., Parise H. et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus // *Circulation.*– 2005.– Vol. 112 (20).– P. 66–72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528.

Клинико-инструментальная характеристика пациентов с хронической сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка в зависимости от наличия сахарного диабета 2-го типа

Н.А. Ткач, Е.Л. Филатова, Т.И. Гавриленко, А.Е. Дудник, Н.Г. Липкан, Л.Г. Воронков

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

Цель работы – сравнить клинико-инструментальные показатели у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) в зависимости от наличия у них сахарного диабета (СД) 2-го типа.

Матеріали і методи. Проаналізовані 490 історій хвороб пацієнтів, які спостерігалися в відділі серцевої недостатності в період з 2011 по 2018 г. з ХСН II–IV функціонального класу по NYHA, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, в віці 40–80 років (медіана (верхній; нижній квартилі) – 64 (56,00; 69,00) років). Досліджуєма група включала переважно хворих з ішемічною хворобою серця (ІБС) в поєднанні з гіпертонічною хворобою (ГБ) – 403 (82,2 %) пацієнта, з ізольованою ІБС – 55 (11,2 %) і з ізольованою ГБ – 32 (6,6 %). Більшість пацієнтів (278 (56,7 %) осіб) мали постійну форму фібриляції передсердь. Серед досліджуваних було 373 (76,1 %) чоловіки і 117 (23,9 %) жінки. Пацієнтів включали в дослідження в фазу клінічної компенсації, тобто в еуволемічному стані. Для аналізу всіх хворих розділили на дві групи: в I групу вошли 338 (69 %) осіб з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ без СД; II групу склали 152 (31 %) пацієнта з ХСН і зниженою ФВ ЛЖ, з діагностованим СД 2-го типу.

Результати і обговорення. По результатам аналізу не виявлено статистически значимих відмінностей між групами за віком пацієнтів, загальними показателями гемодинаміки, середньодобовою частотою серцевих скорочень, функціональному класу ХСН по NYHA, частоті виявлення супутнього хронічного обструктивного захворювання легких і тривалості існування ознак ХСН. Виявлено меншу частку пацієнтів з фібриляцією передсердь в II групі, вищий індекс маси тіла у пацієнтів I групи, показателі E/e' і індекс маси міокарда лівого шлуночка були вищі у пацієнтів без супутнього СД. В ході дослідження виявили значно вищий рівень мочевої кислоти у пацієнтів з СД 2-го типу і не спостерігали статистически значимих відмінностей за показателями окислювального стресу і провоспалительних маркерів, рівня NT-proBNP і інсуліну. Також не спостерігали статистически значимих відмінностей між групами за показателем потоковозалежної вазодилатації. Показано, що поєднання ІБС і СД 2-го типу є основним фактором високої летальності у пацієнтів з ХСН. В той же час не виявлено відмінностей в тривалості життя хворих з ХСН з зниженою ФВ ЛЖ з СД 2-го типу і без нього. Також виявлено статистически значимо гіршу виживаемість пацієнтів при рівні глікозилизованного гемоглобіна вище 7,4 %.

Висновки. П'ятирічна виживаемість пацієнтів з ХСН з зниженою ФВ ЛЖ з наявністю СД 2-го типу і без СД статистически значимо не відрізнялася, в той же час в загальній групі гіршу 5-річну виживаемість мали хворі з рівнем глікозилизованного гемоглобіна вище 7,4 %.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, цукровий діабет 2-го типу, виживаемість.

Clinical and instrumental characteristics of patients with chronic heart failure and reduced left ventricular ejection fraction depending on the presence of type II diabetes mellitus

N.A. Tkach, O.L. Filatova, T.I. Gavrilenko, G.Ye. Dudnik, N.G. Lipkan, L.G. Voronkov

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

The aim – to compare clinical and instrumental parameters in patients with chronic heart failure (CHF) and reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) depending on the presence of type II diabetes mellitus.

Materials and methods. 490 case histories of patients in the period from 2011 to 2018 with CHF, 40–80 years of age (median – 64 years), II–IV NYHA functional class, LVEF $\leq 40\%$ were analyzed. The study group included mainly patients with coronary heart disease (CHD) in combination with hypertension – 403 (82.2 %) patients, with isolated CHD – 55 (11.2 %) and with hypertension – 32 (6.6 %) patients. Most patients (278 (56.7 %)) had a permanent form of atrial fibrillation. Among the subjects were 373 (76.1 %) men and 117 (23.9 %) women. Patients were included in the study in the phase of clinical compensation, i.e. in the euvolemic state. All patients were divided into two groups: group I included 338 (69 %) patients with CHF and reduced LVEF without diabetes; group II consisted of 152 (31 %) patients with CHF and reduced LVEF with type II diabetes.

Results and discussion. The analysis revealed no significant differences among patients in the study groups by age, general hemodynamic parameters, mean daily heart rate, NYHA functional class, concomitant chronic obstructive pulmonary disease and the duration of CHF. A lower percentage of patients with atrial fibrillation in group II, a higher BMI in patients in group I, E/e' and left ventricular myocardial mass index were higher in patients without concomitant diabetes. In the study, we obtained a significantly higher uric acid level in patients with concomitant diabetes mellitus 2 and did not receive statistical differences in oxidative stress and proinflammatory markers, NT-proBNP and insulin. There was also no significant difference in the values of flow-dependent endothelial dysfunction. The combination of coronary heart disease and diabetes mellitus 2 has been shown to be a major factor of high mortality in patients with CHF. However, we did not find a difference in the life expectancy of patients with CHF and reduced LVEF with and without diabetes. We also had a significantly worse survival of patients with HbA1c above 7.4 %.

Conclusions. The 5-year survival of patients with CHF with reduced LVEF with and without diabetes mellitus 2 does not differ significantly, while among the general group of patients the worst 5-year survival was demonstrated by those with HbA1c higher than 7.4 %.

Key words: chronic heart failure, type II diabetes mellitus, survival.

Порівняння ефективності різних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом

В.Й. Целуйко¹, Д.А. Корчагіна^{1, 2}

¹Харківська медична академія післядипломної освіти

²ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України», Харків

Мета роботи – оцінити ефективність різних фіксованих подвійних комбінацій антигіпертензивних препаратів та проаналізувати їх вплив на ремоделювання серця у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) та гіпотиреозом.

Матеріали і методи. У дослідження увійшло 50 хворих з АГ та гіпотиреозом, яких розділили на дві групи методом сліпих конвертів по 25 осіб у кожній. Хворим 1-ї групи була призначена фіксована комбінація периндоприлу з індапамідом, хворим 2-ї групи – фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном. Групи статистично значуще не відрізнялися за віком хворих, тривалістю замісної гормональної терапії, тривалістю АГ, рівнем офісного систолічного і діастолічного артеріального тиску (АТ) при залученні в дослідження. За індексом маси тіла досліджувані групи були порівнянні, проте кількість пацієнтів з ожирінням була більшою у 2-й групі ($p=0,05$). Спостереження за хворими тривало 12 міс.

Результати та обговорення. Отримані дані показали, що у хворих з АГ та гіпотиреозом досягнення еутиреоїдного стану сприяє зниженню рівня АТ, проте вимагає подальшого призначення антигіпертензивної терапії. Вивчені фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів, а саме периндоприлу з індапамідом та периндоприлу з амлодипіном, у хворих із АГ та супутнім гіпотиреозом забезпечують статистично значуще зниження АТ за результатами амбулаторного моніторингу ($p<0,05$). При порівнянні ефективності комбінацій у хворих з АГ та гіпотиреозом залежно від індексу маси тіла встановлено, що комбінація периндоприлу з амлодипіном має більш виразний вплив на АТ у хворих з ожирінням.

Висновки. Фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном порівняно з фіксованою комбінацією периндоприлу з індапамідом забезпечує статистично значуще більший вплив на регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а саме зменшення індексу маси міокарда за зростом у степені 2,7 у хворих з ожирінням ($p<0,01$).

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпотиреоз, ремоделювання серця, антигіпертензивна терапія, фіксовані комбінації.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є визначальним фактором ризику та прогнозу серцево-судинних захворювань. Відомо, що всі класи антигіпертензивних препаратів (АГП) зменшують ураження органів-мішеней, проте ступінь цього зменшення може залежати від наявності супутніх станів, зокрема тиреоїдної дисфункції.

Вдосконалення лікування АГ на тлі тиреоїдної дисфункції – станів, кожний з яких є фактором

серцево-судинного ризику та має високу поширеність і медико-соціальну значущість, набуває особливої актуальності при коморбідному перебігу, внаслідок взаємного потенціювання негативного впливу [10]. Дані про зв'язок гіпотиреозу з контролем рівня артеріального тиску (АТ) є суперечливими. За результатами сучасних досліджень, досягнення еутиреоїдного стану за рахунок замісної гормональної терапії (ЗГТ) L-тироксином у

хворих з АГ та коморбідним гіпотиреозом може нормалізувати АТ та сприяти регресу гіпертрофії міокарда лівого шлуночка [9, 12, 15, 17]. Але відомо, що при досягненні еутиреоїдного стану АТ нормалізується не завжди і тому залишається необхідність у подальшому прийомі АГП [3, 5].

Вибір комбінації АГП визначається не лише досягненням цільового офісного рівня АТ, а і можливістю нормалізації добового профілю АТ за показниками амбулаторного моніторингу АТ (АМАТ). При вивченні клініко-анамнестичної характеристики хворих з АГ у поєднанні з гіпотиреозом встановлено, що відсутність контролю АТ у 39,1 % хворих обумовлена повним ігноруванням антигіпертензивної терапії (АГТ) [7]. Низька прихильність пацієнтів до лікування, яка в тому числі можливо обумовлена незручним прийомом вільних комбінацій АГП, може бути поліпшена призначенням фіксованих комбінацій АГП [19].

Нечисленні спроби використання комбінацій АГП для лікування АГ при гіпотиреозі описані, але вони не відповідають сучасним вимогам щодо стратегії «однієї таблетки» при АГТ [3, 5, 19]. У доступних сучасних джерелах даних щодо ефективності фіксованої комбінованої АГТ у хворих з АГ та гіпотиреозом немає.

Мета роботи – оцінити ефективність різних фіксованих подвійних комбінацій антигіпертензивних препаратів та проаналізувати їх вплив на ремоделювання серця у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 75 хворих з АГ та гіпотиреозом, які послідовно зверталися до поліклініки або були госпіталізовані в клініку ДУ «Інститут проблем ендокринної патології імені В.Я. Данилевського НАМН України». До дослідження увійшли 50 хворих з АГ та гіпотиреозом, які відповідали критеріям залучення. Термін спостереження за хворими становив 12 міс.

Критеріями залучення в дослідження були: вік понад 18 років; дані щодо прийому ЗГТ з приводу гіпофункції щитоподібної залози в анамнезі та/або рівень тиреотропного гормону (ТТГ) $> 4,4$ мМО/л, прийом подвійної АГТ та/або рівень систолічного АТ (САТ) > 140 мм рт. ст. та/або рівень діастолічного АТ (ДАТ) > 90 мм рт. ст. при залученні в дослідження, відсутність критеріїв незалучення.

Критеріями незалучення в дослідження були: цукровий діабет, клапанне захворювання серця, постійна або персистентна форма фібриляції передсердь (під час пароксизму); гостре порушен-

ня мозкового кровообігу або інфаркт міокарда в анамнезі, ураження нирок зі швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/(хв·1,73 м²), наявність побічних явищ при прийомі ангіотензинперетворювального ферменту (ІАПФ), антагоністів кальцію (АК) в анамнезі.

Кожен пацієнт був обстежений та консультований ендокринологом і кардіологом. АГ визначали відповідно до рекомендацій Європейського товариства фахівців з гіпертензії / Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC, 2018) [19]. Діагноз гіпотиреозу був встановлений згідно з рекомендаціями Американської асоціації клінічних ендокринологів та Американської тиреоїдної асоціації з діагностики та лікування гіпотиреозу в дорослих (2012) [11].

Із пацієнтів, які отримували АГТ при залученні в дослідження, 53,6 % хворих застосовували монотерапію ІАПФ (93,3 %), сартанами (6,7 %). Подвійну комбіновану АГТ одержували 21,4 % пацієнтів, використовуючи комбінації ІАПФ та АК (83,3 %), фіксовану комбінацію сартана та діуретика (16,7 %). Безсистемно змінювали антигіпертензивні препарати різних груп 25 % хворих. При такому стані АГТ середнє значення рівня офісного САТ становило ($158,85 \pm 12,35$) мм рт. ст., рівня офісного ДАТ – ($99,25 \pm 8,11$) мм рт. ст., що було оцінено як незадовільний контроль АТ [7].

Залучені в дослідження хворі (n=50) методом сліпих конвертів були рандомізовані в групи лікування по 25 осіб у кожній. Хворим 1-ї групи (n=25) була призначена фіксована подвійна комбінація інгібітора ІАПФ периндоприлу та діуретика індапаміду (у дозі 5/1,25 мг), хворим 2-ї групи (n=25) – фіксована подвійна комбінація ІАПФ периндоприлу та АК амлодипіну (в дозі 5/5 мг). У 1-й групі вік пацієнтів становив у середньому ($54,81 \pm 8,72$) року, середня тривалість АГ – ($7,57 \pm 6,22$) року, тривалість ЗГТ з приводу гіпотиреозу – ($10,00 \pm 5,24$) року, рівень ТТГ при залученні в дослідження – ($5,29 \pm 5,94$) мМО/л, 11 (44 %) хворих мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л. У 2-й групі вік пацієнтів становив у середньому ($57,75 \pm 9,38$) року, середня тривалість АГ – ($8,50 \pm 6,97$) року, тривалість ЗГТ з приводу гіпотиреозу – ($8,15 \pm 6,76$) року, рівень ТТГ при залученні в дослідження – ($19,22 \pm 24,16$) мМО/л, 14 (56 %) хворих мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л. Групи були статистично порівнянні за віком, тривалістю ЗГТ, тривалістю АГ, рівнем офісного САТ, ДАТ при залученні в дослідження. Хворі з гіпотиреозом частіше мають ожиріння різного ступеня [8]. За індексом маси тіла досліджувані групи були порівнянні, проте кількість хворих з ожирінням була вищою у 2-й групі (p=0,05). Рівень ТТГ при залученні в дослідження був статистично значуще вищий у

Таблиця 1

Клініко-анамнестична характеристика обстежених груп хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом

Показник	1-ша група (n=25)	2-га група (n=25)
Тривалість ЗГТ, роки	10,00±5,24	8,15±6,76
Тривалість АГ, роки	7,57±6,22	8,50±6,97
Вік, роки	54,81±8,72	57,75±9,38
Жінки	23 (92 %)	23 (92 %)
Чоловіки	2 (8 %)	2 (8 %)
Офісний САТ, мм рт. ст.		
При залученні в дослідження	156,85±6,18	157,60±8,26
Через 1 міс	132,18±7,74	131,22±8,27
Через 3 міс	131,40±5,21	131,12±6,24
Через 12 міс	132,31±4,72	131,41±4,18
Офісний ДАТ, мм рт. ст.		
При залученні в дослідження	90,76±7,20	89,76±5,22
Через 1 міс	89,49±8,31	87,60±6,55
Через 3 міс	85,15±7,26	84,45±7,14
Через 12 міс	84,41±5,12	83,32±4,23
ІМТ, кг/м ²	28,74±5,54	30,45±6,31
ІМТ ≥ 30 кг/м ²	5 (23,8 %)	11 (55 %)
ТТГ, мМО/л		
При залученні в дослідження	5,29±5,94	19,22±24,16*
Через 12 міс	2,47±1,65	2,90±1,97

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. * Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p=0,041$).

хворих 2-ї групи ($p < 0,05$). Проте через 12 міс лікування був порівнянний між групами (табл. 1).

На початку дослідження пацієнтам вимірювали офісний АТ та призначали фіксовану комбіновану двокомпонентну АГТ. Після досягнення цільового рівня офісного САТ на тлі АГТ проводили АМАТ та ехокардіографію (ЕхоКГ). Показники АТ за результатами АМАТ є кращим предиктором ураження органів-мішеней, обумовленого АГ, ніж результати офісних вимірювань [19]. Хворим, які не досягали цільового рівня АТ за показниками АМАТ, проводили корекцію АГТ зі збільшенням дози препаратів у комбінації і повторне АМАТ через 1 міс, за умов, що за результатами домашнього моніторингу АТ контроль був задовільним. Якщо надалі за показниками АМАТ цільового рівня САТ не було досягнуто, дозу АГП збільшували до повної терапевтичної. Хворих, які приймали

фіксовану комбіновану подвійну АГТ у максимальній добовій дозі протягом 3 міс та не досягали цільового рівня САТ, переводили на фіксовану комбіновану потрійну АГТ і вилучали з дослідження. Контрольні АМАТ та ЕхоКГ проводили через рік терапії.

Комплекс обстеження, крім загальноклінічних та антропометричних методів, передбачав вимірювання офісного АТ та АМАТ, які виконували відповідно до європейських рекомендацій з АГ [19].

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали в $\text{кг}/\text{м}^2$ за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла} / \text{зріст}^2$. Офісний АТ вимірювали тричі з інтервалом 2 хв та обчислювали середнє арифметичне для САТ і ДАТ. Амбулаторне моніторування АТ (АМАТ) здійснювали на апараті АВРМ 04 (Meditech, Угорщина). Вимірювання проводили кожні 15 хв удень і кожні 30 хв уночі (з 22:00 до 6:00). Опрацювання даних

виконували за допомогою програмного забезпечення апарату на персональному комп'ютері з аналізом таких показників: середні добові значення САТ, ДАТ та середні показники САТ і ДАТ удень, уночі. Згідно з рекомендаціями ESH/ESC (2018) діагностичним порогом АГ вважали $\geq 130/80$ мм рт. ст. за 24 год, $\geq 135/85$ мм рт. ст. для середнього денного значення та $\geq 120/70$ мм рт. ст. для середнього нічного значення [19]. Добовий профіль АТ вивчали за показником добового індексу (ДІ). Нормальним вважали зменшення АТ уночі під час сну на 10–20 % порівняно з денним періодом. Ступінь нічного зниження САТ і ДАТ, а саме ДІ розраховували за формулою (окремо для САТ і для ДАТ):

$$ДІ = (АТд - АТн) \cdot 100 \% / АТд,$$

де АТд – середньоденний АТ (САТ або ДАТ); АТн – середньонічний АТ (САТ або ДАТ).

За динамікою АТ упродовж доби виділяли пацієнтів із профілем *dipper* – нормальним зниженням АТ уночі (10–20 %), *non-dipper* – недостатнім зниженням АТ уночі (0–10 %), *hyperdipper* – підвищеним ступенем нічного зниження АТ (понад 20 %), *night-peaker* – стійким підвищенням АТ уночі (нічний АТ вищий за денний).

ЕхоКГ проводили на апараті UltimaРА SS (Україна) згідно зі стандартом Американської асоціації фахівців з ехокардіографії, з використанням датчика з частотою ультразвуку 3,5 МГц [14]. Оцінювали структурні параметри серця: передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП), кінцевосистолічний розмір (КСР), кінцеводіастолічний розмір (КДР), товщину задньої стінки лівого шлуночка у діастолу, товщину міжшлуночкової перегородки в діастолу, кінцевосистолічний (КСО) і кінцеводіастолічний (КДО) об'єм лівого шлуночка (ЛШ), фракцію викиду (ФВ) за Тейхольцем, масу міокарда ЛШ. Діастолічну функцію ЛШ досліджували за допомогою результатів вимірювання показників трансмітрального кровотоку – швидкості піку раннього наповнення (хвиля Е) та пізнього діастолічного наповнення в систолу передсердь (хвиля А), відношення швидкостей Е/А [14]. Згідно з рекомендаціями з ехокардіографії для об'єктивнішої оцінки розміру ЛП та маси міокарда показники були співвіднесені до площі поверхні тіла у хворих без ожиріння ($ІМТ < 30$ кг/м²) та до зросту в степені 2,7 у хворих з ожирінням ($ІМТ \geq 30$ кг/м²) [14]. У ході роботи обчислювали різницю (дельту) між початковими показниками та даними, отриманими через 12 міс лікування.

Статистичне опрацювання отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 13.0. При нормальному розподілі кількісні ознаки були представлені у вигляді середнє \pm стандартне

відхилення ($M \pm \sigma$). Статистичну значущість результатів оцінювали за t-критерієм Стюдента для залежних та незалежних вибірок. У разі розподілу даних, що відрізнявся від нормального, їх подавали у вигляді медіани і міжквартильного діапазону (перший і третій квартилі) і використовували критерій Манна – Уїтні. Відмінності досліджуваних ознак визнавали статистично значущими при вірогідності справедливості нульової гіпотези менше 5 % ($p < 0,05$). Оцінку значущості відмінності частот розраховували за допомогою критерію Пірсона. При проведенні кореляційного аналізу для незалежних варіант статистично значущою вважали кореляцію між двома варіантами при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За весь час спостереження необхідності у відміні АГТ з приводу побічних ефектів АГП не виникло. Через 1 міс спостереження контроль офісного САТ вважали задовільним (див. табл. 1). Через 3 міс лікування 7 (14 %) хворих були вилучені з дослідження у зв'язку з відсутністю досягнення цільового рівня АТ за показниками АМАТ при прийомі фіксованої подвійної АГТ та необхідності призначення трикомпонентної АГТ: 4 (16 %) хворих 1-ї групи та 3 (12 %) – 2-ї групи. Доведено, що несприятливий перебіг АГ пов'язаний не з вихідним рівнем САТ, а з показником через 3 міс лікування [6].

Із вилучених з дослідження 7 (14 %) хворих на початку спостереження 4 (8 %) пацієнти перебували у стані тиреоїдної компенсації і 3 (6 %) – у стані декомпенсації гіпотиреозу. У хворих з АГ та компенсованим гіпотиреозом недосягнення цільового рівня АТ на тлі прийому фіксованої подвійної комбінації АГП може бути пов'язане з дозою ЗГТ. Доведено, що складніше досягнути контролю АГ у хворих з АГ та гіпотиреозом, які отримують високі дози ЗГТ з приводу гіпотиреозу [19].

У 25 (50 %) хворих, які при залученні в дослідження мали рівень ТТГ $\geq 4,4$ мМО/л та потребували більших доз АГП, при компенсації тиреоїдного стану дозу АГП було зменшено 11 (44 %) хворим: 4 (16 %) пацієнтам 1-ї групи та 7 (28 %) – 2-ї групи. Лише у 2 (8 %) хворих 1-ї групи не було необхідності в подальшому прийомі АГП, тому вони були відмінені при досягненні еутиреозу.

Слід зазначити, що за частотою досягнення цільового офісного АТ статистично значущої різниці між групами не встановлено. Аналіз отриманих результатів АМАТ показав, що цільовий рівень АТ (за показником добового САТ) було досягнуто у 38 (92,6 %) хворих: 20 (95 %) – 1-ї групи та 18

Таблиця 2

Динаміка показників амбулаторного моніторингу артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів при залученні в дослідження та через 12 міс лікування

Показник	1-ша група (n=21)			2-га група (n=20)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
САТдоб, мм рт. ст.	142,6±6,8	135,80±4,56*	6,85±2,24	145,37 ±6,71	137,45±4,45*	7,92±2,26
ДАТдоб, мм рт. ст.	83,00±4,78	80,44±4,11*	2,56±0,67	85,22±5,30	82,11±5,13*	3,11±0,17#
САТд, мм рт. ст.	145,05±6,81	139,30±4,50*	5,75±2,31	147,26±5,87	141,34±4,19*	5,92±1,68
ДАТд, мм рт. ст.	89,80±5,52	86,30±5,12*	3,5±0,4	91,06±4,41	86,96±4,30*	4,10±0,11#
САТн, мм рт. ст.	135,86±5,63	128,02±4,89*	7,84±0,74	137,16±7,55	129,69±6,14*	7,47±1,41
ДАТн, мм рт. ст.	83,49±3,90	80,52±3,84*	2,97±0,06	84,51±4,22	81,05±3,52*	3,46±0,70#
ЧССдоб за 1 хв	67,96±8,81	65,49±6,14	2,47±2,67	64,64±5,52	63,49±4,49	1,15±1,03

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,01$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,01$). ЧССдоб – середньодобова частота скорочень серця.

(90 %) – 2-ї групи. Показники, які характеризують добовий профіль САТ (середньодобовий (САТдоб), середньоденний (САТд), середньонічний (САТн)) та ДАТ (середньодобовий (ДАТдоб), середньоденний (ДАТд), середньонічний (ДАТн)), через 12 міс лікування в обох групах були статистично значуще нижчими, ніж при залученні в дослідження ($p < 0,05$), що свідчить про ефективність обох комбінацій АГП (табл. 2).

При порівнянні ефективності АГТ на підставі динаміки показників, які характеризують добовий профіль САТ, у хворих з АГ та гіпотиреозом різниці між комбінаціями не встановлено. Різниця показників ДАТ при залученні в дослідження та через 12 міс лікування була більшою у хворих 2-ї групи.

У попередніх наших дослідженнях доведено, що у хворих з АГ та супутнім гіпотиреозом порівняно з хворими з АГ без порушення функції щитоподібної залози статистично значуще частіше трапляється недостатнє зниження показника САТ уночі, який є потужним незалежним чинником ризику виникнення серцево-судинних ускладнень [12, 19]. При аналізі показників ступеня нічного зниження САТ через 12 міс лікування встановлено, що у хворих 2-ї групи спостерігали нормалізацію добового профілю САТ частіше, ніж у хворих 1-ї групи (з тенденцією до статистичної значущості; $p = 0,093$). При вивченні ДІ САТ виявлено, що 13 (62 %) хворих 1-ї групи та 17 (85 %) пацієнтів 2-ї групи мали характерне фізіологічне зниження АТ у нічний час через 12 міс лікування (рисунки).

У ході роботи оцінювали також взаємну кореляцію Δ для рівня ТТГ та Δ для показників АМАТ. Досягнення еутиреоїдного стану за рахунок ЗГТ сприяло зниженню АТ на тлі АГТ в обох обстежених групах. Виявлено, що в групі хворих, яким була призначена фіксована комбінація ІАПФ та діуретика, зниження рівня ТТГ корелювало зі зниженням середньодобового САТ ($p = 0,003$), середньодобового ДАТ ($p = 0,000$), середньоденного САТ ($p = 0,001$), середньоденного ДАТ ($p = 0,000$). У групі хворих, які приймали фіксовану комбінацію ІАПФ та АК, зниження рівня ТТГ корелювало зі зменшенням середньодобового САТ ($p = 0,000$), середньоденного САТ ($p = 0,007$), середньонічного САТ ($p = 0,02$).

Класичним поясненням причини збільшення маси тіла при гіпотиреозі є зниження основного обміну, при якому припускається взаємний вплив дисфункції щитоподібної залози й ожиріння: гіпотиреоз впливає на масу тіла, а ожиріння впливає на функцію щитоподібної залози. Гіпотиреоз не призводить до вираженого ожиріння, але при поєднанні з уже наявним у пацієнта аліментарним ожирінням може ускладнювати його лікування [8]. Тому наявність ожиріння потрібно враховувати при пошуку ефективних фіксованих комбінацій АГП при лікуванні АГ у поєднаному перебігу з гіпотиреозом. Враховуючи переважання хворих з ожирінням у 2-й групі, пацієнтів було поділено на підгрупи з урахуванням ІМТ – без ожиріння та з ожирінням ($\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$). У виділених підгрупах досліджено динаміку показників АМАТ.

Таблиця 3

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=21)			2-га група (n=20)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
КДР ЛШ, см	4,50±0,45	4,21±0,24*	0,29±0,21	4,53 ±0,41	4,38±0,36	0,15±0,05#
КСР ЛШ, см	3,11±0,36	2,87±0,25	0,24±0,11	3,24±0,37	3,17±0,29	0,07±0,08#
КДО ЛШ, мл	94,05±22,30	82,08±15,01*	11,97±7,29	98,05±18,96	87,83±17,23*	10,22±1,73
КСО ЛШ, мл	39,67±11,17	31,75±6,28*	4,92±4,89	42,20±9,79	37,33±7,62*	4,87±2,17
УО ЛШ, мл	55,33±13,37	51,00±12,95	4,33±0,42	54,45±12,22	52,17±7,68	2,28±4,54#
ФВ ЛШ,%	59,19±5,46	61,25±6,05	2,06±0,58	57,15±6,00	59,67±5,75	2,52±1,65

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$). Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи: # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$. УО – ударний об'єм.

Порівняльна оцінка ефективності АГТ за результатами АМАТ у групах залежно від наявності ожиріння показала, що комбінація ІАПФ та АК має більш виразний вплив на АТ у хворих з ожирінням. Так, середньодобовий САТ у цій підгрупі знизився на (9,68±1,65) мм рт. ст., що статистично значуще більше, ніж у хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та діуретика, – (4,41±2,51) мм рт. ст. ($p < 0,05$). Подібні результати отримано й при аналізі середньонічного САТ, встановлена перевага зниження середньонічного САТ у групі хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та АК ((9,32±0,87) мм рт. ст.) проти комбінації ІАПФ та діуретика ((7,26±0,33) мм рт. ст.; $p < 0,05$). Водночас у хворих

без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) переваги комбінації ІАПФ та АК над комбінацією ІАПФ та діуретика стосувалися лише показників середньоденного ДАТ ((4,1±0,56) та (3,51±0,19) відповідно; $p < 0,05$).

Враховуючи, що прогноз хворих з АГ залежить не тільки від рівня АТ, а й від виразності ремоделювання серця, ми проаналізували динаміку показників ЕхоКГ через рік терапії різними фіксованими комбінаціями АГТ (табл. 3–5).

Позитивний вплив зниження АТ на показники ЕхоКГ через 12 міс терапії спостерігався в обох групах: у 1-й групі – за рахунок статистично значущого зниження КДО та КСО ($p < 0,05$), у 2-й групі – за рахунок зменшення КДО та КСО з тен-

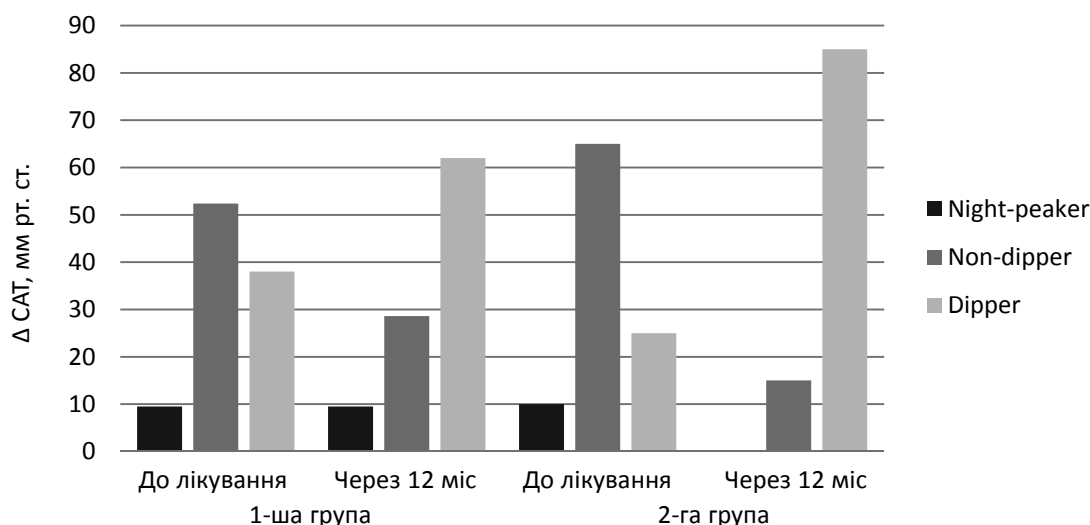


Рисунок. Розподіл хворих з артеріальною гіпертензією та гіпотиреозом за ступенем зниження систолічного артеріального тиску вночі залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів до залучення в дослідження та через 12 міс лікування.

Таблиця 4

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом і ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=5)			2-га група (n=11)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
Маса міокарда ЛШ, г	241,76 \pm 44,82	213,83 \pm 27,49*	27,93 \pm 17,33	221,25 \pm 36,60	198,60 \pm 21,30*	22,65 \pm 15,30
ІММЛШ, г/м ²	55,77 \pm 8,58	55,50 \pm 7,77	0,27 \pm 0,81	60,33 \pm 9,88	52,46 \pm 9,48*	7,87 \pm 0,40
ІЛП, см/м ^{2,7}	1,02 \pm 0,19	1,02 \pm 0,17	-0,12	1,09 \pm 0,21	1,17 \pm 0,21	+0,08

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,01$). ІММЛШ – індекс маси міокарда лівого шлуночка; ІЛП – індекс лівого передсердя.

денцією до статистичної значущості ($p = 0,08$). Проте це не вплинуло на скоротливу здатність міокарда, статистично значущих відмінностей щодо динаміки показника систолічної функції міокарда (Δ ФВ) між групами не виявлено.

На основі відомого зв'язку ІМТ у хворих з АГ та несприятливими змінами параметрів геометрії і маси міокарда ЛШ [2, 19] проведена порівняльна оцінка впливу на регрес гіпертрофії міокарда ЛШ різних фіксованих комбінацій АГП у групах залежно від наявності ожиріння. У хворих, які приймали комбінацію ІАПФ та АК, зафіксовано більш виразне зниження середніх значень ІММЛШ за зростом у степені 2,7, ніж у пацієнтів, які приймали фіксовану комбінацію ІАПФ та діуретика ($p < 0,01$). При цьому ІЛП за зростом у степені 2,7 не мав статистично значущої динаміки у хворих 1-ї та 2-ї груп. Це може бути пояснене ожирінням, вплив якого на показники серцево-судинного ремоделювання полягає в структурно-геометричній перебудові серця у хворих з АГ та надлишковою масою тіла зі статистично значущим збільшенням розмірів ЛП [4]. Відсутність поліпшення геометрії ЛП, на відміну від позитивного структурно-функціо-

нального ремоделювання ЛШ, також може бути пояснена зменшенням обсягу внутрішньоклітинної рідини при досягненні еутиреоїдного стану [1].

У хворих без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) ІММЛШ за площею поверхні тіла через рік терапії статистично значуще знизився в обох групах АГТ, порівняно з показниками при залученні в дослідження ($p < 0,05$), що свідчить про позитивний вплив на структурно-геометричну перебудову серця використаних комбінацій ІАПФ і діуретика та ІАПФ і АК, з перевагою для комбінації ІАПФ та АК ($p < 0,05$).

Таким чином, отримані дані показали, що у хворих з АГ та гіпотиреозом досягнення еутиреоїдного стану сприяє зниженню АТ, що відповідає результатам сучасних досліджень, присвячених впливу ЗГТ з приводу гіпотиреозу на АТ [9, 14, 18]. Проте через рік лікування нормалізацію АТ та відміну АГТ спостерігали лише у 2 (4 %) хворих, 48 (96 %) потребували подальшого прийому АГТ, з них подвійної комбінованої АГТ – 41 (82 %) хворий, потрійної комбінованої АГП – 7 (14 %) хворих. Через 12 міс в обох групах лікування подвійними фіксованими комбінаціями АГП реєструва-

Таблиця 5

Динаміка показників ехокардіографії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом без ожиріння (ІМТ < 30 кг/м²) через 12 міс лікування та порівняння їх між групами залежно від використаних фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів

Показник	1-ша група (n=16)			2-га група (n=9)		
	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ	При залученні в дослідження	Через 12 міс	Δ
Маса міокарда ЛШ, г	173,83 \pm 38,59	152,95 \pm 32,64*	20,88 \pm 5,95	191,48 \pm 45,30	169,08 \pm 38,79*	22,40 \pm 6,51
ІММЛШ, г/м ²	88,88 \pm 26,47	81,87 \pm 22,44*	7,01 \pm 4,03	105,04 \pm 25,56	95,29 \pm 24,34*	9,75 \pm 1,22
ІЛП, см/м ^{2,7}	2,04 \pm 0,28	1,92 \pm 0,17	0,12 \pm 0,11	2,13 \pm 0,51	2,07 \pm 0,47	0,06 \pm 0,04

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів відповідної групи при залученні в дослідження ($p < 0,05$).

Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів 1-ї групи ($p < 0,01$).

ли статистично значуще зниження показників АМАТ, проте комбінація ІАПФ та АК мала більш виразний вплив на показники, які характеризують добовий профіль ДАТ (середньодобовий ДАТ ($p=0,01$), середньоденний ДАТ ($p<0,01$), середньнонічний ДАТ ($p<0,01$)).

Порівняльна оцінка ефективності АГТ показала, що комбінація ІАПФ та АК має перевагу над комбінацією ІАПФ та діуретика у хворих з АГ та ожирінням ($p<0,01$).

ВИСНОВКИ

1. За результатами амбулаторного моніторингу артеріального тиску встановлено, що фіксовані комбінації периндоприлу як з індапамідом, так і з амлодипіном забезпечують зниження артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом, що свідчить про ефективність обох комбінацій. Проте комбінація периндоприлу з амлодипіном мала більш позитивний вплив на середньодобовий ($p=0,01$), середньо-

денний ($p<0,01$) та середньнонічний ($p<0,01$) діастолічний артеріальний тиск порівняно з комбінацією периндоприлу з індапамідом.

2. Контроль артеріального тиску у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом протягом року терапії забезпечує зменшення виразності ремоделювання серця, характер та ступінь якого залежать як від наявності ожиріння, так і від вибору фіксованої комбінації антигіпертензивних препаратів. Фіксована комбінація периндоприлу з амлодипіном порівняно з фіксованою комбінацією периндоприлу з індапамідом забезпечує статистично значуще більший вплив на регрес гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, а саме зменшення індексу маси міокарда за зростом у степені 2,7 у хворих на артеріальну гіпертензію з ожирінням ($p<0,01$).

3. Ефективність антигіпертензивної терапії у хворих з артеріальною гіпертензією та супутнім гіпотиреозом залежить від ступеня компенсації тиреоїдного стану. Зниження рівня тиреотропного гормону сприяло зниженню артеріального тиску.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: проєкт статті, критичний огляд матеріалу щодо змісту, редагування тексту – В.Ц.; огляд літератури, збір матеріалу, написання статті – Д.К.

Література

1. Вербовой А.Ф., Шаронова Л.А., Косарева О.В. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы при гипотиреозе // Клиническая медицина.– 2016.– № 7 (94).– С. 497–503.
2. Кожем'яка Г.В., Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Гончарь О.В. Вплив ожиріння на формування змін геометрії міокарда у хворих на гіпертонічну хворобу // Проблеми безперервної медичної освіти та науки.– 2016.– № 4.– С. 29–34.
3. Пагаева Ф.П. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом: Автореф. канд. дисс.– М., 2007.– 24 с.
4. Сиволап В.В., Візір-Тронова О.В. Вплив ожиріння на показники кардіоваскулярного ремоделювання, мозкового кровотоку та вегетативне забезпечення серцевого ритму у хворих на гіпертонічну хворобу // Запоріж. мед. журн.– 2017.– Т. 19, № 2.– С. 116–123. doi: 10.14739/2310-1210.2017.2.95554.
5. Скаржинская Н.С., Чесникова А.И., Сафроненко В.А. Особенности артериальной гипертензии у больных гипотиреозом, пути медикаментозной коррекции // Артериальная гипертензия.– 2016.– Т. 22, № 4.– С. 401–413. doi: 10.18705/1607-419X2016-22-4-401-413.
6. Целуйко В.Й. Прогностичне значення підвищення систолічного артеріального тиску та його корекції в українських пацієнтів з артеріальною гіпертензією: результати когортного дослідження СИСТЕМА-2 // Укр. кардіол. журн.– 2019.– Т. 26, № 3.– С. 9–16. doi: 10.31928/1608-635X-2019.3.916.
7. Целуйко В.Й., Корчагіна Д.А., Матузок О.Е. Клініко-анамнестична характеристика хворих на артеріальну гіпертензію у поєднанні з гіпотиреозом // Ліки України.– 2019.– № 5 (231).– С. 34–38.
8. Юзвенко Т.Ю. Взаємозв'язок між гіпотиреозом та ожирінням // Міжнар. ендокринолог. журн.– 2016.– № 8.– С. 11–14. doi: 10.22141/2224-0721.8.80.2016.89530.
9. Agarwal G., Mehra D., Kumar A. Hypertension in hypothyroidism, a response to replacement therapy with l-thyroxine PARIPEX // Indian J. Research.– 2016.– Vol. 5 (10).– P. 55–57.
10. Berta E., Lengyel I., Halmi S. et al. Hypertension in thyroid disorders // Frontiers in Endocrinology.– 2019.– Vol. 10.– P. 482. doi: 10.3389/fendo.2019.00482.
11. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Endocr. Pract.– 2012.– Vol. 11.– P. 1–207. doi: 10.4158/EP12280.GL.
12. Kancherla L.A., Ravindra K. Electrocardiographic and echocardiographic evaluation of heart in newly diagnosed hypothyroid patients // Ann. International Medical and Dental Research.– 2016.– Vol. 2 (1).– P. 377.
13. Kotsis V., Antza C. Hypertension in thyroid disorders // Disorders of Blood Pressure Regulation. Updates in Hypertension and Cardiovascular Protection / Eds. A. Barbari, G. Mancia.– Springer: Cham, 2018.– P. 561–568. doi: 10.1007/978-3-319-59918-2_32.
14. Marwick T.H., Gillebert T.C., Aurigemma G. et al.

- Recommendation sontheuse of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE) // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 6 (16).– P. 577–605. doi: 10.1093/ehjci/jev076.
15. Mittal A., Rawal M.P., Agarwal A., Johri S. Study of electrocardiographic and echocardiographic changes in patients of hypothyroidism and effect of treatment in Tertiary care hospital of Rohilkhand region // *Intern. J. Scientific Research.*– 2018.– Vol. 7 (2).– P. 17–18.
 16. Tseluyko V., Yakovleva L., Korchagina D. Peculiarities of 24-hour blood pressure monitoring in hypertensive patients depending on the functional state of the thyroid gland // *Georgian Medical News.*– 2019.– Vol. 297.– С. 95–101.
 17. Tudoran M., Tudoran C., Vlad M. et al. Impact of therapy with L-thyroxine on the evolution of arterial and aortic stiffness in female patients with overt and subclinical hypothyroidism // *Rev. Chim. (Bucharest).*– 2019.– Vol. 70.– P. 1372–1376. doi: 10.37358/RC.19.4.7130.
 18. Vasiliu D., Dobrovie M., Vintila V.D., Vintila A.M. Hypertension control in patients with hypothyroidism // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35.– P. e313. doi: 10.1097/01.hjh.0000523925.69300.b2.
 19. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH. Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

Сравнение эффективности различных фиксированных комбинаций антигипертензивных препаратов у больных с артериальной гипертензией и гипотиреозом

В.И. Целуйко¹, Д.А. Корчагина^{1,2}

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² ГУ «Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков

Цель работы – оценить эффективность разных фиксированных двойных комбинаций антигипертензивных препаратов и проанализировать их влияние на ремоделирование сердца у больных с артериальной гипертензией (АГ) и гипотиреозом.

Материалы и методы. В исследование вошли 50 больных с АГ и гипотиреозом, которые были разделены на две группы методом слепых конвертов по 25 человек в каждой. Группы были статистически сопоставимы по возрасту пациентов, длительности заместительной антигипертензивной терапии, продолжительности АГ, уровню офисного систолического и диастолического артериального давления (АД) при включении в исследование. По индексу массы тела группы были сопоставимы, однако количество больных с ожирением было выше во 2-й группе ($p=0,05$). Наблюдение за больными продолжалось 12 мес.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты показали, что у больных с АГ и гипотиреозом достижение эутиреоидного состояния способствует снижению АД, однако требует дальнейшего назначения антигипертензивной терапии. Изученные фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, а именно периндоприла с индапамидом и периндоприла с амлодипином у больных с АГ и сопутствующим гипотиреозом обеспечивают статистически значимое снижение АД по результатам амбулаторного мониторинга АД ($p<0,05$). При сравнении эффективности комбинаций у больных с АГ и гипотиреозом в зависимости от индекса массы тела выявлено, что комбинация периндоприла с амлодипином имеет более выраженное влияние на АД у больных с ожирением.

Выводы. Контроль АД у больных с АГ и сопутствующим гипотиреозом в течение года антигипертензивной терапией обеспечивает уменьшение выраженности ремоделирования сердца, характер и степень которого зависят как от наличия ожирения, так и от выбора фиксированной комбинации антигипертензивных препаратов. Фиксированная комбинация периндоприла с амлодипином по сравнению с фиксированной комбинацией периндоприла с индапамидом обеспечивает статистически значимо большее влияние на регресс гипертрофии миокарда левого желудочка, а именно уменьшение индекса массы миокарда по росту в степени 2,7 у больных с ожирением ($p<0,01$).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипотиреоз, ремоделирование сердца, антигипертензивная терапия, фиксированные комбинации.

The comparative effects of different fixed combinations of antihypertensive drugs in patients with arterial hypertension and hypothyroidismV.Y. Tseluyko¹, D.A. Korchagina^{1,2}¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine² V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems, Kharkiv, Ukraine

The aim – to assess the effects of different fixed double combinations of antihypertensive drugs and analyze their impact on heart remodeling in patients with arterial hypertension and hypothyroidism

Materials and methods. The study included 50 patients with hypertension and hypothyroidism, which were divided into 2 groups by the method of blind envelopes of 25 people each. Patients in group 1 were assigned a fixed combination of perindopril with indapamide, patients in group 2 were assigned a fixed combination of perindopril with amlodipine. The groups were statistically compared by age, duration of hormonal substitution therapy, duration of hypertension, level of office SBP, DBP at inclusion in the study. In terms of body mass index, the study groups were comparable, but the number of obese patients was higher in group 2 ($p=0.05$). Observation of patients lasted 12 months.

Results and discussion. The studied fixed combinations of antihypertensive drugs, namely perindopril with indapamide and perindopril with amlodipine provide a reduction in blood pressure in patients with hypertension with concomitant hypothyroidism according to the results of ambulatory blood pressure monitoring. Control of blood pressure in patients with arterial hypertension and concomitant hypothyroidism during a year of antihypertensive therapy provides a reduction in the severity of heart remodeling, the nature and extent of which depends on both the presence of obesity and the choice of a fixed combination of antihypertensive drugs.

Conclusions. The results showed that in patients with AH and hypothyroidism achievement of euthyroid state contributes to BP reduction, but requires further administration of antihypertensive therapy. We studied fixed combinations of antihypertensive drugs, namely perindopril with indapamide and perindopril with amlodipine in patients with AG and associated hypothyroidism provide reliable blood pressure reduction according to the results of outpatient blood pressure monitoring ($p<0.05$). The fixed combination of perindopril with amlodipine compared with the fixed combination of perindopril with indapamide provides a significantly more significant effect on the regression of left ventricular myocardial hypertrophy, namely, a decrease in myocardial mass index by a degree of 2.7 in patients with obesity ($p<0,01$) myocardial mass index by body surface area in patients without obesity ($p=0.06$).

Key words: arterial hypertension, hypothyroidism, myocardial remodeling, antihypertensive therapy, fixed combinations.

Фармакоекономічні аспекти використання варфарину та нових оральних антикоагулянтів для профілактики тромбоемболічних ускладнень у пацієнтів із фібриляцією передсердь

Н.В. Бездітко

Національний фармацевтичний університет, Харків

Мета роботи – оцінити вартість профілактики тромбоемболічних ускладнень (церебральна або системна емболія) у пацієнтів із фібриляцією передсердь при застосуванні варфарину порівняно з новими оральними антикоагулянтами в умовах сучасної української системи охорони здоров'я.

Матеріали і методи. Використано фармакоекономічні методи мінімізації витрат та загальної вартості лікування захворювання. Споживання лікарських засобів (ЛЗ) визначали за методологією ATC/DDD на підставі даних системи дослідження ринку ЛЗ Pharmexplorer, економічну доступність ЛЗ оцінювали відповідно до значення показника Ca.s.

Результати та обговорення. Проведено аналіз порівняльної ефективності та безпечності нових пероральних антикоагулянтів (НОАК) і варфарину за даними останніх систематичних оглядів і метааналізів. За результатами аналізу фармацевтичного ринку встановлено, що на цей час в активному роздрібному продажі в Україні є 15 препаратів НОАК (2 препарати апіксабану, 6 препаратів дабігатрану та 7 препаратів ривароксабану) і 11 препаратів варфарину від 4 виробників. Визначено, які саме ЛЗ, що містять тотожну речовину, є найдешевшими в перерахуванні щодо вартості однієї встановленої добової дози (defined daily dose, DDD). Виявлено, що за показником Ca.s. 80 % препаратів варфарину належать до середньодоступних, а всі НОАК – до малодоступних. Рівень загального споживання антикоагулянтних ЛЗ в Україні в 2019 р. становив 1,7 DDDs, що з урахуванням поширеності фібриляції передсердь в українській популяції (0,4–1 %) дозволяє припустити існування значної кількості хворих з фібриляцією передсердь, які не отримують належної антикоагулянтної терапії. Встановлено, що рівень споживання ЛЗ групи антикоагулянтів не залежить від вартості препарату.

Висновки. Загальні витрати на один рік профілактичної антикоагулянтної терапії варфарином для одного пацієнта з фібриляцією передсердь з урахуванням витрат на контроль ефективності та безпечності лікування за результатами розрахунків становлять 3339,5 грн. Рік фармакотерапії ривароксабаном коштує 19 357,5 грн, дабігатраном – 18 809,6 грн, апіксабаном – 17 744,6 грн, що дозволяє вважати варфарин економічно доцільнішим препаратом для лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь порівняно з НОАК в чинних умовах функціонування системи охорони здоров'я України (з перспективи платника-пацієнта).

Ключові слова: фармакоекономіка, фібриляція передсердь, варфарин, нові пероральні антикоагулянти.

Фібриляція передсердь (ФП) належить до найчастіших порушень серцевого ритму [13]. У загальній популяції поширеність ФП становить 1–2 %, в Україні ФП реєструють у 1,2 % міського населення та у 0,6 % – у сільській популя-

ції [13, 14]. ФП – один із важливих чинників ризику розвитку інсульту та інших тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ). Ефективно запобігати ТЕУ можна за допомогою антитромботичної терапії, водночас при її застосуванні підвищується ризик

виникнення кровотеч. Дотримання балансу між ризиком тромбозу і кровотеч значною мірою залежить від правильного вибору орального антикоагулянта.

Тривалий час основним лікарським засобом (ЛЗ) для профілактики ТЕУ в осіб із ФП був варфарин. За роки застосування в клінічній практиці для варфарину накопичено достатньо доказів його ефективності [21, 31, 39]. За результатами метааналізу, проведеного R.G. Hart та співавторами, варфарин зменшує ймовірність мозкового інсульту в пацієнтів із неклапанною ФП у середньому на 60 % порівняно з групою плацебо, на 40 % – порівняно з ацетилсаліциловою кислотою, а також на 26 % знижує загальну смертність [26]. У той же час, використання варфарину пов'язане з певними проблемами як для лікаря, так і для пацієнта. Насамперед це необхідність постійного моніторингу міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) для контролю ефективності та безпечності терапії варфарином. Свою сприятливу дію варфарин здійснює в терапевтичному діапазоні МНВ від 2 до 3. Недостатній антикоагулянтний ефект (МНВ < 2,0) підвищує ризик ішемічного інсульту, а надлишковий (МНВ > 3,0) може стати причиною кровотеч, зокрема внутрішньочерепних. Крім досягнення цільового значення МНВ, для успіху терапії необхідно його перебування в межах цільових значень не менше 65–70 % часу лікування. Безумовно, необхідність постійного моніторингу МНВ при амбулаторному використанні варфарину з профілактичною метою надає пацієнтові певні незручності, але, з іншого боку, показник МНВ є простим, надійним і доступним способом контролю ефективності й безпечності терапії, а варфарин – єдиним оральним антикоагулянтом, у якого можливий такий контроль.

Як альтернатива варфарину були розроблені нові оральні антикоагулянти (НОАК) – ривароксабан, дабігатран, апіксабан. Явною перевагою цих ЛЗ є широке «терапевтичне вікно». При терапії НОАК регулярний лабораторний контроль МНВ не потрібен, що істотно підвищує зручність їх застосування в амбулаторних умовах. Водночас перелік показань до застосування у НОАК дещо менший, ніж у варфарину. Так, при ФП протипоказаннями до призначення НОАК є наявність мітрального стенозу помірного або тяжкого ступеня, механічного серцевого клапана, виражена хронічна ниркова недостатність, вагітність. НОАК не дозволені до застосування в жінок у період годування груддю, в дітей та підлітків [2, 3, 7, 10, 18, 29, 32, 34].

Таким чином, варфарин тепер залишається в арсеналі ЛЗ для профілактики ТЕУ в пацієнтів із ФП. Він входить до переліку життєво необхідних

лікарських препаратів ВООЗ [40], до сучасної настанови Європейського товариства кардіологів з лікування пацієнтів з ФП [32], оновленої настанови Американської асоціації серця, Американської колегії кардіологів і Товариства серцевого ритму з ведення пацієнтів з ФП [29], настанови Європейського товариства кардіологів щодо діагностики та лікування гострої легеневої емболії, розробленої у співпраці з Європейським респіраторним товариством [34].

Важливим у проблемі антикоагулянтної терапії є економічний аспект. При амбулаторному лікуванні пацієнт переважно купує ЛЗ (варфарин або НОАК) за власні кошти (за результатами аналізу ринку продажів у 2019 р.). Прийом антикоагулянтів з метою профілактики ТЕУ, як правило, проводиться тривало, роками, тому питання про витрати на лікування набуває особливої актуальності. В сучасних умовах функціонування системи охорони здоров'я України фармакоекономічний аналіз використання варфарину та НОАК не проводився, що і визначило актуальність виконання дослідження.

Мета роботи – оцінити вартість профілактики тромбоемболічних ускладнень (церебральна або системна емболія) у пацієнтів із фібриляцією передсердь при застосуванні варфарину порівняно з новими оральними антикоагулянтами в умовах сучасної української системи охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Оцінку вартості альтернативних варіантів профілактичної антитромботичної терапії при ФП проведено з позиції пацієнта, оскільки витрати на амбулаторному етапі лікування переважно сплачує саме пацієнт.

При виконанні дослідження використано фармакоекономічні методи аналізу загальної вартості лікування хвороби і мінімізації витрат, фармако-епідеміологічний метод визначення споживання ЛЗ за методологією АТС/DDD, проведено оцінку доступності ЛЗ за показником Ca.s.

Метод загальної вартості лікування захворювання (cost of illness, COI) передбачає врахування всіх витрат, пов'язаних із процесом діагностики та лікування певного захворювання при застосовуванні конкретної медичної технології. Він використовується для визначення необхідного обсягу грошових ресурсів на застосування певної медичної технології, при цьому ефективність та безпечність цієї технології не враховуються [15]. У проведеному дослідженні розраховували витрати на одного пацієнта: прямі витрати, пов'язані з підбором дози і контролем ефективності та безпечності

лікування хворих із ФП варфарином або НОАК протягом 1 року. Вартість ЛЗ визначали згідно з Реєстром оптово-відпускних цін на лікарські засоби МОЗ станом на 01.04.2020 р. [5]. Вартість лікувально-діагностичних процедур, які внесені до гарантованих державою пакетів медичних послуг, встановлювалася відповідно до затверджених тарифів [9]. Витрати на контроль МНВ були розраховані з урахуванням середньої кількості вимірювань протягом року, пов'язаних з підбором дози і контролем ефективності та безпечності варфарину. Згідно з рекомендаціями щодо антикоагулянтної терапії пацієнтів з ФП, МНВ у перший тиждень лікування слід визначати щоденно, далі в перший місяць лікування – 1 раз на тиждень, а потім 1 раз на місяць, що становитиме всього 22 аналізи МНВ протягом року. Саме цей показник використовували в подальших розрахунках. Додатково до витрат на проведення контролю МНВ враховували витрати на консультацію лікаря, у разі, якщо рівень МНВ виходить за межі належних терапевтичних значень. У середньому за рік це становить близько 30 % випадків використання препаратів варфарину [30]. Терапія ТЕУ із застосуванням НОАК також потребує консультації лікаря, не менше ніж один раз на рік, насамперед на початку терапії. Цей факт також було враховано.

Метод мінімізації витрат (cost minimization analysis, CMA) – один із варіантів фармакоекономічного аналізу, що використовується для порівняння медичних технологій (окремих ЛЗ або схем терапії) за умови їх різної вартості та водночас доведеної однакової ефективності. Найчастіше цей вид аналізу використовується для порівняння препаратів-генериків, що містять тотожну лікарську речовину [15, 36]. У дослідженні за допомогою цього методу порівнювали вартість одиниці дозування – однієї встановленої добової дози (defined daily dose, DDD) – для ЛЗ, що містять тотожну діючу речовину, але виготовляються різними виробниками та/або мають різні форми випуску.

Вартість упаковки, так само щоденної дози ЛЗ повною мірою не дає уяви щодо реальних економічних можливостей використання певного препарату широкими верствами населення. Для характеристики економічної доступності ЛЗ запропоновано використовувати коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.), що показує який відсоток середньої місячної зарплати витрачається на лікування цим ЛЗ протягом місяця. За показником Ca.s. ЛЗ поділяються на високодоступні (Ca.s. < 5 %), середньодоступні (5 % < Ca.s. < 15 %) та малодоступні (Ca.s. > 15 %) [6]. Оскільки антикоагулянтні засоби повинні прийматися щодня, показник Ca.s. вираховували як відношення вартості DDD препарату до розміру одnodенної

середньої зарплати в Україні у 2019 р. При визначенні розміру середньої місячної заробітної плати використовували дані офіційного сайту Державної служби статистики України.

Асортимент, обсяги споживання та роздрібну ціну антикоагулянтних препаратів в Україні протягом 2019 р. оцінювали за даними системи дослідження ринку лікарських засобів Pharmexplorer компанії «Моріон» [12]. Обсяги споживання окремих ЛЗ досліджували відповідно до рекомендованої ВООЗ методології АТС/DDD, яка застосовує класифікаційну систему АТС (Anatomic Therapeutic Chemical Classification System), та одиницю вимірювання DDD, що для певного ЛЗ встановлюється експертами ВООЗ. За умови використання цього методу на основі визначеної ВООЗ дози DDD розраховується показник DDDs, що є стандартизованим показником та характеризує рівень споживання певного ЛЗ, або певної групи ЛЗ на 1000 жителів. Цей показник дозволяє порівнювати обсяг та структуру споживання ЛЗ у різних регіонах та країнах. Зіставлення рівня поширеності захворювань, в терапії яких застосовуються конкретні ліки, та обсягів споживання цих ліків дозволяє певною мірою оцінювати відповідність реальної практики сучасним клінічним рекомендаціям [8, 41].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними системи дослідження ринку Pharmexplorer, у 2019 р. в активному роздрібному продажі в аптечній мережі з урахуванням різниці в дозуванні та кількості одиниць дозування в упаковці було наявно 15 препаратів НОАК, а саме – 2 препарати апіксабану, 6 препаратів дабігатрану та 7 препаратів ривароксабану. Всі НОАК на цей час представлені на фармацевтичному ринку лише оригінальними ЛЗ, тому різниця у вартості пов'язана виключно з кількістю одиниць дозування в упаковці. Найдешевший препарат апіксабану – таблетки по 5 мг № 60; ривароксабану – таблетки по 20 мг № 100; дабігатрану – капсули по 150 мг № 60. Залежно від ЛЗ (дози та кількості одиниць дозування в упаковці) різниця у вартості DDD для окремих НОАК становила 2,5–3,5 разу. Подальші розрахунки проводили для найдешевших ЛЗ кожного з НОАК.

Варфарин представлений на ринку 11 ЛЗ виробництва 4 різних фармацевтичних компаній. Найдешевший із варфаринів продемонстрував низьке споживання – за рік цього ЛЗ було споживано лише 12 упаковок, тому в подальшому для розрахунків було взято «Варфарин-Оріон» («Оріон», Фінляндія), таблетки по 5 мг № 100. За

вартістю одного DDD є наступним, водночас має достатній обсяг споживання в Україні, давно присутній на українському фармацевтичному ринку.

За показником Ca.s. жоден із наявних на ринку ЛЗ варфарину не є високодоступним. Майже всі (9 із 11) ЛЗ належать до середньодоступної категорії. Для двох ЛЗ варфарину коефіцієнт Ca.s. дорівнює 23 %, і ці ліки, відповідно, належать до категорії малодоступних для населення з економічної точки зору. Так само до категорії малодоступних належать усі наявні в Україні НОАК. Але за величиною коефіцієнта Ca.s. НОАК суттєво відрізняються від препаратів варфарину. Для нових антикоагулянтів коефіцієнт Ca.s. міститься в діапазоні 128–600 % (!), тобто вартість щоденної дози ЛЗ цієї групи більш ніж у 100 разів перевищує рівень середнього щоденного заробітку громадянина України. За таких обставин можна припустити, що в умовах низької платоспроможності населення НОАК будуть використовуватися хворими суттєво менше, ніж варфарин.

Аналіз споживання спростував це припущення (табл. 1). Стандартизовані показники споживання (DDD_s) для препаратів варфарину та НОАК були майже однаковими та становили відповідно 0,9 та 0,8 (DDD/1000 жителів/день). Рівень загального споживання антикоагулянтних ЛЗ в Україні у 2019 р. становив відповідно 1,7 DDD_s. Це означає, що у 2019 р. антикоагулянтну терапію щодня отримували 0,17 % населення. Слід наголосити, що, крім ФП, варфарин та НОАК мають інші показання до застосування, отже, кількість хворих з ФП, які регулярно отримують антикоагулянтні ЛЗ, менша ніж 0,17 % населення. За неофіційними даними, поширеність ФП у загальній популяції становить 0,4–1 % [4, 13, 14]. Тобто існує значна кількість хворих із ФП, які не отримують належної антикоагулянтної терапії, спрямованої на профілактику ТЕУ. З урахуванням того факту, що споживання ЛЗ, ціна щоденної дози яких відрізняється в 10–15 разів, майже однаково (варфарин та

Таблиця 1

Економічна доступність та рівень споживання лікарських засобів, що належать до групи антикоагулянтів, в Україні у 2019 році

Препарат	Середній коефіцієнт адекватності платоспроможності (Ca.s.), %	Показник споживання (DDD/1000 жителів/день)
Варфарин	14	0,9
Ривароксабан	345	0,6
Дабігатран	254	0,2
Апіксабан	383	0,01

НОАК), можна припустити, що лікування отримують лише пацієнти з достатніми економічними можливостями (заробітна платня вища за середню). Але це припущення потребує спеціального дослідження.

У разі використання НОАК на амбулаторному етапі профілактичної антикоагулянтної терапії кошти витрачаються лише на ЛЗ. Антикоагулянтна терапія з використанням варфарину потребує регулярного контролю МНВ та консультації лікаря щодо корекції терапії у випадках, коли рівень МНВ виходить за межі 2-3. У таблиці 2 наведено загальні витрати на 1 пацієнта при різних варіантах антикоагулянтної терапії.

Як свідчать наведені дані, кошти на проведення профілактичної антикоагулянтної терапії в пацієнтів з ФП за умови використання варфарину суттєво менші, ніж при використанні НОАК, навіть з урахуванням витрат на необхідний контроль МНВ. Різниця між витратами на терапію варфарином та НОАК протягом року майже дорівнює коштам, що на цей час держава планує виділяти на лікування мозкового інсульту (19 332 грн) [9]. При виборі антикоагулянтного ЛЗ у кожному конкретному випадку лікар і пацієнт повинні мати чітке

Таблиця 2

Витрати на антикоагулянтну терапію при використанні різних лікарських препаратів

Препарат	Вартість ЛЗ на 1 рік лікування, грн*	Витрати на контроль ефективності та безпечності терапії, грн		Загальні витрати на 1 рік лікування, грн	Частка вартості ЛЗ у структурі витрат, %
		МНВ**	Консультації лікаря***		
Варфарин	816,10	2200	323,4	3339,5	24
Ривароксабан	19308,50	–	49,0	19357,50	99,7
Дабігатран	18760,64	–	49,0	18809,6	99,7
Апіксабан	17695,57	–	49,0	17744,6	99,7

* Ціни на ЛЗ згідно з Реєстром станом на 1.04.2020 р. ** Згідно з тарифами лабораторної служби. *** Згідно з Постановою КМУ № 65.

уявлення не тільки про переваги й недоліки, а і про вартість альтернативних варіантів лікування, при індивідуалізованій терапії враховувати клінічні особливості та економічні можливості пацієнта.

НОАК, безумовно, – сучасніші антикоагулянтні препарати порівняно з варфарином. Їх суттєвою перевагою є можливість застосування в амбулаторних умовах без контролю МНВ, що зручно для пацієнта та підвищує комплаєнтність до лікування. Водночас варфарин досі залишається на світовому фармацевтичному ринку. Для цього є певні підстави. Насамперед, більший перелік показань до застосування. У контексті ефективності, згідно з результатами прямих порівняльних рандомізованих контрольованих клінічних випробувань, НОАК ривароксабан та дабігатран не мають переваг перед варфарином [20, 35]. Більшість досліджень з цими препаратами проводилися за типом *non-inferiority*, тобто за основу бралася твердження, що НОАК за ефективністю та безпечністю не поступаються варфарину, що було доведено для ситуацій, перерахованих на сьогодні в офіційних інструкціях до цих НОАК. Певні переваги щодо профілактики інсульту та зменшення частоти кровотеч при прямому порівнянні визначені на цей час лише для апіксабану [25].

Узагальнення результатів досліджень у метааналізі А. Gómez-Outes та співавторів (2013) підтвердило, що НОАК не є ефективнішими, ніж варфарин, для запобігання негеморагічним інсультам і екстракраніальним тромбоемболіям у загальній популяції пацієнтів з неклапанною ФП [24]. У проведеному нещодавно метааналізі С. Coleman та співавторів (2019 р.) також зроблено висновок про тотожну ефективність та безпечність застосування НОАК і варфарину.

Абсолютна більшість досліджень свідчить про зниження ризику внутрішньочерепних геморагій при використанні НОАК порівняно з варфарином [23]. Водночас щодо шлунково-кишкових кровотеч (ШКК) однозначної думки не існує. За даними N. Abraham, у осіб віком < 65 років, які отримували дабігатран, статистично значуще підвищувався ризик розвитку ШКК на 33 % порівняно з варфарином. Застосування ривароксабану асоціювалося з таким само ризиком виникнення ШКК, як і застосування варфарину [16]. За даними проведеного в цей же час дослідження Н. Chang, НОАК не мали статистично значущих відмінностей за частотою розвитку ШКК порівняно з варфарином у загальній популяції пацієнтів, але статистично значуще підвищували ризик їх розвитку в пацієнтів старшого віку [17].

Узагальнення даних щодо порівняльної ефективності та безпечності НОАК і варфарину в пацієнтів із ФП у метааналізах і систематичних оглядах не дозволяє зробити остаточного висновку в цьому питанні. За результатами метааналізу Y. Xiao, у пацієнтів з неклапанною ФП апіксабан асоціюється з нижчим ризиком інсульту і великих кровотеч, дабігатран – з аналогічним ризиком інсульту, але з меншим ризиком сильної кровотечі, а ривароксабан – з аналогічними ризиками як інсульту, так і великих кровотеч порівняно з варфарином [22]. У 2019 р. С. Coleman та співавтори опублікували результати великого метааналізу, в якому об'єднали дані 562 досліджень, проведених у період 2012–2016 рр. Узагальнення результатів цих досліджень у метааналізі дозволило авторам зробити висновок, що НОАК є щонайменше такими ж ефективними й безпечними, як і антагоністи вітаміну К, і можуть розглядатися як зручна альтернатива для профілактики інсульту в пацієнтів з неклапанною ФП у звичайній клінічній практиці [19]. Висновок про відсутність відмінностей в ефективності й безпечності застосування НОАК і варфарину за результатами систематичного огляду й метааналізу зроблено de Souza Lima Bitar та співавторами [21].

Велике епідеміологічне дослідження із залученням 30 820 пацієнтів завершено в Норвегії. За його результатами в пацієнтів, які не отримували раніше лікування, через рік пероральної антикоагулянтної терапії при неклапанній ФП усі НОАК були ефективні, як і варфарин, у профілактиці ішемічного інсульту, тромбоемболії легеневої артерії або системної емболії. Безпечність НОАК порівняно з варфарином щодо розвитку кровотеч була однаковою або кращою, включаючи меншу кількість внутрішньочерепних кровотеч для всіх НОАК і меншу кількість ШКК у разі застосування апіксабану [33].

Економічна сторона впровадження в широку клінічну практику нових ефективних, але дорогих ЛЗ у цей час набуває все більшої актуальності. Для обґрунтування економічної доцільності фінансування терапії новими ЛЗ з бюджету проводяться фармакоекономічні дослідження з урахуванням витрат, як на лікування, так і на корекцію побічних ефектів терапії, з моделюванням витрат і отриманих результатів у перспективі 10–15 років.

Економічна сторона впровадження в широку клінічну практику нових ефективних, але дорогих ЛЗ у цей час набуває все більшої актуальності. Для обґрунтування економічної доцільності фінансування терапії новими ЛЗ з бюджету проводяться фармакоекономічні дослідження з урахуванням витрат, як на лікування, так і на корекцію побічних ефектів терапії, з моделюванням витрат і отриманих результатів у перспективі 10–15 років.

Фармакоекономічні дослідження, проведені для ривароксабану, дабігатрану та апіксабану за кордоном з використанням методів математичного моделювання, показали їх економічну доцільність тільки в довгостроковій (10–15 років) перспективі для певних когорт пацієнтів з ФП [11, 27, 38]. За здатністю впливати на якість життя апіксабан, ривароксабан і дабігатран були визнані економічно вигідною альтернативою варфарину у

Великій Британії, тоді як у Нідерландах економічно доцільними за результатами моделювання виявилися лише апіксабан і дабігатран [38]. У США за результатами моделювання методом Маркова апіксабан є економічно доцільним у пацієнтів з нирковою недостатністю за умови порогу готовності платити не вище 115 000 доларів США/QALY, або для більшості пацієнтів з ФП за умови порогу готовності платити в межах 50 000 доларів США/QALY, а дабігатран – для пацієнтів віком понад 65 років з високим ризиком ішемічного інсульту [27, 37]. В іншому дослідженні в умовах досягнення необхідного рівня МНВ та утримання його протягом 70 % терміну лікування в пацієнтів з високим ризиком кровотеч варфарин був визнаний ефективнішим та економічно доцільнішим для системи охорони здоров'я США [28]. В Росії є певні економічні переваги переведення на терапію ривароксабаном пацієнтів з ФП, у яких не вдається досягнути МНВ 2–3 при використанні варфарину [1]. Фармакоеконімічні дослідження доцільності НОАК порівняно з варфарином продовжуються.

Висока вартість ЛЗ може стати однією з причин відмови пацієнта від розпочатого лікування (без інформування лікаря). Перерва в лікуванні НОАК пов'язана з низкою проблем, які можуть нівелювати переваги цих ЛЗ. Так, короткий період напіввиведення може призвести до різкого підвищення ризику розвитку ТЕУ при порушенні приписів прийому препарату; відсутність необхідності лабораторного контролю обертається неможливістю термінового визначення гіпо- або гіперкоагуляції (підвищується ризик розвитку тромботичних і геморагічних ускладнень), неможливістю швидкої оцінки ступеня гіпокоагуляції перед проведенням термінового оперативного втручання. До недавнього часу для НОАК не існувало специфічних антидотів. На цей час в Україні зареєстровано

антидот для дабігатрану етексилату – ідаруцизумаб («Праксбайнд»).

Таким чином, в умовах обмеження фінансових ресурсів у більшості населення економічні аспекти профілактичної антикоагулянтної терапії, безперечно, потрібно розглядати поряд з ефективністю та безпечністю лікування.

ВИСНОВКИ

1. Індивідуалізована профілактична антикоагулянтна фармакотерапія пацієнтів із фібриляцією передсердь повинна враховувати як клінічні, так і економічні аспекти використання нових оральних антикоагулянтів та варфарину.

2. Загальні витрати на один рік профілактичної антикоагулянтної терапії варфарином для одного пацієнта з фібриляцією передсердь з урахуванням витрат на контроль ефективності та безпеки лікування за результатами розрахунків становлять 3339,5 грн. Рік фармакотерапії ривароксабаном коштує 19 357,5 грн, дабігатраном – 18 809,6 грн, апіксабаном – 17 744,6 грн, що дозволяє вважати варфарин економічно доцільнішим препаратом для лікування пацієнтів із фібриляцією передсердь порівняно з новими оральними антикоагулянтами в чинних умовах функціонування системи охорони здоров'я України (з перспективи платника-пацієнта).

3. Рівень загального споживання антикоагулянтних лікарських засобів в Україні у 2019 р. становив 1,7 DDDs на день, тобто щодня один із лікарських засобів отримували 0,17 % населення. З урахуванням поширеності фібриляції передсердь в українській популяції (0,4–1 %) можна припустити, що в Україні існує велика кількість хворих з фібриляцією передсердь, які не отримують антикоагулянтної терапії.

Дослідження проведено за підтримки компанії «Оріон».

Література

1. Архипов В.В., Сычев Д.А. Сравнительный фармакоэкономический анализ применения ривароксабана и варфарина у пациентов с клапанной фибрилляцией предсердий // Вестник аритмологии.– 2019.– Т. 26, № 3.– С. 37–47. doi: 10.35336/VA-2019-3-37-47.
2. Варфарин. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу.– URL: <http://mozdocs.kiev.ua>.
3. Еліквіс. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>.
4. Жарінов О.Й., Іванів Ю.А., Куць В.О. Функциональная диагностика: обращаемся до підручника. Фібриляція і тріпотіння передсердь // Кардіологія, Ревматологія, Кардіохірургія.– 2019.– № 1.– С. 22–23. URL: <https://health-ua.com/article/42531-funktionalna-dagnostika-zvertamosya-do-pdruchnika-fbrilyatsya-trpotnnya-per>.
5. Задекларовані оптово-відпускні ціни станом на 06.04.2020 р. URL: <https://moz.gov.ua/reestr-optovo-vidpuskni-cin-na-likarski-zasobi>.
6. Косяченко К.Л., Немченко А.С., Коваленко О.В. та ін. Науково-методичні підходи до проведення моніторингу цін на лікарські засоби, що закуповують за державними цільовими програмами // Соціальна фармація.– 2011.– № 3.– С.13–19.
7. Ксарелто. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>.
8. Морозов А.М., Яковлева Л.В., Степаненко А.В. та ін.

- Вивчення споживання лікарських засобів за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією та встановленими добовими дозами (АТС/DDD-методологія): Метод. рекомендації. Х.: Стиль-Іздат, 2013.– 34 с.
9. Постанова КМУ від 05 лютого 2020 р. № 65 «Деякі питання реалізації програми державних гарантій медичного обслуговування населення у 2020 році». URL: <https://xn--h1adc2i.xn--j1amh/dokumenty%20organuv%20vlady/km/100220-7.html>.
 10. Прадакса. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу. URL: <http://mozdocs.kiev.ua>.
 11. Рудакова А.В., Татарский Б.А. Фармакоэкономические аспекты применения апиксабана и других новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий // Кардиология.– 2014.– Т. 54, № 7.– С. 43–52.
 12. Система дослідження ринку лікарських засобів «PharmXplorer» компанії «Моріон». URL: <http://www.pharmstandart.com.ua>.
 13. Сичов О.С., Бородай А.О., Бородай Е.С. Фактори, що впливають на ризик розвитку ішемічного інсульту в пацієнтів з фібриляцією – тріпотінням передсердь неклапанного походження // Укр. кардіол. журн.– 2018.– № 1.– С. 45–53.
 14. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 6.– С. 54–58. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2011_6_16.
 15. Яковлева Л.В., Бездітко Н.В., Герасимова О.О. та ін. Фармакоекономіка: навч. посіб. для студ. вищ. навч. закл.– Вінниця: Нова книга, 2009.– 208 с.
 16. Abraham N.S., Singh S., Alexander G.C. et al. Comparative risk of gastrointestinal bleeding with dabigatran, rivaroxaban, and warfarin: population based cohort study // BMJ.– 350: h1857. URL: <https://www.bmj.com/content/350/bmj.h1857>.
 17. Chang H.-Y., Zhou M., Tang W. et al. Risk of gastrointestinal bleeding associated with oral anticoagulants: population based retrospective cohort study // BMJ.– 2015.– Vol. 350. doi: 10.1136/bmj.h1857.
 18. Cîmpan P.L., Chira R.I., Mocan M. et al. Oral Anticoagulant Therapy-When Art Meets Science // J. Clin. Med.– 2019.– Vol. 8 (10).– P. 1747. doi: 10.3390/jcm8101747.
 19. Coleman C.I., Briere J-B., Fauchier L. et al. Meta-analysis of real-world evidence comparing non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with vitamin K antagonists for the treatment of patients with non-valvular atrial fibrillation // J. Market Access & Health Policy.– 2019.– Vol. 7 (1s.1).– P. 1574541. doi: 10.1080/20016689.2019.1574541.
 20. Connolly S., Ezekowitz M., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial – brillation // New Engl. J. Med.– 2009.– Vol. 361 (12).– P. 1139–1151. doi: full/10.1056/NEJMoa0905561.
 21. De Souza Lima Bitar Y., Neto M.G., Filho J.A.L. et al. Comparison of the new oral anticoagulants and warfarin in patients with atrial fibrillation and valvular heart disease: systematic review and meta-analysis // Drugs.– 2019.– P. 117–126. doi: 10.1007/s40268-019-0274-z
 22. Effectiveness and Safety of Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban Versus Warfarin in Nonvalvular Atrial Fibrillation // Y.Xiaoxi, N.S. Abraham, L.R. Sangaralingham et al. // J. Am. Heart Assoc.– 2016.– Vol. 5.– N 6. doi: 10.1161/JAHA.116.003725.
 23. Eikelboom J., Merli G. Bleeding with direct oral anticoagulants vs warfarin: clinical experience. // Am J Emerg Med.– 2016 – Vol 129, № 11A(11S).– P. 3–8. URL: [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(16\)30652-0/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(16)30652-0/fulltext).
 24. Gómez-Outes A., Terleira-Fernández A.I., Calvo-Rojas G. et al. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups // Thrombosis.– 2013.– Article ID640723, 18 p. doi: 10.1155/2013/640723.
 25. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial – brillation // New Engl. J. Med.– 2011.– Vol. 365 (11).– P. 981–992. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70092-3.
 26. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // Ann. Intern. Med.– 2007.– Vol. 146.– P. 857–867. doi: 10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007
 27. Hernandez I., Smith K.J., Zhang Y. Cost-effectiveness of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation at high risk of bleeding and normal kidney function // Thromb. Res.– 2017.– Vol. 150.– P. 123–130. doi: 10.1016/j.thromres.2016.10.006.
 28. Hospodar A.R., Smith K.J., Zhang Y. et al. Comparing the Cost Effectiveness of Non-vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants with Well-Managed Warfarin for Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Patients at High Risk of Bleeding // Am. J. Cardiovasc. Drugs.– 2018.– Vol. 18 (4).– P. 317–325. doi: 10.1007/s40256-018-0279-y.
 29. January C.T., Wann L.S., Calkins H. et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation // Heart Rhythm.– 2019.– P. 1547–5271. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
 30. Jones M., McEwan P., Morgan L-I.C. et al. Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population // Heart.– 2005.– Vol. 91 (1s. 4).– P. 472–477. URL: <https://heart.bmj.com/content/91/4/472>.
 31. Kimachi M, Furukawa TA, Kimachi K. et al. Direct oral anticoagulants versus warfarin for preventing stroke and systemic embolic events among atrial fibrillation patients with chronic kidney disease // Cochrane Database Syst Rev.– 2017.– 1s. 11.– Art. No.: CD011373. doi: 10.1002/14651858.CD011373.pub2.
 32. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (38).– P. 2893–2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
 33. Kjerpeseth L., Selmer R., Ariansen I. et al. Comparative effectiveness of warfarin, dabigatran, rivaroxaban and apixaban in non-valvular atrial fibrillation: A nationwide pharmacoepidemiological study // PLoS ONE.– 2019.– Vol. 14 (8).– P. e0221500. doi: 10.1371/journal.pone.0221500.
 34. Konstantinides S.V., Meyer G., Beccatini C. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the diagnosis and manage-

- ment of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (4).– P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
35. Patel M.R., Maha K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial – brillation // *New Engl. J. Med.*– 2011.– Vol. 365 (10).– P. 883–891. doi: 10.1056/NEJMoa1009638
36. Rascati K.L. *Essentials of Pharmacoeconomics.*– Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.– 313 p.
37. Shah A., Shewale A., Hayes C.J. et al. Cost-effectiveness of oral anticoagulants for ischemic stroke prophylaxis among nonvalvular atrial fibrillation patients // *Stroke.*– 2016.– Vol. 47, N 6.– P. 1555–1561. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.012325.
38. Verhoef T.I., Redekop W.K., Hasrat F. et al. Cost effectiveness of new oral anticoagulants for stroke prevention in patients with atrial fibrillation in two different European healthcare settings // *Amer. J. Cardiovasc. Drugs.*– 2014.– Vol. 14 (6).– P. 451–462. doi: 10.1007/s40256-014-0092-1.
39. Wang Y.P., Kehar R., Iansavitchene A. et al. Bleeding Risk in Non-Valvular Atrial Fibrillation Patients Receiving Direct Oral Anticoagulants and Warfarin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies // *Blood.*– 2019.– Vol. 134 (Suppl. 1).– P. 3672. doi: 10.1182/blood-2019-123870.
40. WHO Model List of Essential Medicines <https://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
41. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD) Norway: WHO; 2006. URL: <http://www.who.int/classifications/actddd/en/>

Фармакоэкономические аспекты использования варфарина и новых оральных антикоагулянтов для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с фибрилляцией предсердий

Н.В. Бездетко

Национальный фармацевтический университет, Харьков

Цель работы – оценить стоимость профилактики тромбоэмболических осложнений (церебральная или системная эмболия) у пациентов с фибрилляцией предсердий при использовании варфарина по сравнению с новыми оральными антикоагулянтами в условиях современной украинской системы здравоохранения.

Материалы и методы. Использованы фармакоэкономические методы минимизации затрат и общей стоимости лечения заболевания. Потребление лекарственных средств (ЛС) определяли по методологии ATC/DDD на основании данных системы исследования рынка ЛС Pharmexplorer, об экономической доступности ЛС судили по значению показателя Ca.s.

Результаты и обсуждение. Проведен анализ сравнительной эффективности и безопасности новых оральных антикоагулянтов (НОАК) и варфарина по данным последних систематических обзоров и метаанализов. По результатам анализа фармацевтического рынка установлено, что в настоящее время в активной розничной продаже в Украине представлено 15 препаратов НОАК (2 препарата апиксабана, 6 препаратов дабигатрана, 7 препаратов ривароксабана) и 11 препаратов варфарина от 4 производителей. Определено, какие именно ЛС, содержащие тождественное лекарственное вещество, являются самыми дешевыми в пересчете на стоимость одной установленной суточной дозы (defined daily dose, DDD). Установлено, что по показателю Ca.s. 80 % препаратов варфарина относятся к среднеступным, а все НОАК – к малодоступным. Уровень общего потребления антикоагулянтных ЛС в Украине в 2019 г. составил 1,7 DDDs, что с учетом распространенности фибрилляции предсердий в украинской популяции (0,4–1 %) позволяет предположить существование значительного количества больных с фибрилляцией предсердий, не получающих надлежащей антикоагулянтной терапии. Установлено, что уровень потребления ЛС группы антикоагулянтов не зависит от стоимости препарата.

Выводы. Общие затраты на один год профилактической антикоагулянтной терапии варфарином для одного пациента с фибрилляцией предсердий с учетом затрат на контроль эффективности и безопасности лечения по результатам расчетов составляют 3339,5 грн. Год фармакотерапии ривароксабаном стоит 19 357,5 грн, дабигатраном – 18 809,6 грн, апиксабаном – 17 744,6 грн, что позволяет считать варфарин экономически более целесообразным препаратом для лечения пациентов с фибрилляцией предсердий по сравнению с НОАК в действующих условиях функционирования системы здравоохранения Украины (с перспективы плательщика-пациента).

Ключевые слова: фармакоэкономика, фибрилляция предсердий, варфарин, новые пероральные антикоагулянты.

Pharmacoeconomic aspects of warfarin and new oral anticoagulants use as prevention of thromboembolic complications in patients with atrial fibrillation

N.V. Bezditko

National University of Pharmacy, Kharkiv

The aim – assessment of pharmacoeconomic feasibility of use for the prevention of thromboembolic complications (cerebral or systemic embolism) in patients with atrial fibrillation indirect anticoagulant warfarin compared with oral anticoagulants direct action in the modern Ukrainian health care system.

Materials and methods. Used pharmacoeconomic methods to minimize costs, the mysterious cost of the disease. The supply of medications was determined according to the methodology of PBX/DDD, the economic affordability of medications was determined according to the value of the indicator Ca.s.

Results and discussion. Drug consumption was determined according to the ATC/DDD methodology based on the data of the drug market research system Pharmexplorer, the economic availability of drugs was determined according to the value of Ca.s. An analysis of the comparative efficacy and safety of NOAC and warfarin according to the latest systematic reviews and meta-analyses. According to the results of the analysis of the pharmaceutical market, it is established that currently in active retail sale in Ukraine there are 15 drugs NOAC (2 drugs apixaban, 6 drugs dabigatran and 7 drugs rivaroxaban) and 11 medications warfarin from 4 manufacturers. It is determined which drugs containing the same substance are the cheapest in terms of the cost of one DDD. It is established that the indicator of Ca.s. 80 % of warfarin drugs are moderately available, and all NOAC s are not available. The level of total consumption of anticoagulant drugs in Ukraine in 2019 was 1.7 DDDs, which, taking into account the prevalence of AF, suggests the existence of a significant number of patients with AF who do not receive appropriate anticoagulant therapy. It is established that the level of drug consumption does not depend on the cost of the drug.

Conclusions. Under the current conditions of the health care system of Ukraine, warfarin is a more cost-effective drug for the treatment of atrial fibrillation in comparison with NOAC, which should be taken into account when implementing individualized pharmacotherapy of patients. According to the analysis of consumption volumes, it can be assumed that in Ukraine there is a large number of patients with AF who do not receive anticoagulant therapy.

Key words: pharmacoeconomics, atrial fibrillation, warfarin, new oral anticoagulants.

Досвід впровадження регіонального реєстру пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром

Л.В. Распутіна¹, Д.В. Діденко¹, А.В. Соломончук²

¹ Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова

² Вінницький регіональний центр серцево-судинної патології

Мета роботи – створити регіональний реєстр пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ІМ); визначити частоту виникнення кінцевих точок: смерть, повторний ІМ, коронарорентрикулографія (КВГ), аортокоронарне шунтування (АКШ), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), кровотечі, госпіталізації після перенесеного ІМ.

Матеріали і методи. До реєстру залучено 33 центри м. Вінниці та Вінницької області. За період 2017–2018 рр. у реєстр було занесено 2120 пацієнтів віком у середньому (75,9±7,7) року: 1361 (64,2 %) чоловік віком у середньому (67,5±8,4) року та 759 (35,8 %) жінок віком у середньому (76,3±8,2) року. У 1658 (78,2 %) пацієнтів діагностовано ІМ із зубцем Q, у 462 (21,8 %) – ІМ без зубця Q.

Результати та обговорення. Встановлено, що після виписування зі стаціонару 419 (13,4 %) осіб (262 (62,5 %) чоловіки та 157 (37,5 %) жінок) не зверталися по медичну допомогу до сімейних лікарів та кардіологів. Ці пацієнти статистично значуще не відрізнялися за віком та розподілом статей від хворих, які були під спостереженням лікарів. В обох групах переважали чоловіки та статистично значуще більше було осіб віком понад 60 років. Через 12 міс після перенесеного гострого ІМ у пацієнтів, які перебували під наглядом сімейного лікаря, задокументовано 37 (1,7 %) випадків АКШ, у 29 (1,4 %) хворих діагностовано ГПМК, 101 (4,8 %) пацієнт госпіталізований з приводу повторного ІМ та 156 (7,4 %) особам виконували КВГ. У хворих з інтервенційною тактикою лікування гострого ІМ статистично значуще менше протягом 12 міс траплялися випадки повторного ІМ ($p=0,022$), госпіталізації, ($p=0,025$) та смерті ($p<0,001$). У пацієнтів після перенесеного ІМ встановлено негативний кореляційний зв'язок між віком та летальністю, частотою виникнення кровотеч, що потребували госпіталізації, та частотою виконання КВГ. Визначено зв'язок між фактом проведення догоспітального тромболізу та госпіталізацією з приводу серцевої недостатності протягом року після перенесеного ГІМ. Відзначено негативний зв'язок між КВГ та госпіталізацією з приводу серцевої недостатності, кровотечами, що потребували госпіталізації, повторною КВГ та ГПМК.

Висновки. Серед пацієнтів, що лікуються з приводу гострого коронарного синдрому, 13,4 % не звертаються по медичну допомогу до сімейних лікарів та лікарів-кардіологів після виписування зі стаціонару. Серед них статистично значуще більше чоловіків, осіб віком понад 60 років, жителів сільської місцевості. Через 12 міс після перенесеного ГІМ 1,7 % пацієнтів підлягають АКШ, у 1,4 % діагностують ГПМК, у 1,7 % виникають кровотечі, що потребують госпіталізації. Повторну госпіталізацію протягом року реєструють у 25,7 % хворих, смерть – у 9,5 %. Серед пацієнтів, яким проводили ургентну КВГ та стентування коронарних артерій, більше осіб, котрим виконують АКШ та в яких діагностовано кровотечі, що потребують госпіталізації. У цій групі виявлено статистично значуще зменшення кількості випадків повторного ІМ, госпіталізації та випадків смерті протягом року.

Ключові слова: гострий коронарний синдром, реєстр, серцево-судинні події, коронарорентрикулографія.

Ведення пацієнтів, що перенесли гострий коронарний синдром (ГКС), як на госпітальному етапі, так і на етапі амбулаторного лікування – одна з актуальних проблем у медичній практиці. На сьогодні становить особливий інтерес аналіз результатів клінічної практики. Одним із найпоширеніших інструментів лікаря є клінічні реєстри [1, 2, 4, 6]. Більшість реєстрів, що активно цитуються в літературі, присвячені оцінці частоти виконання інтервенційних втручань, часовим рамкам, медикаментозній терапії та оцінюють ранні кінцеві точки. Зокрема найбільш відомі реєстри відображають реальну медичну практику в низці країн. У Швеції всіх пацієнтів, яких госпіталізують з приводу серцево-судинних захворювань, вносять до національного реєстру інформації надання невідкладної кардіологічної допомоги (SWEDENHEART), який веде статистичне управління Швеції. Реєстр використовує близько 100 показників, зокрема діагноз інфаркту міокарда (ІМ), медикаментозне лікування, клінічні показники, демографічні дані, та охоплює понад 90 % населення [12].

Інший відомий реєстр – це національний реєстр гострого ІМ у Китаї (China Acute Myocardial Infarction (CAMI)), що є проспективним та мультицентровим (107 клінік). До CAMI залучають пацієнтів, госпіталізованих протягом 7 діб від появи симптомів з діагнозом ІМ. Цей реєстр дозволяє аналізувати лікування в стаціонарі та первинні кінцеві точки – інсульт, інфаркт міокарда, смерть у стаціонарі, тривалість перебування в стаціонарі. Тривале спостереження за пацієнтами проводиться через 1, 6, 12, 24 місяці із занесенням даних у реєстр [7].

Першим національним епідеміологічним реєстром пацієнтів з ГКС у Бразилії є BRACE, він охопив дані з 71 клініки, що були обрані шляхом кластерної вибірки з різних частин країни. Такий підхід дозволяє порівнювати стратегії надання допомоги в різних регіонах [3, 8].

Португальський реєстр ГКС створений у 2002 р., охоплює 45 клінік, містить інформацію про 188 показників пацієнтів, зокрема про перебіг захворювання, лікування (медикаментозне та ревазуляризацію), прогноз протягом 6 місяців [10].

Польський реєстр ГКС діє в 417 центрах з 2003 р., за 3 роки в нього залучено 100 193 пацієнтів. Дозволяє аналізувати часові рамки надання медичної допомоги, стратегії лікування, госпітальну летальність [9].

В Угорщині реєстр пацієнтів з гострим ІМ стартував з 2010 р. як пілотний проект із залученням 12 центрів, а з 2013 р. став обов'язковим для всіх закладів, до яких госпіталізують пацієнтів з гострим ІМ. Оцінюються фактори ризику,

клініка ІМ, швидкість ревазуляризації, медикаментозна терапія, госпітальна, 30-денна, 1-річна смертність [5].

Водночас значний інтерес становлять реєстри, які оцінюють терапію та кінцеві точки після перенесеного ІМ. Зокрема, національний реєстр вторинної профілактики після госпіталізації SWEDENHEART охоплює всі випадки пацієнтів віком до 75 років, що вижили після ІМ, враховує понад 40 показників, у тому числі фактори ризику, зміни способу життя, психологічне функціонування. У цей реєстр залучено понад 75 % пацієнтів та 97 % шведських клінік [12].

У Норвегії з 1994 р. діє проект «Серцево-судинні захворювання в Норвегії» (Cardiovascular disease in Norway, CVDNOR), що передбачає спостереження за пацієнтами протягом 1 року [11].

Враховуючи відсутність об'єктивних даних в Україні, які свідчать про стан пацієнтів після перенесеного ІМ протягом 12 міс після захворювання, аналіз регіональних реєстрів є надзвичайно актуальним та своєчасним.

Мета роботи – створити регіональний реєстр пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда; визначити частоту виникнення кінцевих точок: смерть, повторний інфаркт міокарда, коронарентрикулографія, аортокоронарне шунтування, гостре порушення мозкового кровообігу, кровотечі, госпіталізації після перенесеного інфаркту міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Реєстр було створено лікарями центрів первинної медичної допомоги м. Вінниці та Вінницької області. Усього залучено 33 центри.

За період 2017–2018 рр. у реєстр було залучено 2120 пацієнтів віком у середньому ($75,9 \pm 7,7$) року: 1361 (64,2 %) чоловіка віком у середньому ($67,5 \pm 8,4$) року та 759 (35,8 %) жінок віком у середньому ($76,3 \pm 8,2$) року. У 1658 (78,2 %) пацієнтів діагностовано ІМ із зубцем Q, у 462 (21,8 %) – ІМ без зубця Q. Осіб віком до 60 років було 623 (29,4 %), віком понад 60 років – 1497 (70,6 %). Характеристика обстежених представлена в *табл. 1*.

Не виявлено статистично значущої різниці за часткою жителів міста та мешканців сільської місцевості, залучених у реєстр. Осіб, яким виконували ревазуляризацію міокарда в перші 12 год, було 718 (42,2 %); пацієнтів, у котрих стартова терапія була консервативною, – 983 (57,8 %). Слід відзначити, що серед пацієнтів, залучених у реєстр, супутню патологію діагностовано більше ніж у 87 % осіб: артеріальну гіпертензію – у 1508 (71,1 %) пацієнтів, цукровий діабет – у 672

Таблиця 1

Характеристика осіб, залучених у реєстр (n=2120)

Показник	Значення
Чоловіки	1361 (64,2 %)
Жінки	759 (35,8 %)
ІМ із зубцем Q	1658 (78,2 %)
ІМ без зубця Q	462 (21,8 %)
Вік менше 60 років	623 (29,4 %)
Вік понад 60 років	1497 (70,6 %)
Жителі міста	1006 (47,5 %)
Жителі сільської місцевості	1114 (52,5 %)
Ургентна реваскуляризація	718 (42,2 %)
Консервативна терапія	983 (57,8 %)
Супутня патологія	
Артеріальна гіпертензія	1508 (71,1 %)
Цукровий діабет	672 (31,7 %)
Ожиріння/надлишкова маса тіла	781 (36,8 %)
Хронічні захворювання органів дихання	478 (22,5 %)
Хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту	1092 (51,5 %)
За захворювання щитоподібної залози	356 (16,8 %)

(31,7 %), ожиріння та надлишкову масу тіла – у 781 (36,8 %), хронічні захворювання шлунково-кишкового тракту – у 1092 (51,5 %) осіб (див. табл. 1).

Проаналізовано частоту діагностування подій протягом 12 міс після перенесеного ІМ: смерть, повторний ІМ, коронарорентрикулографія (КВГ), аортокоронарне шунтування (АКШ), гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК), кровотечі, госпіталізації після перенесеного ІМ. Дані про пацієнтів отримано з лікувально-профілактичних закладів або з медичної документації, наданої пацієнтом або його родичами.

Статистичний аналіз отриманих даних виконано за допомогою пакета програм для обробки біологічної та медичної інформації в системі Statistica 7.0 (Statsoft. Inc., США). Показники, що відображали частоту ознаки у вибірці, представлені у відсотках, кількісні показники наведено як середнє значення та стандартна похибка середньої величини ($M \pm m$). Для аналізу кількісних показників використовували методи параметричної (t-тест Стьюдента) та непараметричної статистики

(U-тест Манна – Уїтні). Порівняння частот ознак між групами провели з використанням критерію χ^2 . Для визначення взаємозв'язку показників виконали кореляційний аналіз за Спірменом. Статистично значущими вважали результати порівнянь при значенні ймовірності похибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За даними офіційної статистики, у Вінницькій області за період 2017–2018 рр. було зареєстровано 3125 випадків гострого ІМ. За даними нашого реєстру, сімейні лікарі отримали інформацію про 2120 (67,8 %) хворих після їх виписування зі стаціонару. Дані саме цих пацієнтів надалі аналізували. Для проведення аналізу пацієнтів розділили на групи залежно від спостереження в сімейного лікаря та від обраної тактики лікування гострого ІМ (хворі, яким виконували реваскуляризацію міокарда, та хворі, яким застосовували консервативне лікування).

Пацієнтів, які вибули з-під нагляду сімейного лікаря протягом року, було 419 (13,4 %): 262 (62,5 %) чоловіки та 157 (37,5 %) жінок. У цій групі серед чоловіків віком менше 60 років було 102 (38,9 %) пацієнти, віком понад 60 років – 160 (61,1 %) осіб ($p < 0,001$); серед жінок – відповідно 30 (20,1 %) та 127 (80,9 %) осіб ($p < 0,001$).

Серед осіб віком понад 60 років статистично значуще більше було жінок, ніж чоловіків: відповідно 127 (80,9 %) та 160 (61,1 %) ($p < 0,001$).

Пацієнти, які не зверталися по медичну допомогу, статистично значуще не відрізнялися за віком і розподілом статей від осіб, які були під спостереженням сімейних лікарів та кардіологів. У обох групах обстежених переважали чоловіки та статистично значуще більше було осіб віком понад 60 років (табл. 2).

Жителі сільської місцевості статистично значуще частіше, ніж мешканці міста, не зверталися по медичну допомогу ($p = 0,01$). Цей факт частково можна пояснити низькою інформованістю пацієнтів щодо необхідності відвідувати сімейного лікаря з метою контролю стану власного здоров'я.

Таким чином, встановлено, що 419 (13,4 %) осіб, які перенесли гострий ІМ, не зверталися після виписування зі стаціонару до лікарів загальної практики – сімейної медицини. Серед них переважали жителі сільської місцевості, чоловіки, особи віком понад 60 років.

У подальшому було проаналізовано частоту виникнення кінцевих точок через 12 міс після перенесеного гострого ІМ у тих пацієнтів, які були під спостереженням лікарів. Усіх пацієнтів розпо-

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів залежно від звернення по медичну допомогу

Показник	Не зверталися (n=419)	Зверталися (n=1701)
Чоловіки	262 (62,5 %)	1099 (64,6 %)
Жінки	157 (37,5 %)	601 (35,3 %)
Вік до 60 років	135 (32,2 %)	488 (28,7 %)
Вік понад 60 років	284 (67,8 %)	1213 (71,3 %)
Жителі міста	175 (41,8 %)	831 (48,8 %)*
Жителі сільської місцевості	244 (58,2 %)	870 (51,2 %)*

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих, які не зверталися по медичну допомогу ($p < 0,01$ за критерієм χ^2).

ділили на дві групи, залежно від тактики лікування гострого ІМ (інтервенційна чи консервативна).

У I групу залучено 937 (44,2 %) осіб віком у середньому ($63,3 \pm 5,5$) року, яким проведена ургентна КВГ протягом перших 12 год. Серед них статистично значуще ($p = 0,001$) більше було чоловіків – 683 (72,9 %), їх середній вік становив ($62,2 \pm 6,5$) року; жінок було 253 (27,1 %), їх середній вік – ($67,4 \pm 5,2$) року. У I групі жінки були статистично значуще старші, ніж чоловіки ($p = 0,0012$).

У II групу увійшли пацієнти, які отримували консервативну терапію гострого ІМ, – 1183 (55,8 %) осіб віком у середньому ($76,5 \pm 6,7$) року. Серед них було 693 (58,6 %) чоловіків віком у середньому

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів залежно від тактики лікування гострого інфаркту міокарда

Показник	I група (n=937)	II група (n=1183)
Вік, роки	$63,3 \pm 5,5$	$76,5 \pm 6,7^*$
Чоловіки	683 (72,9 %)	693 (58,6 %)**
Вік чоловіків, роки	$62,2 \pm 6,5$	$70,6 \pm 5,4^*$
Жінки	253 (27,1 %)	489 (41,4 %)**
Вік жінок, роки	$67,4 \pm 5,2$	$76,9 \pm 6,3^*$

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ за критерієм χ^2 .

($70,6 \pm 5,4$) року та 489 (41,4 %) жінок віком у середньому ($76,9 \pm 6,3$) року. Таким чином, у II групі було статистично значуще більше чоловіків, ніж жінок. Як у I, так і в II групі жінки були статистично значуще старшими за чоловіків (табл. 3).

Через 12 міс після перенесеного гострого ІМ у пацієнтів, які перебували під наглядом сімейного лікаря, задокументовано 37 (1,7 %) випадків реваскуляризацій міокарда – АКШ, у 29 (1,4 %) пацієнтів діагностовано ГПМК, 101 (4,8 %) пацієнт був госпіталізований з приводу повторного гострого ІМ та 156 (7,4 %) особам виконано КВГ (рисунок).

Частота виникнення кровотеч будь-якої локалізації, що потребували госпіталізації, становила

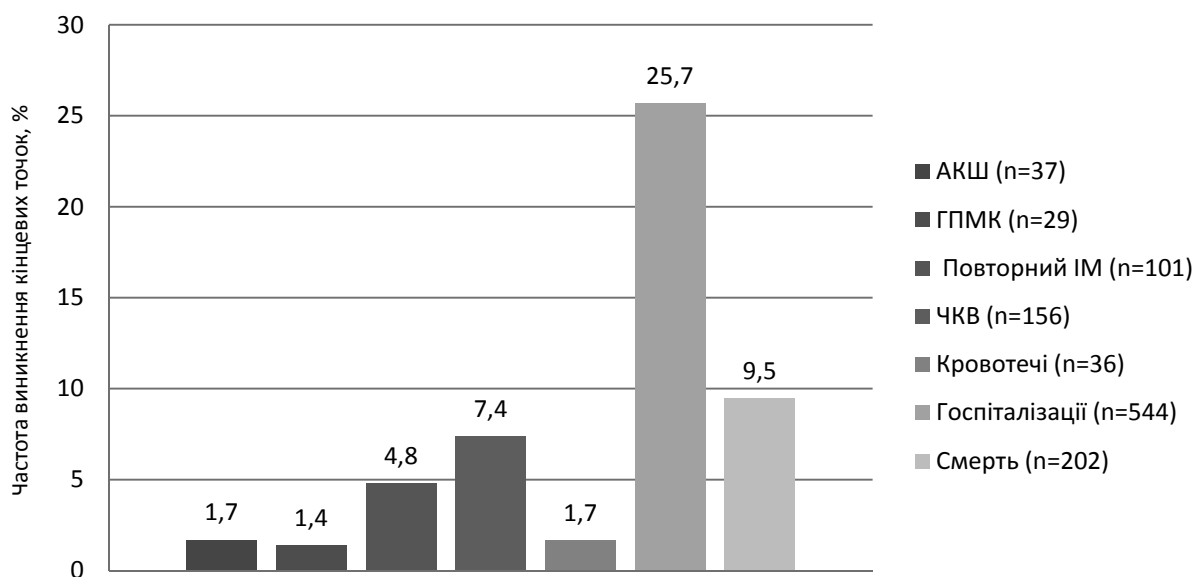


Рисунок. Частота виникнення кінцевих точок через 12 місяців у пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда (n=2120). ЧКВ – черезшкірне коронарне втручання.

Таблиця 4

Порівняння кінцевих точок через 12 місяців після перенесеного інфаркту міокарда залежно від тактики лікування

Показник	I група (n=937)	II група (n=1183)
АКШ	27 (2,9 %)	10 (0,9 %)**
ГПМК	13 (1,4 %)	16 (1,4 %)
Повторний ІМ	26 (2,8 %)	75 (6,4 %)*
Повторна КВГ	108 (11,5 %)	48 (4,1 %)*
Кровотечі, що потребували госпіталізації	29 (2,4 %)	7 (0,6 %)**
Госпіталізація	199 (21,3 %)	345 (29,2 %)*
Смерть унаслідок серцево-судинних причин	42 (4,5 %)	160 (13,6 %)**

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих I групи: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$ за критерієм χ^2 .

1,7 % (36 пацієнтів). Хоча б одну госпіталізацію протягом року відзначено у 544 (25,7 %) пацієнтів. У більшості випадків не вдалося встановити причину госпіталізації, аналіз медичної документації свідчив, що найчастіше пацієнтів госпіталізували з приводу симптомів стенокардії, серцевої недостатності та за соціальними показаннями.

Привертає увагу той факт, що 202 (9,5 %) пацієнти протягом року після перенесеного гострого ІМ померли (враховували всі випадки

смерті, в яких причиною вказана серцево-судинна патологія).

Частота подій, які вивчали в дослідженні, суттєво відрізнялася в групах. Так, у I групі, у пацієнтів з інтервенційною тактикою лікування гострого ІМ, статистично значуще рідше протягом 12 місяців виникали випадки повторного ІМ ($p=0,022$), госпіталізації, ($p=0,025$) та смерті ($p < 0,001$). Проте в цій групі було статистично значуще більше випадків АКШ ($p < 0,001$), ймовірно, через виявлення дифузного ураження коронарних судин під час виконання КВГ з приводу ІМ та наступне скерування пацієнтів на хірургічне лікування (табл. 4).

Водночас спостерігали статистично значуще збільшення частоти повторної КВГ у I групі – 108 (11,5 %) хворих проти 48 (4,1 %) осіб у II групі ($p=0,025$). У I групі відзначено збільшення кількості кровотеч, які потребували госпіталізації ($p < 0,001$). Ці дані можуть бути зумовлені більш жорстким контролем та прийомом подвійної антитромбоцитарної терапії в пацієнтів з інтервенційною тактикою лікування гострого ІМ.

Після проведення кореляційного аналізу встановлено негативний зв'язок між віком та летальними випадками, кровотечами, які потребували госпіталізації, та КВГ (табл. 5).

Встановлено кореляційний зв'язок між догоспітальним тромболізисом та госпіталізацією з приводу серцевої недостатності протягом року після перенесеного ГКС. Відзначено негативний кореляційний зв'язок між КВГ та госпіталізацією з приводу серцевої недостатності, кровотечами, які потребували госпіталізації, повторною КВГ та ГПМК.

Таблиця 5

Коефіцієнт кореляції серцево-судинних подій у пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром

Показник	r	p
Вік		
Усі випадки смерті	-0,135	0,003
Кровотечі, що потребували госпіталізації	-0,12	0,014
КВГ	-0,244	<0,001
Догоспітальний тромболізис		
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	0,106658	0,0032
Коронарографія та стентування коронарних артерій		
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	-0,09	0,0124
Кровотечі, що потребували госпіталізації	-0,266	<0,001
Повторна КВГ	-0,237	<0,001
ГПМК	-0,146	0,0014

ВИСНОВКИ

1. Проведений аналіз свідчить, що 13,4 % пацієнтів після виписування зі стаціонару не звертаються по медичну допомогу до сімейних лікарів та лікарів-кардіологів. Серед них статистично значуще більше чоловіків, ніж жінок; осіб віком понад 60 років, ніж віком менше 60 років; жителів сільської місцевості, ніж мешканців міста.

2. Через 12 місяців після перенесеного гострого інфаркту міокарда серед пацієнтів, які перебували під наглядом сімейного лікаря, задокументовано 1,7 % випадків реваскуляризації міокарда (аортокоронарне шунтування), у 1,4 % пацієнтів діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу, 4,8 % пацієнтів госпіталізовано з приводу

повторного гострого інфаркту міокарда, 7,4 % хворим виконували коронарорентрикулографію, у 1,7 % пацієнтів виникли кровотечі, які потребували госпіталізації, у 25,7 % хворих реєстрували хоча б одну госпіталізацію після гострого коронарного синдрому та 9,5 % пацієнтів померли.

3. Серед пацієнтів, яким проводили ургентну коронарорентрикулографію та стентування коронарних артерій, було статистично значуще більше осіб, котрим протягом року виконували аортокоронарне шунтування ($p < 0,001$) та в яких діагностовано кровотечі, що потребували госпіталізації ($p < 0,001$). У цій групі спостерігали статистично значуще зменшення кількості випадків повторного інфаркту міокарда ($p = 0,022$), госпіталізацій ($p = 0,025$) та випадків смерті протягом року ($p < 0,001$).

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, редагування тексту – Л.Р., збір матеріалу – Л.Р., А.С.; статистичне опрацювання даних – Д.Д., А.С.; огляд літератури, написання статті – Л.Р., Д.Д.

Література

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. doi: 10.31928/1608-635X-2018.4.3139.
2. Avinainder Singh, Bradley Collins, Arman Qamar Study of young patients with myocardial infarction: Design and rationale of the YOUNG-MI Registry // Clin. Cardiol.– 2017.– Vol. 40 (11).– P. 955–961. doi: 10.1002/clc.22774.
3. Franken M., Giugliano P., Goodman S.G. et al. Performance of acute coronary syndrome approaches in Brazil. A report from the BRACE (Brazilian Registry in Acute Coronary syndromes) // Eur. Heart J. Qual. Care Clin. Outcomes.– 2019. doi: 10.1093/ehjqcco/qcz045.
4. Haiyan Xu, Wei Li, Jingang Yang. The China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry: A national long-term registry-research-education integrated platform for exploring acute myocardial infarction in China // Amer. Heart J.– 2016.– Vol. 175.– P. 193–201. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.014.
5. Jánosi A., Ofner P., Al-Maktari F. et al. Patient care of patients with myocardial infarction in Hungary. Analysis of National Myocardial Infarction Registry data collecting in 2015 // Orv. Hetil.– 2017.– Vol. 158 (3).– P. 90–93. doi: 10.1556/650.2017.30670.
6. Kim Y.H., Her A.Y., Jeong M.H. et al. A comparison of the impact of current smoking on 2-year major clinical outcomes of first- and second-generation drug-eluting stents in acute myocardial infarction: Data from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry // Medicine (Baltimore).– 2019.– Vol. 98 (10).– P. 345–352. doi: 10.1097/MD.00000000000014797.
7. Leng W., Yang J., Fan X. et al. Contemporary invasive management and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction in China: Findings from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) Registry // Amer. Heart J.– 2019.– Vol. 215.– P. 1–11. doi: 10.1016/j.ahj.2019.05.015.
8. Nicolau J.C., Franken M., Lotufo P.A. et al. Use of demonstrably effective therapies in the treatment of acute coronary syndromes: comparison between different Brazilian regions. Analysis of the Brazilian Registry on Acute Coronary Syndromes (BRACE) // Arq. Bras. Cardiol.– 2012.– Vol. 98 (4).– P. 282–289. doi: 10.1590/s0066-782x2012000400001.
9. Poloński L., Gasiór M., Gierlotka M. et al. Polish Registry of Acute Coronary Syndromes (PL-ACS). Characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Poland // Kardiol. Pol.– 2007.– Vol. 65 (8).– P. 861–872.
10. Santos J.F., Aguiar C., Gavina C. et al. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes: seven years of activity // Rev. Port. Cardiol. – 2009.– Vol. 28 (12).– P. 1465–1500.
11. Sulo G., Igländ J., Sulo E. et al. Mortality following first-time hospitalization with acute myocardial infarction in Norway, 2001-2014: Time trends, underlying causes and place of death // Int. J. Cardiol. – 2019.– Vol. 294.– P. 6–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.084.
12. Wallert J., Mitchell A., Held C. et al. Cardiac rehabilitation goal attainment after myocardial infarction with versus without diabetes: A nationwide registry study // Int. J. Cardiol. – 2019.– Vol. 1 (292).– P. 19–24. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.049.

Опыт внедрения регионального реестра пациентов, перенесших острый коронарный синдромЛ.В. Распутіна¹, Д.В. Диденко¹, А.В. Соломончук²¹ Винницький національний медичинський університет імені Н.І. Пирогова² Винницький регіональний центр серцево-сосудистої патології

Цель работы – создать региональный реестр пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ); определить частоту конечных точек: смерть, повторный ИМ, повторная коронарорентрикулография (КВГ), аортокоронарное шунтирование (АКШ), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), кровотечения, госпитализации после перенесенного ИМ.

Материалы и методы. В реестр включено 33 центра г. Винницы и Винницкой области. За период 2017–2018 гг. в реестр было внесено данные 2120 пациентов в возрасте в среднем (75,9±7,7) года: 1361 (64,2 %) мужчины в возрасте в среднем (67,5±8,4) года и 759 (35,8 %) женщин в возрасте в среднем (76,3±8,2) года. У 1658 (78,2 %) пациентов диагностирован ИМ с зубцом Q, у 462 (21,8 %) – ИМ без зубца Q.

Результаты и обсуждение. Установлено, что после выписки из стационара 419 (13,4 %) больных (262 (62,5 %) мужчины и 157 (37,5 %) женщин) не обращались за медицинской помощью к семейным врачам и кардиологам. Эти пациенты статистически значимо не отличались по возрасту и соотношению полов от больных, которые были под наблюдением врачей. В обеих группах обследованных преобладали мужчины и было статистически значимо больше лиц в возрасте старше 60 лет. Через 12 месяцев после перенесенного острого ИМ среди пациентов, находившихся под наблюдением семейного врача, задокументировано 37 (1,7 %) случаев АКШ, у 29 (1,4 %) пациентов диагностировано ОНМК, 101 (4,8 %) пациент госпитализирован по поводу повторного острого ИМ и 156 (7,4 %) пациентам выполняли КВГ. У пациентов с интервенционной тактикой лечения острого ИМ в течение 12 месяцев статистически значимо реже возникали случаи повторного ИМ ($p=0,022$), госпитализации ($p=0,025$) и смерти ($p<0,001$). У пациентов после перенесенного острого ИМ установлена обратная корреляционная связь между возрастом и летальностью, кровотечениями, требующими госпитализации, и КВГ. Определена связь между фактом выполнения догоспитального тромболизиса и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности в течение года после перенесенного ОИМ. Отмечается отрицательная связь между КВГ и госпитализацией по поводу сердечной недостаточности, кровотечениями, требующими госпитализации, повторной КВГ и ОНМК.

Выводы. Среди пациентов, которые лечатся по поводу острого коронарного синдрома, 13,4 % не обращаются за медицинской помощью к семейным врачам и врачам-кардиологам после выписки из стационара. Среди них статистически значимо больше мужчин, лиц старше 60 лет, проживающих в сельской местности. Через 12 месяцев после перенесенного ИМ 1,7 % пациентов подлежат АКШ, у 1,4 % диагностируют ОНМК, у 1,7 % возникают кровотечения, требующие госпитализации. Повторную госпитализацию в течение года регистрируют у 25,7 % пациентов, смерть – у 9,5 %. Среди больных, которым проводятся ургентная КВГ и стентирование коронарных артерий, больше лиц, которым выполняют АКШ и у которых диагностированы кровотечения, требующие госпитализации. В этой группе отмечается достоверное уменьшение количества случаев повторного ИМ, госпитализаций и случаев смерти в течение года.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, реестр, сердечно-сосудистые события, коронарорентрикулография.

Experience in implementing a regional registry of patients with acute coronary syndromeL.V. Rasputina¹, D.V. Didenko¹, A.V. Solomonchuk²¹ Vinnytsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine² Vinnytsia Regional Center for Cardiovascular Pathology, Vinnytsia, Ukraine

The aim – to create a regional registry of patients who have suffered an acute myocardial infarction (AMI), to determine the frequency of endpoints: death, recurrent myocardial infarction, recurrent coronary angiography (CA), coronary artery bypass grafting (CABG), acute cerebrovascular accident (ACVA), bleeding, hospitalization after MI.

Materials and methods. 33 centers of Vinnytsya and Vinnytsya region were involved in the study. During the period 2017–2018, 2120 patients of middle age 75.9±7.7 years were included in the register. Among them 1361 (64.2 %) men, middle age 67.5±8.4 years and 759 (35.8 %) women, middle age 76.3±8.2 years. There were 1658 patients with Q-MI and 462 (21.8 %) patients with MI without Q-wave.

Results and discussion. It was found that after discharge from the hospital 419 people (13.4 %) did not visit family doctors and cardiologists. Among them were 262 (62.5 %) men and 157 (37.5 %) women. These patients did not differ significantly in gender and age structure from those who were under medical supervision. In both groups, men predominated and there were significantly more people over the age of 60. Twelve months after AMI, 37 (1.7 %) cases of CABG were documented among patients who visited doctors, 29 patients (1.4 %) were diagnosed with ACVA, and 101 patients (4.8 %) were hospitalized for recurrent AMI and 156 people (7.4 %) underwent CA. In patients with interventional AMI treatment

tactics, there were significantly fewer cases of recurrent MI ($p=0.022$), hospitalization ($p=0.025$) and death ($p<0.001$) within 12 months. In patients with AMI, an inverse correlation was found between age and mortality, hospitalized bleeding, and CA. The connection between the fact of performing prehospital thrombolysis and hospitalization for heart failure during the year after AMI was determined. There is a negative correlation between CA and hospitalization for heart failure, bleeding that required hospitalization, re-CA and ACVA.

Conclusions. Among patients treated for acute coronary syndrome, 13.4 % do not seek outpatient medical care after discharge from the hospital. Among them are significantly more men, people over 60 years old, residents of countryside. Twelve months after AMI, 1.7 % of patients undergo CABG, 1.4 % are diagnosed with ACVA, and 1.7 % have bleeding that requires hospitalization. 25.7 % of patients are re-hospitalized during the year, 9.5 % die. Among patients who undergo emergency CA and coronary artery stenting, there are more people who have CABG and who have been diagnosed with bleeding that requires hospitalization. In this group, there is a significant reduction in cases of recurrent MI, hospitalizations and deaths during the year.

Key words: acute coronary syndrome, register, cardiovascular events, coronary angiography.

УДК 616.127-005.4+616.13-008.6]-073-085-089.168
DOI <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.6268>

Комплексний інтервенційний підхід до діагностики і лікування пацієнта з ішемічною хворобою серця та синдромом підключично-хребтового обкрадання

А.П. Федорчук, М.В. Кучерява, Г.Б. Маньковський,
С.О. Кузьменко, Н.М. Руденко

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

У статті представлено аналіз даних комплексного лікування пацієнта з ішемічною хворобою серця і синдромом підключично-хребтового обкрадання, оцінка діагностичних методів обстеження, спостереження та лікування. Застосовано фізикальні методи (огляд хворого, збір анамнезу) і лабораторно-інструментальні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія, ехокардіографія, коронарорентрокулографія, ангіографія сонних і підключичних артерій). Використаний комплексний інтервенційний метод лікування пацієнта мав досить добрий ангіографічний результат. Імплантація стента в ділянку критичного ураження стовбура лівої коронарної артерії і стент-системи в місце оклюзії лівої підключичної артерії дозволила уникнути відкритого хірургічного втручання в пацієнта і зменшити період реабілітації з низьким рівнем післяопераційного ризику. Згідно зі світовим досвідом, у випадках планового поетапного лікування коронарних і периферичних артерій, які потребують хірургічного втручання, краще віддавати перевагу саме ендоваскулярній методиці в пацієнтів з гемодинамічно значущими ураженнями. Черезшкірна транслюмінальна ангіопластика і стентування мають стати першим терапевтичним методом усунення проблеми симптоматичного ураження коронарних і периферичних артерій.

Ключові слова: атеросклероз, стеноз підключичної артерії, ангіопластика, стентування.

На сьогодні атеросклероз є провідною причиною смертності населення [3]. Прогресування атеросклерозу може призвести до таких загрозливих для життя ускладнень, як інфаркт міокарда та інсульт. У високорозвинених країнах спостерігається різке зниження захворюваності та смертності від ішемічної хвороби серця та ішемічного інсульту із середини ХХ століття. Зокрема у Великій Британії ймовірність смерті від судинних захворювань у чоловіків середнього віку (35–69 років) знизилася з 22 % у 1950 р. до 6 % у 2010 р. [3]. Більшість країн із низьким і середнім рівнем доходу населення також повідомили про зниження смертності від інсульту протягом останніх кількох десятиліть, але тенденції смертності від ішемічної хвороби серця були більш варіа-

бельними, в деяких країнах спостерігався спад, а в інших – зростання (особливо у Східній Європі та Азії) [3].

Ідентифіковано багато основних, таких, що модифікуються, чинників ризику атеросклерозу, таких як куріння, ожиріння, підвищений артеріальний тиск (АТ), холестерин крові та цукровий діабет. Основними клінічними виявами атеросклерозу залишаються ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт та захворювання периферичних артерій.

Синдром підключично-хребтового обкрадання, обкрадання підключичної артерії (англ. – subclavian steal syndrome) – це симптомокомплекс гемодинамічних змін, який розвивається внаслідок оклюзії або стенозу зі звуженням

Кучерява Марія Вячеславівна, лікар відділення екстреної рентгенхірургічної допомоги ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії»
Клініка для дорослих МОЗ України
E-mail: docmed111@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 1 червня 2020 р.

© А.П. Федорчук, М.В. Кучерява, Г.Б. Маньковський, С.О. Кузьменко, Н.М. Руденко, 2020

просвіту брахіоцефального стовбура або проксимальної частини одного сегмента лівої підключичної артерії до рівня устя хребтової артерії більше ніж на 50 % та характеризується ретроградним кровоплином у хребтовій артерії. Прогресування захворювання призводить до порушення мозкового кровообігу та слабкості у верхніх кінцівках. Часто при оклюзійних ураженнях підключичних артерій компенсація кровообігу у хребтовій артерії формується за рахунок зміни напрямку кровотоку в основній та задніх мозкових артеріях, що утворює феномен вертебробазиллярного обкрадання.

Приблизно 2 % усього населення мають стеноз підключичної артерії [1]. Поширеність цієї патології в пацієнтів віком понад 70 років становить близько 15 %, із них 25 % потребують ендovasкулярного втручання та в 5 % пацієнтів спостерігається прогресування хвороби, що може призвести до критичної ішемії верхньої кінцівки [1]. Захворювання трапляється з частотою 0,6–6 % від усіх екстракраніальних атеросклеротичних уражень артерій організму та частіше виявляється в осіб чоловічої статі у віці 40–60 років [2]. За даними дослідження N. Erperla та співавторів, яке тривало з 1995 до 2009 року, найбільш часто при стенозі підключичної артерії була уражена її проксимальна частина [2]. Більшість пацієнтів залишаються все життя безсимптомними через достатньо повільне прогресування захворювання. Симптоми можуть з'явитися при ураженні підключичної артерії більше ніж на 50 % діаметра. Близько в половини пацієнтів з наявним ураженням периферичних артерій діагностується стеноз лівої підключичної артерії [2]. Справді в більшості випадків хвороба є наслідком системного атеросклеротичного процесу, проте були описані випадки ураження підключичної артерії іншого генезу: фіброзно-м'язова дисплазія, синдром Такаюса, нейрофіброматоз, радіаційне опромінення, синдром тривалого стиснення кінцівки, стеноз артерії після мамарного шунтування коронарних артерій тощо. Наявні в анамнезі куріння, артеріальна гіпертензія, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності та захворювання периферичних артерій пов'язані з підвищеним ризиком стенотичного ураження підключичної артерії [5]. Симптоматика стенозу підключичної артерії охоплює хронічну гіпоперфузію вертебробазиллярного басейну, що виявляється такими симптомами, як втрата свідомості, транзиторна ішемічна атака, атаксія, порушення зору, запаморочення, дизартрія, лицьові сенсорні дефіцити, оніміння, біль рук, симптоми стенокардії внаслідок обкрадання кровотоку нативних коронарних артерій після мамарокоронарного шунтування.

Діагностика передбачає детальне вивчення анамнезу: скарги на біль та оніміння у кінцівці, що з'являються під час фізичного навантаження, у стані спокою скарги зменшуються або зовсім зникають; фізикальні дані (огляд: оцінка кольору та сухості шкіри кистей, гангренозні зміни шкіри); вимірювання АТ на обох руках мінімум двічі, оцінка синхронності, напруження та наповнення пульсу плечової, променевої, ліктьової артерій порівняно з іншою рукою, та інструментальні дослідження: неінвазивні методи – ультразвукове доплерографічне дослідження брахіоцефальних артерій, КТ-ангіографічне дослідження/магнітно-резонансна ангіографія судин голови та шиї; інвазивні – селективне рентгенконтрастне ангіографічне дослідження брахіоцефальних артерій.

На сьогодні стратегією вибору лікування стенозу підключичної артерії є черезшкірна транслюмінальна ангіопластика та стентування. Перший успішний випадок підключичної ангіопластики було виконано Бахман і Кім у 1980 р. [4]. Після цієї процедури черезшкірне втручання на підключичній артерії стрімко набирало обертів, і на сьогодні стало основним методом лікування її атеросклеротичного ураження. Технічний успіх черезшкірного ангіографічного втручання може бути досягнутий більше ніж у 90 % із 5-річним результатом прохідності підключичної артерії близько 85 % [4]. Показник рестенозу після ендovasкулярного втручання в пацієнтів із трирічним віддаленим результатом становить приблизно 21 %, тоді як дисекція артерії, гематома, тромбоз, формування псевдоаневризми після черезшкірного ендovasкулярного втручання становить 0,9–1,4 % [2]. Ризик виникнення інсульту в таких пацієнтів достатньо низький (1 %) [1].

Медикаментозно після ендovasкулярного лікування стенозу/оклюзії підключичної артерії призначається подвійна антитромбоцитарна терапія у вигляді ацетилсаліцилової кислоти в дозі 100 мг постійно та клопідогрелю в дозі 75 мг протягом щонайменше 1 міс залежно від типу імплантованого стента. Повторна консультація задля попередження ускладнень та спостереження призначається через 1, 6 та 12 міс відповідно. Проводиться оцінка різниці АТ на обох руках та наявності симптомів. Якщо під час огляду в пацієнта визначається різниця між АТ на правій і лівій руці більше 10 мм рт. ст., слід запідозрити наявність стенотичної обструкції просвіту підключичної артерії та призначити ультразвукове дослідження із доплерографією брахіоцефальних артерій.

У статті представлено аналіз даних комплексного лікування пацієнта з ішемічною хворобою серця і синдромом підключично-хребетного обкрадання, оцінка діагностичних методів обстеження,

спостереження та лікування. Застосовано фізикальні методи оцінки (огляд хворого, збір анамнезу) і лабораторно-інструментальні (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, електрокардіографія, ехокардіографія, коронаровентрикулографія, ангіографія сонних і підключичних артерій).

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Пацієнт Я., чоловік, віком 54 роки, госпіталізований зі скаргами на біль та дискомфорт у ділянці серця, що посилювалися при підніманні сходами, швидкій ходьбі, які з'явилися за два тижні до госпіталізації. Больовий синдром за грудниною зменшувався при прийомі нітрогліцерину під язик через 5–7 хв. Також хворого турбували часті запаморочення голови та відчуття слабкості й періодичні больові відчуття в лівій руці. При огляді шкірні покриви лівої верхньої кінцівки бліді, дещо прохолодні в ділянці кисті. Пальпаторно пульсація на периферичних артеріях та аксиллярній артерії лівої верхньої кінцівки була відсутня. Гемодинамічні параметри пацієнта при госпіталізації: АТ на правій руці – 150/90 мм рт. ст., на лівій АТ не визначається. Частота серцевих скорочень – 70 за 1 хв, сатурація крові киснем – 98 %.

Початковий діагноз: Ішемічна хвороба серця. Стенокардія напруження III функціонального класу. Гіпертонічна хвороба II стадії, 2-го ступеня, ризик 3. Серцева недостатність I стадії зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка (фракція викиду – 56 %). II функціональний клас за NYHA.

З огляду на вищевказані скарги та анамнез планово у стаціонарі хворому були проведені такі лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма; інструментальні дослідження: електрокардіографія, ехокардіографічне обстеження, ультразвукове дослідження брахіоцефальних артерій, коронаровентрикулографія та селективна ангіографія сонних і підключичних артерій.

Дані проведених досліджень: ЕКГ – депресія сегмента ST в усіх грудних відведеннях до 2 мм; ехокардіографія – скоротливість лівого шлуночка добра, фракція викиду 56 %, без зон сегментарних розладів скорочення у спокої, невеликий зворотний потік на мітральному клапані; УЗД судин голови та шиї – сповільненість антеградного кровотоку в басейні лівої підключичної артерії, ретроградний кровоплин у басейні хребтової артерії – запідозрено оклюзію підключичної артерії; коронаровентрикулографія – критичне ураження стовбура лівої коронарної артерії (90 %) та гемодинамічно незначуще ураження другої гілки тупого краю системи обвід-

ної артерії. Одномоментно під час коронарографії була виконана селективна ангіографія лівої підключичної артерії і виявлено її оклюзію (синдром обкрадання підключичної артерії). Спільно із бригадою кардіохірургів, інтервенціоністів та кардіологів прийнято рішення про виконання поетапного ендovasкулярного втручання: 1) усунення критичного ураження стовбура лівої коронарної артерії (рис. 1) за допомогою стентування; 2) планове проведення спроби реканалізації та стентування лівої підключичної артерії.

Етапи стентування стовбура лівої коронарної артерії: трансфеморальним доступом справа із заведенням інтродюсера 6 Fr катетером Tiger виконано селективну ангіографію лівої, а потім правої коронарних артерій. Діагностичний катетер замінено на лівий напрямний катетер Amplatz 2 та селективно катетеризовано стовбур лівої коронарної артерії.

Виконано пряме стентування стовбура лівої коронарної артерії, імплантовано стент-систему DES (Drug Eluting Stent) розміром 3,0 × 15 мм. У цьому випадку використано закон Жерара Фінета, за допомогою якого було визначено оптимальний розмір стента для імплантації у стовбур лівої коронарної артерії. Стент було імплантовано з індефляцією до 12 атм., відповідно розкриття стента до 3,2 мм у діаметрі. Отриманий безпосередній ангіографічний результат – добрий (рис. 2). Операцію закінчено звичайно. Після про-

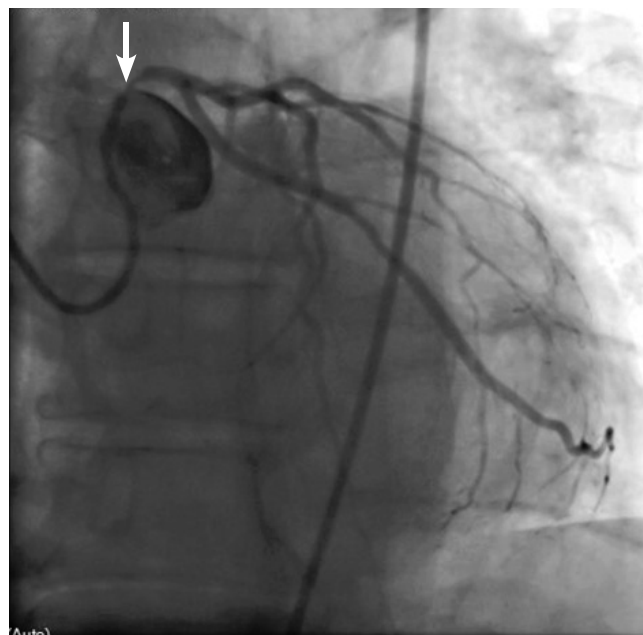


Рис. 1. Селективна ангіографія лівої коронарної артерії. Односудинне гемодинамічно значуще ураження коронарних артерій: стовбур лівої коронарної артерії – 90 %, друга гілка тупого краю – 30–50 %.

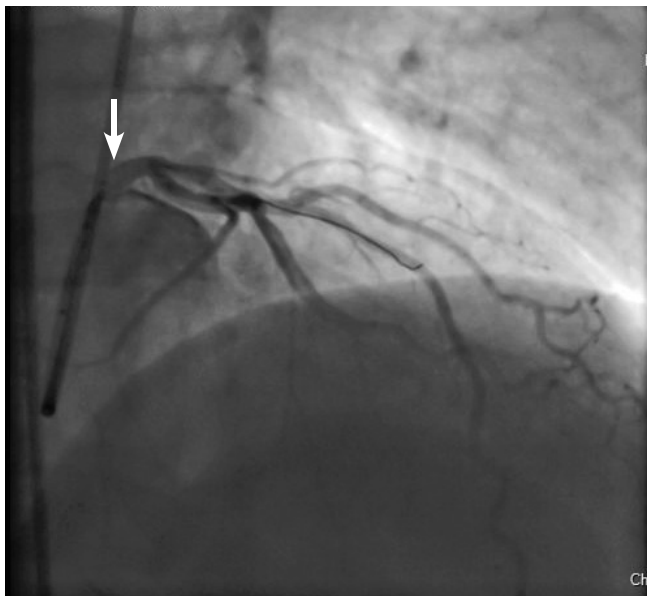


Рис. 2. Контрольна ангиографія лівої коронарної артерії після стентування стовбура.

веденого стентування стовбура лівої коронарної артерії на ЕКГ: ритм синусовий, правильний, сегмент ST – на ізолінії. Больовий синдром у ділянці грудної клітки відсутній. Після проведеного втручання хворому призначено: тикагрелор у дозі 90 мг, ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг, аторвастатин у дозі 40 мг, бісопролол у дозі 2,5 мг, периндоприл у комбінації з індапамідом у дозі 5/1,5 мг. На основі доказової бази щодо тикагрелору, з огляду на молодий вік пацієнта, необхідність швидкої антитромбоцитарної дії, наявність критичного ураження стовбура лівої коронарної артерії та оклюзію підключичної артерії, було вибрано саме таку комбінацію подвійної антиагрегантної терапії в цього хворого.

Другим етапом комплексного лікування ішемічної хвороби серця та синдрому хребтово-підключичного обкрадання була спроба реканалізації та стентування лівої підключичної артерії. В умовах ангиоопераційної під місцевою анестезією трансрадіальним доступом зліва із використанням мікрокатетера та гідрофільного провідника 0,014 см ретроградно пройдено хронічну оклюзію лівої підключичної артерії (рис. 3). Під місцевою анестезією (новокаїн 1 %) пунктувано стегнову артерію. Встановлено інтродюсер 6 Fr. Фіксовано та виведено гідрофільний провідник в інтродюсер для феморального доступу. Трансфеморальним доступом антеградно (рис. 4) із предилатацією балонним катетером 2,0 × 15 мм, 4,0 × 10 мм (рис. 5) виконано реканалізацію та стентування (рис. 6) лівої підключичної артерії, імплантовано Balloon expandable



Рис. 3. Контрастна артеріографія правої підключичної артерії з візуалізацією ділянки ураження. Оклюзія лівої підключичної артерії, у проксимальному сегменті (рентген-контрастне ангиографічне дослідження виконується через трансрадіальний доступ зліва).



Рис. 4. Оклюзія лівої підключичної артерії, у проксимальному сегменті (рентген-контрастне ангиографічне дослідження виконано через трансфеморальний доступ справа). Контурується дуга аорти.



Рис. 5. Предилатація балонним катетером 4,0×10 мм оклюзії проксимального сегмента лівої підключичної артерії.



Рис. 6. Заведення стент-системи Balloon expandable stent 8,0×18 мм у ділянку стенозу лівої підключичної артерії з наступною імплантацією стента.

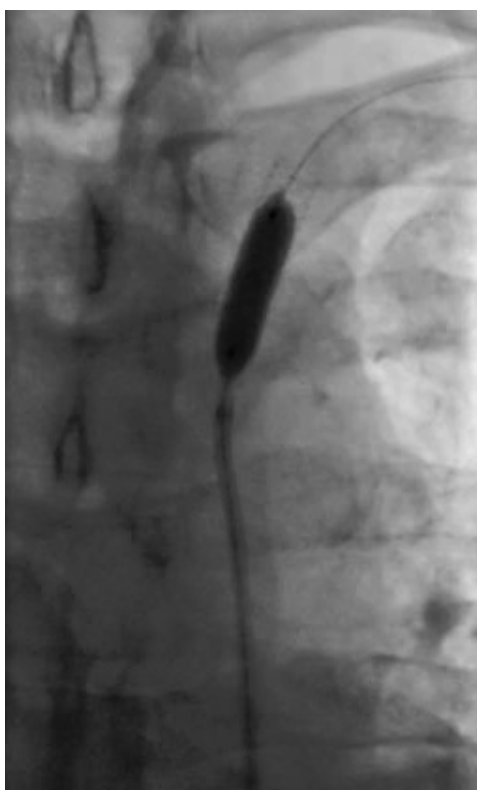


Рис. 7. Імплантація стент-системи Balloon expandable stent 8,0 × 18 мм у проксимальний сегмент підключичної артерії зліва.



Рис. 8. Контрольна артеріографія підключичної артерії зліва. Стент встановлено в ділянку оклюзії проксимального сегмента підключичної артерії, відновлена її прохідність. На контрольній ангиографії виявлено гемодинамічно значущий стеноз лівої вертебральної артерії.

stent (рис. 7) $8,0 \times 18$ мм. Отримано добрий безпосередній ангиографічний результат (рис. 8). Операцію закінчено звичайним способом. На місця встановлених інтродюсерів накладено асептичні тиснучі пов'язки.

Цей комплексний інтервенційний метод лікування пацієнта мав досить добрий ангиографічний результат. Імплантація стента в ділянку критичного ураження стовбура лівої коронарної артерії та стент-системи в місце оклюзії лівої підключичної артерії дала змогу уникнути відкритого хірургічного втручання у пацієнта та зменшити період реабілітації з низьким рівнем післяопераційного ризику. Наступного дня хворого виписали зі стаціонару, йому надали відповідні рекомендації щодо режиму та лікування.

Застосування інтервенційних методик є новітньою та перспективною стратегією лікування пацієнтів, яким необхідна хірургічна допомога не тільки на коронарних артеріях, а і на периферичних, у тому числі із синдромом обкрадання підключичної артерії. Таким чином, комбінація гемодинамічно значущого ураження коронарних артерій та стенотичного ураження підключичної артерії є маркером ризику великих цереброваскулярних подій і вимагає комплексного поетапного лікування. Навіть безсимптомне атеросклеротичне ураження підключичної артерії в пацієнта пов'язане з підвищеним ризиком захворюваності та смертності [4].

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – М.К.; огляд літератури – М.К., Н.Р.; написання статті – М.К., Г.М.; редагування тексту – А.Ф., С.К., Н.Р.

Література

1. Caesar-Peterson S., Qaja E. Subclavian Artery Stenosis // StatPearls [Internet].– 2019.– June 18. doi:10.1136/hrt.2004.048744.
2. Epperla N., Ye F., Idris A. et al. Treatment-Related Cardiovascular Outcomes in Patients with Symptomatic Subclavian Artery Stenosis // Cureus.– 2017.– Vol. 9 (5).– P. e1262. doi:10.7759/cureus.1262.
3. Herrington W., Lacey B., Sherliker P. et al. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease // Circulation Research.– 2016.– Vol. 118.– P. 535–546. doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.307611.
4. Hesarur V. Successful percutaneous intervention for chronic total occlusion of left subclavian artery // Interv. Cardiol. J.– 2017.– Vol. 3, N 3.– P. 70 doi.org/10.21767/2471-8157.100070.
5. Iared W., Mourão J.E., Puchnick A. et al. Angioplasty versus stenting for subclavian artery // Cochrane database of systematic reviews (Online).– 2014.– May. doi.org/10.1002/14651858.CD008461.pub3.
6. Jahic E., Avdagic H., Iveljic I. Percutaneous Transluminal Angioplasty of Subclavian Artery Lesions // Med. Arch.– 2019.– Vol. 73 (1).– P. 28–31. doi: 10.5455/medarh.2019.73.28-31.
7. Rafailidis V., Li X., Chrysosgonidis I. et al. Multimodality imaging and endovascular treatment options of subclavian steal syndrome // Can. Assoc. Radiol. J.– 2018.– Vol. 69 (4).– P. 493–507. doi.org/10.1016/j.carj.2018.08.003.

ВИСНОВКИ

Комплексний інтервенційний підхід до лікування ішемічної хвороби серця та стенозу підключичної артерії у вигляді черезшкірної транслюмінальної ангиопластики та стентування забезпечує все більш ефективні віддалені результати редукції серцево-судинних та цереброваскулярних подій, у тому числі – зменшення рівня смертності. За даними досліджень, ендovasкулярне втручання при симптоматичному ураженні підключичної артерії атеросклерозом може бути проведено майже з ідеальним технічним успіхом (98 %) та низькою частотою ускладнень (до 5,3 %). Малоінвазивна методика, значно нижча частота ускладнень, зменшений час відновлення та інтраопераційного ризику зробили ендovasкулярний метод лікування основним у виборі подальшої тактики лікування пацієнтів, особливо тих, хто має високий ризик відкритого оперативного втручання.

Згідно зі світовим досвідом, у випадках планового поетапного лікування вінцевих та периферичних артерій, що потребують хірургічного втручання, краще віддавати перевагу саме ендovasкулярній методиці в пацієнтів з гемодинамічно значущими ураженнями. Черезшкірна транслюмінальна ангиопластика та стентування мають стати першим терапевтичним методом усунення проблеми симптоматичного ураження коронарних та периферичних артерій.

Комплексный интервенционный подход к диагностике и лечению пациента с ишемической болезнью сердца и синдромом подключично-позвоночного обкрадывания

А.П. Федорчук, М.В. Кучерявая, Г.Б. Маньковский, С.А. Кузьменко, Н.Н. Руденко

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

В статье представлен анализ данных комплексного лечения пациента с ишемической болезнью сердца и синдромом подключично-позвоночного обкрадывания, оценка диагностических методов обследования, наблюдения и лечения. Применены физикальные методы (осмотр больного, сбор анамнеза) и лабораторно-инструментальные (общий анализ крови, биохимический анализ крови, электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография, ангиография сонных и подключичных артерий). Использованный комплексный интервенционный метод лечения пациента имел достаточно хороший ангиографический результат. Имплантация стента в область критического поражения ствола левой коронарной артерии и стент-системы в место окклюзии левой подключичной артерии позволила избежать открытого хирургического вмешательства у пациента и уменьшить период реабилитации с низким уровнем послеоперационного риска. Согласно мировому опыту, в случаях планового поэтапного лечения коронарных и периферических артерий, требующих хирургического вмешательства, лучше отдавать предпочтение именно эндоваскулярной методике у пациентов с гемодинамически значимыми поражениями. Чрескожная транслюминальная ангиопластика и стентирование должны стать первым терапевтическим методом устранения проблемы симптоматического поражения коронарных и периферических артерий.

Ключевые слова: атеросклероз, стеноз подключичной артерии, ангиопластика, стентирование.

Comprehensive intervention approach to the diagnosis and treatment of a patient with coronary artery disease and subclavian-vertebral robbery syndrome

A.P. Fedorchuk, M.V. Kucheriava, G.B. Mankovskiy, S.O. Kuzmenko, N.M. Rudenko

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

The aim – to analyze of the complex treatment of a patient with coronary artery disease and subclavian-vertebral robbery syndrome, diagnostic methods of examination, observation and treatment.

Materials and methods. The patient with coronary artery disease and occlusion of the left subclavian artery. Physical assessment methods were used? Such as: examination of the patient, anamnesis; laboratory and instrumental investigations – general blood analysis, biochemical blood analysis, electrocardiogram, echocardiography, coronary angiography of the carotid and subclavian arteries.

Results and discussion. This complex interventional method of treating the patient had rather good angiographic result. The implantation of the stent system into the area of critical lesion of the main left coronary artery and stent system in the occlusion of the left subclavian artery led to avoid the open surgical operation in the patient and to reduce the period of rehabilitation with a low postoperative risk.

Conclusion. According to the international experience, in cases of planned phased treatment of coronary and peripheral arteries that require surgical intervention, it is better to give preference to the endovascular technique in patients with hemodynamically significant lesions. Percutaneous transluminal angioplasty and stenting should be the first therapeutic method for eliminating the problem of symptomatic lesions of the coronary and peripheral arteries.

Key words: atherosclerosis, subclavian artery stenosis, angioplasty, stenting.

Случай развития синдрома Дресслера у больного с острым диффузным миокардитом

Е.В. Онищенко¹, О.А. Епанчинцева¹, Д.В. Рябенко², Б.М. Тодуров¹

¹ ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

² ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

Описан клинический случай развития классического синдрома Дресслера у молодого пациента с острым диффузным миокардитом. Своевременная диагностика, назначение глюкокортикоида и проведение длительной комплексной терапии с применением β-адреноблокаторов (карведилол), блокаторов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон) привело не только к исчезновению проявлений синдрома Дресслера, но и к достаточно быстрому выздоровлению больного от основного заболевания.

Ключевые слова: синдром Дресслера, миокардит, перикардит.

Впервые понятие «Синдром Дресслера», позже ставшее эпонимом, предложил польский кардиолог Уильям Дресслер еще в 1956 г. [5]. Клинический синдром Дресслера в классическом варианте складывается из полисерозита (плеврит и/или перикардит) и поражения плечевого сустава (синдрома руки и плеча), сопровождающихся лихорадкой, лейкоцитозом, эозинофилией, увеличением СОЭ. Дополнительными атипичными проявлениями синдрома также могут быть пневмонит, моно-полиартриты, васкулиты, гломерулонефрит, гепатит, бронхообструктивный синдром и другие возможные проявления поздних аутоаллергических реакций. Причем в каждом клиническом варианте возможно различное сочетание вышеперечисленных симптомов.

Чаще всего синдром Дресслера развивается на 2–4-й неделе после начала крупноочагового, трансмурального и/или осложненного инфаркта миокарда (постинфарктный синдром), и до недавнего времени его диагностировали в 3–5,8 % случаев [10, 17].

За последние 50 лет встречаемость постинфарктного синдрома снизилась до 0,1–0,5 %, и основными причинами этого улучшения стали внедрение в клиническую практику реперфузионной терапии, чрескожного коронарного вмешательства и изменение алгоритмов консервативной

терапии больных с инфарктом миокарда – широкое применение антиагрегантов, блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, β-адреноблокаторов, статинов, блокаторов минералокортикоидных рецепторов [3, 10].

В настоящее время синдром Дресслера значительно чаще (17–25 %) развивается после кардиохирургических вмешательств (постперикардитомический синдром, посткомиссуротомический синдром) или тяжелых повреждений сердца (ранение, контузия, непроникающий удар в область грудной клетки) [11, 13], вследствие чрескожных интракоронарных вмешательств, имплантации электрокардиостимуляторов, радиочастотной катетерной абляции [4, 8, 14, 16], а также как осложнение кардиомиопатии Такоцубо [7, 12, 15].

Представляем клинический случай синдрома Дресслера у молодого пациента с острым миокардитом.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент К., 24 года, обратился к семейному врачу с жалобами на боли в горле в течение нескольких дней и повышение температуры тела до 38,5–39°. Эти симптомы были расценены как обострение хронического тонзиллита, и пациенту

были назначены антибиотикотерапия (пероральный прием азитромицина и амоксициллина) и прием дексаметазона. На фоне проводимой терапии температура нормализовалась, однако через 5 дней стал отмечать появление сильных болей сжимающего характера в области сердца, усиливающихся на высоте вдоха, по поводу которых пациент обратился в частную клинику и был госпитализирован 24.04.2019 г. для стационарного лечения.

Первичное обследование выявило:

– на ЭКГ синусовый правильный ритм, «внутреннюю элевацию сегмента ST во всех отведениях без реципрокности»;

– из лабораторных показателей: лейкоцитоз ($25 \cdot 10^9/\text{л}$) со сдвигом влево, повышение СОЭ до 36 мм /ч, повышение содержания С-реактивного протеина (С-РП) до 102 мг/л (при норме < 10), умеренное повышение активности АЛТ до 47,5 Ед/л (норма < 40 Ед/л) и АСТ до 48,3 Ед/л (норма < 37 Ед/л);

– повышение уровня тропонина I при повторных исследованиях (в течение 4 ч) с 9818 до 29 183 нг/л (при норме до 25 нг/л);

– по данным трансторакальной эхокардиографии: увеличение полости левого желудочка (ЛЖ) (конечнодиастолический размер – 6,4 см, конечнодиастолический объем (КДО) – 206 мл), диффузный умеренный гипокинез его стенок и умеренное снижение глобальной сократимости ЛЖ (фракция выброса (ФВ) – 45 %).

24.04.2019 г. больному была проведена мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) органов грудной клетки (без внутривенного введения контраста), которая патологических изменений не выявила.

25.04.2019 г. пациенту выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца без вве-

дения контраста в связи с развитием выраженного болевого синдрома и нарастающей одышки в ходе исследования. Согласно результатам МРТ у больного выявлено повышение МР-сигнала (T2-взвешенное изображение) от миокарда интрамурально/субэпикардially на уровне апикальных отделов ЛЖ с переходом на боковую и заднюю стенку ЛЖ толщиной максимально до 6–7 мм, протяженностью от 8–10 мм до 16 мм, а также частично с переходом на межжелудочковую перегородку. В полости перикарда отмечен незначительный однородный выпот по боковой стенке сердца до 3 мм, с переходом на заднюю стенку, при отсутствии каких-либо видимых признаков утолщения париетального и висцерального листков перикарда (рис. 1).

После проведенного обследования в условиях стационара больному были назначены ибупрофен, омепразол, инъекции опиоидного анальгетика налбуфина и низкомолекулярного гепарина.

26.04.2019 г. больной К. с диагнозом «острый миоперикардит» был переведен в клинику ГУ «Институт сердца МЗ Украины». При поступлении в клинику пациент жаловался на интенсивные боли в области сердца сжимающего характера в покое, усиливающиеся при изменении положения тела, при глубоком вдохе. Кроме того, больного беспокоило чувство нехватки воздуха при незначительной физической нагрузке (передвижение в пределах палаты) и в положении лежа.

Объективно: общее состояние – тяжелое, обусловленное выраженным болевым синдромом. При аускультации тоны сердца приглушены, ритмичные с частотой сокращений сердца (ЧСС) 110 в 1 мин. Патологические шумы отсутствуют, над легочными полями – везикулярное дыхание, хрипы отсутствуют. Артериальное давление (АД) – 100/60 мм рт. ст.

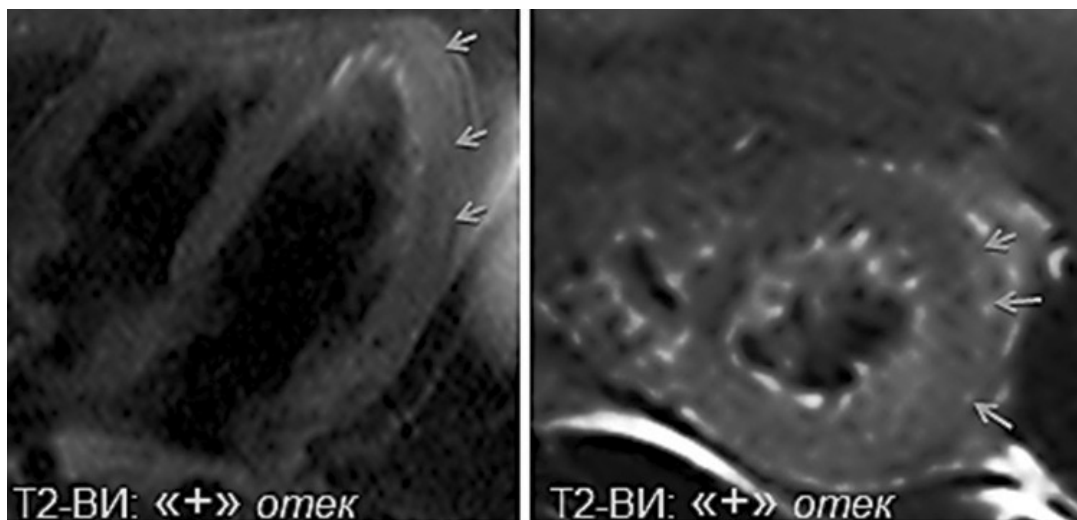


Рис. 1. МРТ пациента К. без введения контрастного вещества (25.04.2019 г.).

ЭКГ от 26.04.2019 г. (рис. 2): синусовый ритм с ЧСС 92 в 1 мин. В отведениях I, II, aVF и V2–V6 повышение сегмента ST до 10 мм (V3–V4), выпуклостью вниз с рудиментарным зубцом S. Реципрокные изменения сегмента ST отсутствуют, сегмент PQ во II отведении смещен вниз.

По данным трансторакальной эхокардиографии 26.04.2019 г.:

– нормальные размеры камер сердца (КДО ЛЖ – 134 мл, левое предсердие – 4,1 см, объем левого предсердия – 49 мл);

– гипокинез верхушечных отделов ЛЖ, при нормальной глобальной сократительной функции ЛЖ (ФВ ЛЖ – 65 %);

– минимальное количество жидкости в полости перикарда (3 мм) за правым предсердием.

При лабораторном обследовании выявлено:

– в общем анализе крови повышение уровня лейкоцитов до $25,9 \cdot 10^9$ /л со сдвигом влево (палочкоядерные – 18 %, сегменты – 63 %);

– повышение уровня кардиоспецифических ферментов: креатинфосфокиназы (КФК) – до 964 МЕ/л (норма до 195 МЕ/л); МВ-фракции креатинфосфокиназы (КФК-МВ) – до 89,6 МЕ/л

(норма – менее 25 МЕ/л); лактатдегидрогеназы – до 411 (норма < 245 МЕ/л), тропонина I – до 19,1 нг/мл (при норме до 0,3 нг/мл);

– повышение уровней прокальцитонина до 0,13 нг/мл (норма < 0,05 нг/мл) и С-РП – до 314 мг/л (при норме < 5 мг/л).

Учитывая рецидивирующий интенсивный болевой синдром, данные электрокардиографии и эхокардиографии, а также отсутствие положительной динамики лабораторных показателей, больному была проведена коронароангиография в ургентном порядке (26.04.2019 г.), которая не выявила гемодинамически значимых поражений коронарных артерий.

Больному выставлен предварительный диагноз: острый диффузный миокардит, неуточненной этиологии, тяжелое течение. Сердечная недостаточность IIa стадии с сохраненной ФВ ЛЖ.

В стационаре начато лечение: карведилол в дозе 3,125 мг 2 раза в сутки с постепенным повышением дозы под контролем ЧСС и АД, эплеренон в дозе 25 мг/сут, периндоприл в дозе 2 мг/сут с постепенным повышением дозы под контролем АД, триметазидин пролонгированного действия в дозе 35 мг

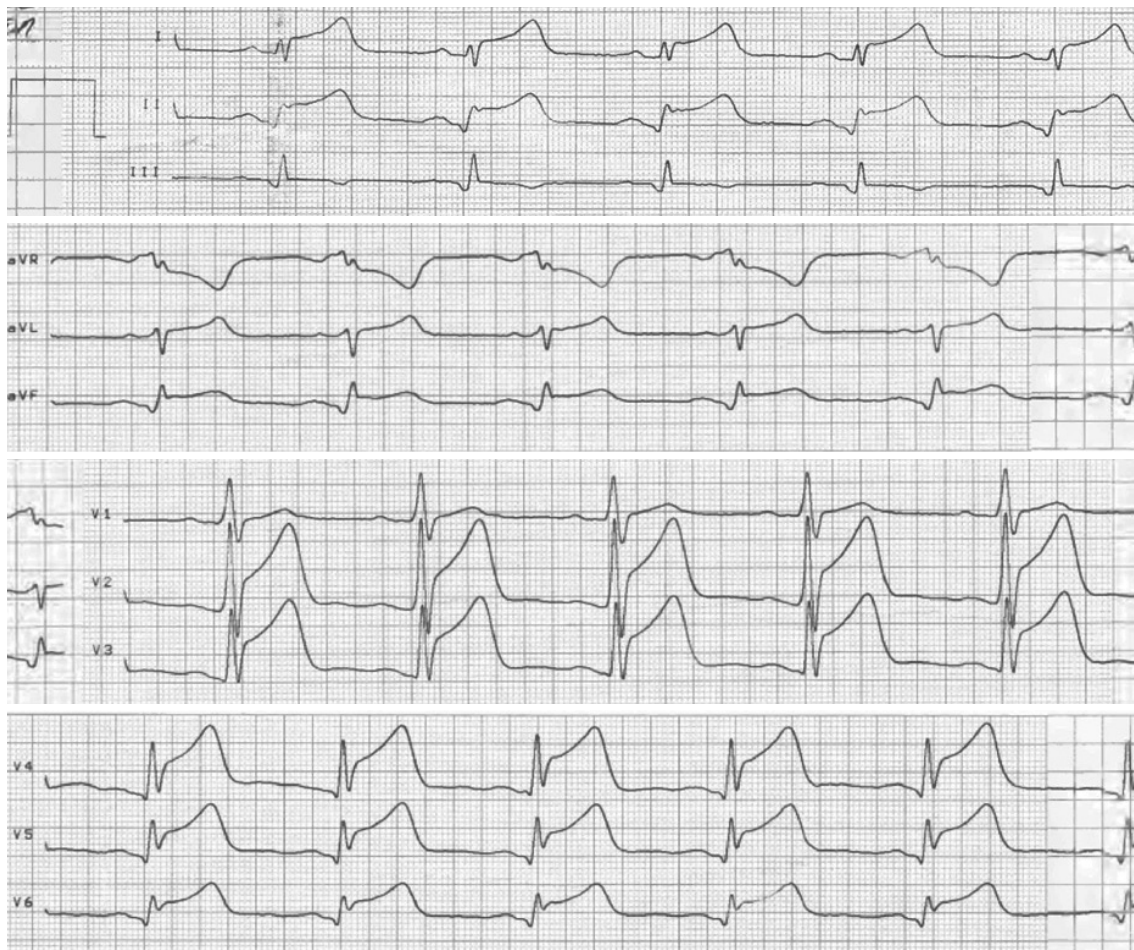


Рис. 2. Первичная ЭКГ пациента К. (26.04.2019 г.).

Таблиця 1

Динамика уровня кардиоспецифических ферментов под влиянием лечения у больного К.

Показатель	Норма	26.04.2019	30.04.2019	04.05.2019	08.05.2019
КФК, МЕ/л	< 195	964	313	121	63
КФК-МВ, МЕ/л	< 25	89,6	31,2	10,4	12,2

2 раза в сутки, торасемид в дозе 5 мг/сут. Низкомолекулярный гепарин впоследствии был заменен на ривароксабан в дозе 20 мг/сут.

На фоне проводимой терапии состояние больного улучшилось – болевые приступы в области сердца прекратились, чувство нехватки воздуха значительно уменьшилось, наблюдалась позитивная динамика кардиоспецифических ферментов КФК и КФК-МВ (табл. 1).

Также выявлена положительная динамика графики ЭКГ (05.05.2019 г.): снижение сегмента ST в отведениях I, II, avL, avF, V2–V6 к изолинии с формированием глубокого негативного зубца T (рис. 3).

Дообследование больного позволило выявить:

– повышение значений индекса НОМА до 3,6 (норма 0–3) при нормальном уровне инсулина – 15,98 мкМЕ/мл (норма 2,6–24,9 мкМЕ/мл);

– отрицательные результаты при определении Syph. TP, HBsAg, antiHCV, ПЦР вирусов гепатитов С и В, антигена р24 и/или антител к ВИЧ;

– нормальный уровень антинуклеарных экстрагированных антител (Anti U1 RNP, Anti Sm, Anti SSA Ro 52, Anti SSA Ro 60, Anti SSB/La, Anti Scl-70, Anti Jo1, Anti Centromer B).

Для уточнения диагноза пациент был проконсультирован токсикологом, ревматологом, аллергологом, иммунологом, гастроэнтерологом, а также:

– гематологом (03.05.2019 г.): на момент осмотра системной патологии крови не выявлено. Лейкемоидная реакция нейтрофильного типа. Острый миокардит;

– ЛОР (02.05.2019 г.): хронический тонзиллит компенсированная форма;

– эндокринологом (06.05.2019 г.): метаболический синдром, ожирение II степени, нарушение толерантности к углеводам.

На фоне явного улучшения состояния 08.05.2019 г. у больного было зарегистрировано повышение температуры до 38 °С. Пациент стал предъявлять жалобы на боли в области сердца без четкой связи с физическими нагрузками, появление общей слабости, повышенную утомляемость, возобновилось чувство нехватки воздуха. Через несколько дней присоединились непродуктивный кашель, усиливающийся при небольшой физической нагрузке и в горизонтальном положении, инспираторная одышка, сердцебиение. Аускультативно отмечалось ослабление везикулярного дыхания над проекциями нижних отделов легких.

В ходе повторных обследований была выявлена негативная динамика некоторых лабораторных показателей (табл. 2).

По данным эхокардиографии (10.05.2019 г.) отмечалось появление сепарации листков перикарда за задней стенкой ЛЖ (до 3 мм) и по контуру правых отделов (до 13 мм), а 16.05.2019 г. было выявлено значительное утолщение листков перикарда и признаки начальных проявлений констрикции (нижняя полая вена (НПВ) 2,3 см с коллабированием на вдохе < 50 %). Также 16.05.2019 г. уже отмечалось появление незначительного количества жидкости в правом плевральном синусе (рис. 4).

По результатам МСКТ органов грудной клетки (16.05.2019 г.) выявили КТ-признаки двусторонней нижнедолевой пневмонии, плеврита (ско-

Таблиця 2

Динамика лабораторных показателей больного К.

Исследование	Лейкоциты, · 10 ⁹ /л	СОЭ, мм/ч	Нейтрофилы, %	Моноциты, %	С-РП, мг/л
06.05.2019	10,77	47	67,9	9,0	22,9
14.05.2019	13,49	50	70,6	9,4	101,31
16.05.2019	17,74	55	84,4	7,2	136,31
17.05.2019	12,33	49	70,5	9,2	–
20.05.2019	13,17	29	65,2	7,4	13,73
23.05.2019	15,79	12	62,0	9,6	4,34
Референтные значения	3,5–10,0	< 10	45–70	2,0–9,0	0–5

пліне жидкостного содержимого глибиною до 14,0 мм справа і до 12,5 мм слева), перикардита (нерівномірне утолщення перикарда до 12,3 мм, переважно на рівні правих відделів за рахунок жидкостного содержимого), лимфаденопатії (збільшені лімфатическі вузли: паратрахеальні – до 14,6 мм, бифуркаційні – до 15,4 мм, аортальні – до 16,5 мм).

Пацієнт був проконсультований в Національному інституті фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського. Ураховуючи все вищеописані

данні, больному к проводимій терапії були додані ін'єкції імипенему в дозі 500 мг кожні 6 ч внутримышечно (с 20.05.2019 г. імипенем був замінений на моксифлоксацин в дозі 400 мг/сут), а після проведення гастроскопії – внутривенне введення дексаметазону в дозі 8 мг/сут. Через 5 днів введення дексаметазон був замінений на метилпреднізолон в суточній дозі 12 мг *per os*. Одночасно з призначенням глюкокортикоїдів (ГК) к ліченню був також доданий езомепразол в дозі 40 мг/сут.

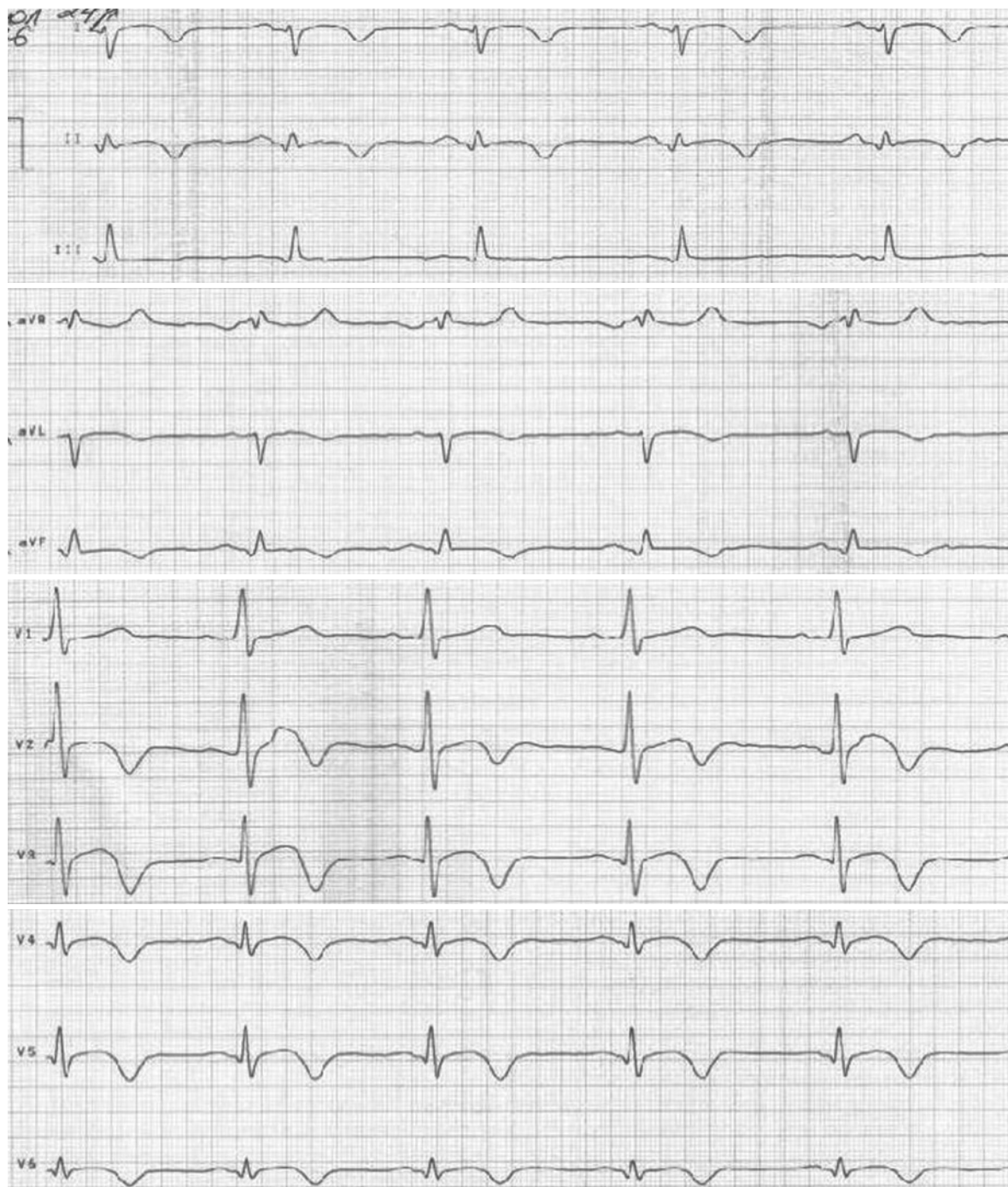


Рис. 3. Повторне електрокардіографічне дослідження пацієнта К. (25.05.2019 г.).

На фоне приема ГК отмечены клиническое улучшение (нормализация температуры, прекращение болей, уменьшение кашля, увеличилась работоспособность) и положительная динамика лабораторных (см. табл. 2) и инструментальных показателей.

Так, результаты эхокардиографии, начиная с 21.05.2019 г., показали отсутствие жидкости как в перикарде, так и в плевральных полостях (нормализация НПВ – 1,7 см с коллабированием на вдохе > 50 %).

При контрольной МСКТ органов грудной клетки (07.06.2019 г.) выявлены КТ-признаки поствоспалительных изменений легочной паренхимы обоих легких, отсутствие признаков жидкости в перикарде и в плевральных полостях. Кроме того, отмечено уменьшение признаков лимфаденопатии (уплотненные паратрахеальные лимфатические узлы – до 7,2 мм, бифуркационные – до 11,5 мм, аортального окна – до 7,5 мм).

При повторном МРТ-исследовании сердца, уже с введением контраста (23.05.2019 г.), выявлены МР-признаки очагового воспалительного процесса (интрамурально и субэпикардially) на уровне задней стенки с признаками поствоспалительного фиброза линейной формы протяженностью от 8–10 мм (9-й сегмент ЛЖ) до 20–24 мм (10–11, 15-й сегменты ЛЖ), толщиной около 2–4 мм с относительно четкими контурами. В перикарде также визуализировался незначительный однородный выпот по боковой стенке сердца (до 2–3 мм) с незначительным утолщением листков перикарда до 1–1,2 мм. Эти изменения были расценены как подострый очаговый миокардит и остаточные проявления экссудативного перикардита с незначительным количеством выпота.

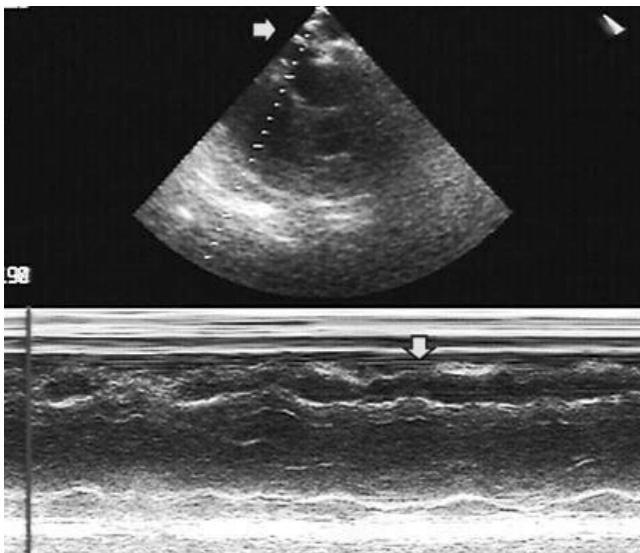


Рис. 4. Эхокардиографическое исследование бо-
льшого К. (10.05.2019 г.).

Таким образом, окончательный диагноз: острый миокардит, неуточненной этиологии, тяжелое течение (инфарктоподобное). Синдром Дресслера (перикардит, плеврит, пневмонит). Сердечная недостаточность IIА стадии с сохраненной ФВ ЛЖ. II функциональный класс по NYHA. Хронический тонзиллит, компенсированная форма. Метаболический синдром. Ожирение II степени.

Учитывая положительную динамику клинических, лабораторных и инструментальных показателей, 07.06.2019 г. пациент был выписан из клиники под наблюдение кардиолога по месту жительства с рекомендациями:

- ограничение физических нагрузок, соблюдение водно-солевого режима, контроль уровня АД, ЧСС, контроль лабораторных показателей и эхокардиографическое исследование один раз в месяц;
- продолжить прием карведилола 25 мг 2 раза в сутки, эплеренона в дозе 25 мг/сут, эзомерпазола в дозе 40 мг/сут, торасемида в дозе 5 мг утром натощак 1 раз в 7 суток;
- продолжить прием метилпреднизолона в дозе 12 мг/сут в течение 3 мес;
- повторное обследование через 3 мес.

Через 3 мес на фоне продолжающегося лечения больному было проведено повторное обследование: электрокардиография, эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ, МРТ сердца, исследование лабораторных показателей.

По данным электрокардиографии (16.09.2019 г.) – ритм синусовый регулярный с ЧСС 65 в 1 мин. Вертикальное положение электрической оси сердца. Нарушения процессов реполяризации в виде слабонегативных зубцов Т в отведениях II, III, aVF, V5–V6 и однофазных (+/-) зубцов Т в V3–V4.

Эхокардиография (16.09.2019 г.) – полости (КДО ЛЖ 117 мл) и стенки (0,9 см) в пределах нормы. Функция и структура клапанов не нарушена. Сегментарных нарушений ЛЖ не выявлено. Сократительная функция ЛЖ хорошая (ФВ ЛЖ 61 %). Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Листки перикарда без особенностей. Жидкость в полости перикарда не выявлена.

Холтеровское мониторирование ЭКГ (16.09.2019 г.) – за время наблюдения (24 ч) регистрировался синусовый ритм со средней ЧСС 81 в 1 мин. Максимальная ЧСС – 130 в 1 мин, минимальная – 51 в 1 мин. Нечастая политопная желудочковая экстрасистолия, всего 25 (0,02 %). На каналах 2 и 3 наблюдалось фоновое нарушение процессов реполяризации в виде двуфазных (+/-) зубцов Т.

Результаты лабораторных исследований (16.09.2019 г.): лейкоциты – $10,56 \cdot 10^9/\text{л}$, СОЭ – 4 мм/ч, нейтрофилы – 61 %, моноциты – 7,9 %, эритроциты – $4,5 \cdot 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – 120 г/л, гематокрит – 36,5 %.

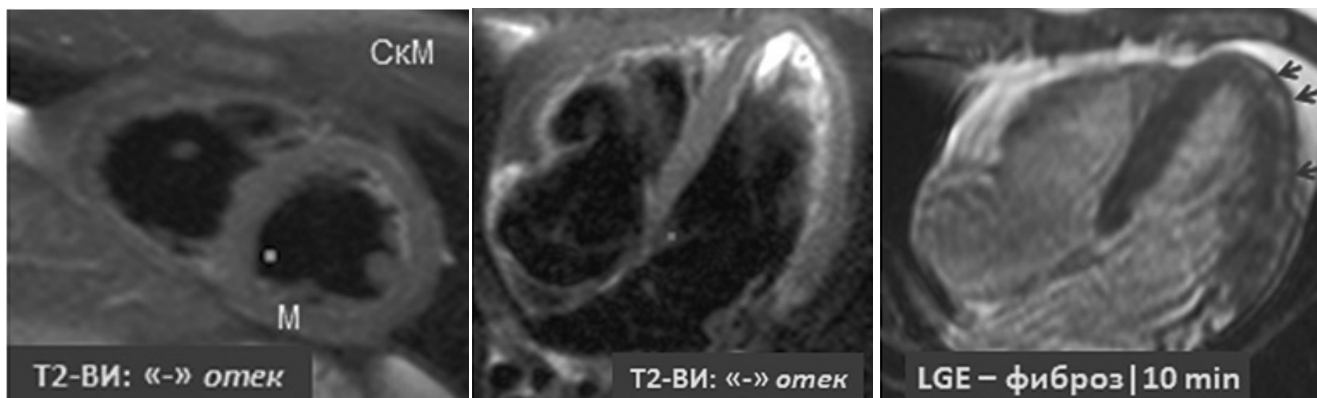


Рис. 5. Повторная МРТ сердца с контрастированием больного К. (12.09.2019 г.).

тропонин I – 0,05 нг/мл, С-РП – 0,95 мг/л, КФК – 80 МЕ/л, КФК-МВ – 12,7 МЕ/л.

12.09.2019 г. МРТ сердца с контрастированием показала МР-признаки поствоспалительного миокардиофиброза ЛЖ (заместительный, легкой степени, больше задне-боковая стенка ЛЖ); отсутствие увеличения полостей сердца с сохраненной общей сократимостью ЛЖ, признаков активности воспалительного процесса (отек/воспалительная инфильтрация миокарда) и патологического выпота в полости перикарда (рис. 5).

Учитывая положительную динамику клинических симптомов, лабораторных и инструментальных показателей, пациенту было рекомендовано постепенное снижение суточной дозы метилпреднизолона на 1 мг в 2 недели вплоть до полной отмены. После отмены ГК наряду с отменой эзомепразола, торасемида, эплеренона и периндоприла больному было рекомендовано постепенное снижение дозы карведилола.

После отмены всех препаратов было проведено контрольное обследование:

– электрокардиография (20.02.2020 г.) – ритм синусовый, регулярный с ЧСС 74 в 1 мин. Умеренные изменения в миокарде (рис. 6).

– эхокардиография (17.02.2020 г.) – полости (КДО ЛЖ 117 мл) и стенки (0,9 см) в пределах нормы. Функция и структура клапанов не нарушена. Сегментарных нарушений ЛЖ не выявлено. Сократительная функция ЛЖ в норме (ФВ ЛЖ 57 %). Признаки легочной гипертензии отсутствуют. Листки перикарда без особенностей. Жидкость в полости перикарда не выявлена.

– холтеровское мониторирование ЭКГ (17.02.2020 г.) – за время мониторирования зарегистрирован синусовый ритм со средней ЧСС 81 в 1 мин. Максимальная ЧСС 142 в 1 мин, минимальная 51 в 1 мин. Нарушений ритма, проводимости и ишемических изменений сегмента ST нет.

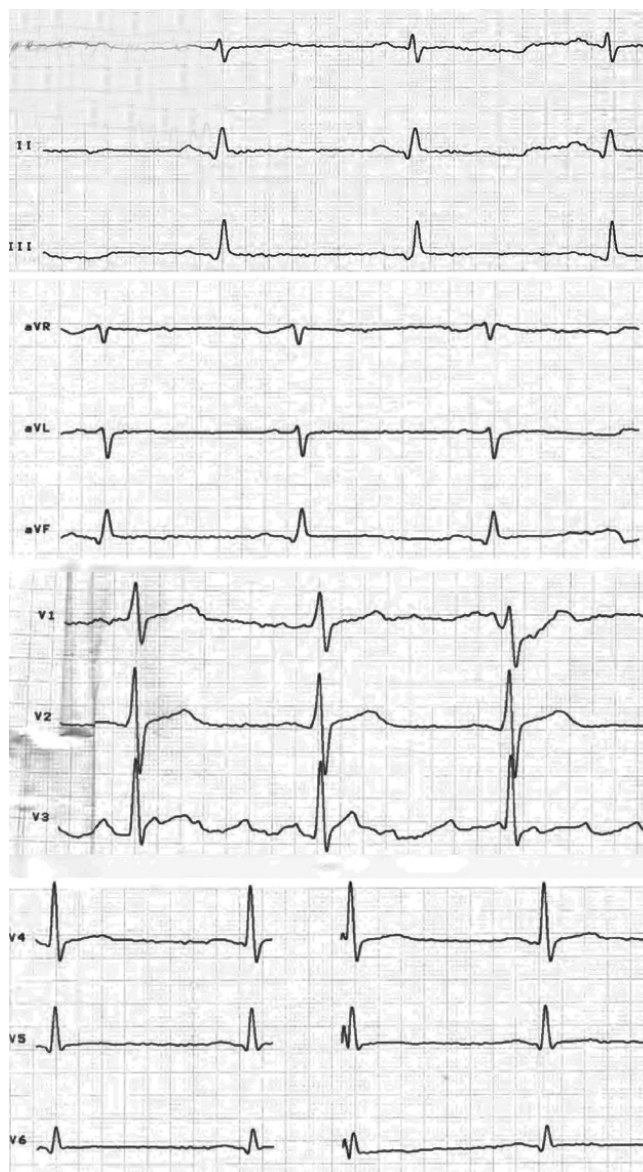


Рис. 6. Повторное электрокардиографическое исследование пациента К. (20.02.2020 г.).

– лабораторные показатели: лейкоциты – $8,32 \cdot 10^9$ г/л; СОЭ – 6 мм/ч; моноциты – 7,5 %; С-РП – < 4 мг/л; тропонин I – 0,15 нг/мл; NT-proBNP – 22,42 пг/мл (норма 0–125).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес данного случая состоит в том, что клиническая картина синдрома Дресслера в классическом варианте (перикардит, пневмонит, плеврит, лихорадка, лейкоцитоз, увеличением СОЭ и уровня С-РП) развилась на фоне острого диффузного миокардита.

Известно, что синдром Дресслера развивается как одно из осложнений повреждения миокарда в результате крупноочаговых и осложненных инфарктов миокарда (постинфарктный), кардиохирургических вмешательств (постперикардитомический синдром, посткомиссуротомический синдром) или других повреждений сердца (ранение, контузия, непроникающий удар в область грудной клетки, синдром постповреждения сердца) [15]. В доступной нам литературе мы выявили описание нескольких случаев развития синдрома Дресслера как осложнения кардиомиопатии Такоцубо [7, 12], однако не смогли найти ни одного случая развития синдрома Дресслера в связи с острым миокардитом.

В настоящее время синдром Дресслера рассматривается как аутоиммунный процесс, обусловленный аутоиммунной активацией к миокардиальным и перикардиальным антигенам. Вслед за повреждением миокарда происходят освобождение антигенов миокарда и активация иммунных реакций как по клеточному, так и по гуморальному типу, активация системы макрофагов и системы комплемента. Это приводит к выработке реактивных антител, которые связываются с циркулирующими кардиальными антигенами и образуют растворимые иммунные комплексы. Эти иммунные комплексы могут фиксироваться в различных тканях, приводя к комплемент-опосредованному повреждению ткани. Кроме того, иммунная активация в результате молекулярной мимикрии и иммунных перекрестных реакций может вызывать местную воспалительную реакцию в относительно удаленных органах, таких как плевра и синовиальная оболочка [6].

Известно, что развитие иммунных реакций по гуморальному типу происходит через 2–3 недели от момента повреждения миокарда. Именно этот временной промежуток и определяет длительность латентного периода при развитии синдрома Дресслера. Обычно длительность данного синдро-

ма определяет время, в течение которого миокардиальные антигены подвергаются воздействию иммунной системы, и соответствует примерно времени, необходимому для заживления миокарда после острого инфаркта миокарда. Однако иногда течение синдрома Дресслера может принимать агрессивный и затяжной характер – он может длиться месяцы и годы и протекать с ремиссиями и обострениями.

Аутоаллергическая природа синдрома Дресслера уже не вызывает сомнений. В пользу этого говорят факты наличия антител к тканям миокарда при экспериментальном моделировании инфаркта миокарда, достижение максимального уровня антикардиальных антител в момент клинических проявлений синдрома Дресслера. Кроме того, результаты гистологических исследований свидетельствуют, что морфологические процессы, которые происходят при синдроме Дресслера, подобны таковым при аллергических реакциях замедленного типа [2].

ВЫВОДЫ

У нашего пациента развитие основных клинических проявлений синдрома (лихорадка, перикардит, плеврит, пневмонит) приходится на 14-е сутки от начала острого воспалительного процесса.

В литературе указывается, что препаратами выбора при синдроме Дресслера традиционно считаются нестероидные противовоспалительные средства и в частности ибупрофен (400–800 мг/сут), реже – ацетилсалициловая кислота.

Учитывая механизмы развития синдрома Дресслера, мы посчитали возможным начать лечение именно с назначения ГК. Правильность выбора подтвердило быстрое исчезновение проявлений синдрома Дресслера.

Существует мнение, что ГК следует использовать при синдроме Дресслера, рефрактерном к терапии нестероидными противовоспалительными препаратами [1, 9]. Вместе с тем быстрое исчезновение проявлений синдрома Дресслера на фоне терапии ГК может иметь и определенное дифференциально-диагностическое значение.

У нашего пациента применение ГК на фоне длительной комплексной терапии с применением β-адреноблокаторов (карведилол), блокаторов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон) привело не только к достаточно быстрому исчезновению проявлений синдрома Дресслера, но и к полному выздоровлению больного от основного заболевания.

Конфликта інтересів нет.

Участие авторов: написание проекта статьи – Б.Т., О.Е.; сбор материала – О.Е., Е.О., Д.Р.; написание статьи – Е.О., Д.Р.; редактирование статьи – Б.Т., О.Е., Д.Р.

Литература

1. Окорочков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов: Т. 6. Диагностика болезней сердца и сосудов.– М.: Мед. лит., 2002.– С. 410–412.
2. Савченко І.П. Постінфарктний синдром: сучасний стан проблеми та шляхи її подолання // Семейная Медицина.– 2015.– № 3 (59).– С. 141–144.
3. Bendjelid K., Pugin J. Is Dressler syndrome dead? // Chest.– 2004.– Vol. 126 (5).– P. 1680–1682. doi: 10.1378/chest.126.5.1680.
4. De Giorgi A., Guarino M., Moro F. et al. Acute Hypotension and Chest Pain as The Presentation of a Post-Myocardial Infarction Acute Pericarditis (Dressler's Syndrome) // Intern. Cardiovasc. Forum J.– 2016.– Vol. 9.– P. 43–45. doi: 10.17987/icfj.v9i0.386.
5. Dressler W. A post-myocardial-infarction syndrome. Preliminary report of a complication resembling idiopathic, recurrent, benign pericarditis // JAMA.– 1956.– Vol. 160 (16).– P. 1379–1383. doi: 10.1001/jama.1956.02960510005002.
6. Earis J.E., Marcuson E.C., Bernstein A. Complement activation after myocardial infarction // Chest.– 1985.– Vol. 87.– P. 186–190. doi: 10.1378/chest.87.2.186.
7. Guevara R., Aguinaga-Meza M., Hazin M.I. et al. Takotsubo Cardiomyopathy Complicated with Acute Pericarditis and Cardiogenic Shock // J. Nat. Med. Assoc.– 2007.– Vol. 99.– P. 281–283. PMID: PMC2569633 PMID: 17393953.
8. Gungor B., Ucer E., Erdinler I.C. Uncommon presentation of postcardiac injury syndrome: acute pericarditis after percutaneous coronary intervention // Int. J. Cardiol.– 2008.– Vol. 128 (1).– P. e19–21. doi: 10.1378/chest.125.6.2182.
9. Imazio M., Trincherо R. Myopericarditis: Etiology, management, and prognosis // Int. J. Cardiol.– 2008.– Vol. 127.– P. 17–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.10.053.
10. Imazio M., Negro A., Belli R. et al. Frequency and Prognostic Significance of Pericarditis Following Acute Myocardial Infarction Treated by Primary Percutaneous Coronary Intervention // Am. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 103 (11).– P. 1525–1529. doi: 10.1016/j.amjcard.2009.01.366.
11. Khan N.K., Järvälä K.M., Loisa E.L. et al. Incidence, presentation and risk factors of late postoperative pericardial effusions requiring invasive treatment after cardiac surgery // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.– 2017.– Vol. 24 (6).– P. 835–840. doi: 10.1093/icvts/ivx011.
12. Kim J., Laird-Fick H.S., Alsara O. et al. Pericarditis in Takotsubo Cardiomyopathy: A Case Report and Review of the Literature // Case Reports in Cardiology.– 2013, Article ID 917851, 5 pages doi.org/10.1155/2013/917851.
13. Meurin P., Weber H., Renaud N. et al. Evolution of the post-operative pericardial effusion after day 15: the problem of the late tamponade // Chest.– 2004.– Vol. 125 (6).– P. 2182–2187. doi: 10.1378/chest.125.6.2182.
14. Sasaki A., Kobayashi H., Okubo T. et al. Repeated postpericardiotomy syndrome following a temporary transvenous pacemaker insertion, a permanent transvenous pacemaker insertion and surgical pericardiotomy // Jpn. Circ. J.– 2001.– Vol. 65 (4).– P. 343–344. doi: 10.1253/jcj.65.343.
15. Sharma T., Tigadi S.M., Baldwin J., Tabtabai S.R. Clinical overlap between myopericarditis and stress induced cardiomyopathy: a diagnostic and therapeutic challenge // Am. J. Case. Rep.– 2019.– Vol. 20.– P. 252–257. doi: 10.12659/AJCR.912169.
16. Tralhao A., Cavaco D., Trabulo M., Ferreira A.M. The return of a disappearing entity: Dressler's syndrome after transvenous pacemaker implantation // BMJ Case Rep.– 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-203401.
17. Wessman D.E., Stafford C.M. The postcardiac injury syndrome: Case report and review of the literature // South. Med. J.– 2006.– Vol. 99.– P. 309–314. doi: 10.1097/01.smj.0000203330.15503.0b.

Випадок розвитку синдрому Дресслера у хворого з гострим дифузним міокардитом

О.В. Онищенко¹, О.А. Єпанчинцева¹, Д.В. Рябенко², Б.М. Тодуров¹

¹ ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

² ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України», Київ

Описано клінічний випадок розвитку класичного синдрому Дресслера в молодого пацієнта з гострим дифузним міокардитом. Своєчасна діагностика, призначення глюкокортикоїда і проведення тривалої комплексної терапії із застосуванням β-адреноблокаторів (карведилол), блокаторів мінералокортикоїдних рецепторів (еплеренон) привело не тільки до зникнення проявів синдрому Дресслера, а й до досить швидкого одужання хворого від основного захворювання.

Ключові слова: синдром Дресслера, міокардит, перикардит.

A case of the development of Dressler syndrome in a patient with acute diffuse myocarditis

O.V. Onyshchenko¹, O.A. Yepanchintseva¹, D.V. Riabenko², B.M. Todurov¹

¹ Heart Institute, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

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

A clinical case of the development of classic Dressler syndrome in a young patient with acute diffuse myocarditis is described. Timely diagnosis, administration of glucocorticoid and long-term complex therapy using beta-blockers (carvedilol), mineralocorticoid receptor blockers (eplerenone) not only led to the disappearance of Dressler's syndrome, but also to a fairly rapid recovery of the patient from the underlying disease.

Key words: Dressler syndrome, myocarditis, pericarditis.

Діагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології

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

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

Діагностика і прогнозування перебігу міокардиту донині залишаються одними з найбільш актуальних, складних і недостатньо вирішених проблем у сучасній кардіології, що пов'язано як з великим поліморфізмом клінічних виявів цього захворювання, так і з відсутністю абсолютної специфічних симптомів і діагностичних критеріїв. У більшості випадків поява серцевої недостатності, болювого синдрому, порушень серцевого ритму і провідності або інших клінічних ознак спостерігається на 2-й тиждень від початку інфекційного захворювання, однак запальне ураження серця може і не мати чіткого зв'язку з перенесеною інфекцією. Серед основних методів, що застосовуються для діагностики міокардиту в клінічній практиці, слід виділити електрокардіографію, холтеровське моніторування ЕКГ, ехокардіографію (ЕхоКГ) та спекл-трекінг ЕхоКГ, візуалізацію серцевого м'яза за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) та ендоміокардіальну біопсію. Електрокардіографія і холтеровське моніторування ЕКГ є високоінформативними методами для виявлення, прогнозування і динамічного спостереження найчастіших ускладнень міокардиту – порушень ритму і провідності. обов'язковою методикою для оцінки скоротливості міокарда є двомірна ехокардіографія. Вона дає змогу оцінити розміри камер серця, систолічну і діастолічну функцію, глобальну та регіонарну скоротливість, наявність тромбоутворення в порожнинах, перикардальний випіт. Останніми роками з'являється все більше даних про застосування для діагностики міокардиту спекл-трекінг ЕхоКГ, яка заснована на оцінці деформації та швидкості деформації міокарда в поздовжньому, радіальному і циркулярному напрямках. МРТ серця з введенням контрасту є неінвазивним та одним з найбільш інформативних методів виявлення ознак ураження міокарда. МРТ дозволяє візуалізувати анатомію, вивчити структуру і провести характеристику тканини серця, визначити функціональні особливості передсердь і шлуночків. Тим не менше, золотим стандартом для верифікації діагнозу міокардиту донині залишається ендоміокардіальна біопсія. Лабораторні методи діагностики є додатковими дослідженнями, що в комплексі з інструментальними методами дозволяють оцінити зміни активності запального процесу в міокарді при тривалому спостереженні.

Ключові слова: міокардит, клінічний перебіг, прогнозування, діагностика.

Діагностика і прогнозування перебігу міокардиту донині залишаються одними з найбільш актуальних, складних і недостатньо вирішених проблем у сучасній кардіології. Це обумовлено кількома аспектами: по-перше, захворювання може спостерігатися в будь-якому віці, а тяжкий прогресивний перебіг міокардиту нерідко призводить до інвалідизації та смерті дітей, підлітків і осіб молодого працездатного віку; по-друге,

клінічні вияви міокардиту є неспецифічними, захворювання відзначається непередбачуваним перебігом, трапляються випадки клінічного дебюту захворювання з кардіогенного шоку, тяжких небезпечних для життя порушень ритму і провідності, тромбоемболій, серцевої недостатності (СН), яка швидко прогресує, нерідко міокардит може маскуватися під гострий коронарний синдром; по-третє, на сьогодні не існує алгоритмів для

прогнозування перебігу захворювання і навіть при стабільній клінічній ситуації за оптимальної терапії в пацієнта може спостерігатися швидке прогресування міокардиту з необхідністю проведення реанімаційних заходів [3, 5, 10, 12, 17, 46]. Основною метою огляду є аналіз даних світової літератури, що стосуються сучасних підходів до діагностики міокардиту, та оцінка діагностичної точності різних методів, які нині застосовуються для клінічного моніторингу і верифікації діагнозу, обґрунтування доцільності їх використання в клінічній практиці.

У 2013 р. робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів було введено поняття «клінічно підозрюваного міокардиту», діагностика якого ґрунтується на наявності клінічних ознак і діагностичних критеріїв [13].

Клінічні вияви:

1. Гострий біль у грудях псевдоішемічного або перикардитичного характеру.

2. Поява або прогресування симптомів (протягом кількох днів і до 3 міс): задишки у спокої або при фізичному навантаженні, втоми на тлі або без ознак лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності.

3. Підгостре/хронічне (більше 3 міс) прогресування симптомів: задишки у спокої або при фізичному навантаженні, втоми на тлі або без виявів лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності.

4. Серцебиття та/або симптоми порушення ритму неясного генезу та/або синкопальні стани та/або раптова клінічна смерть із вдалою реанімацією.

5. Кардіогенний шок неясного генезу.

Діагностичні критерії:

1. Дані електрокардіографії, тесту із фізичним навантаженням, холтерівського моніторингу (ХМ) ЕКГ.

– поява нових змін на ЕКГ у 12 відведеннях та/або при тесті з фізичним навантаженням та/або при ХМ: атріовентрикулярна блокада I–III стадії, блокада ніжок пучка Гіса, зміни сегмента ST і зубця T, арешт синусового вузла, шлуночкові тахікардія або фібриляція шлуночків, асистолія, фібриляція передсердь, зниження вольтажу зубця R, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності (розширення комплексу QRS), патологічні зубці Q, низький вольтаж ЕКГ, часта екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія.

2. Маркери лізису кардіоміоцитів:

– підвищення рівнів тропонінів I та T.

3. Функціональні та структурні порушення при використанні візуалізаційних методик:

– поява структурних і функціональних порушень лівого або правого шлуночка нез'ясованого генезу (включаючи випадкове виявлення таких порушень у безсимптомних пацієнтів), регіональні або глобальні порушення скоротливості стінок, систолічної або діастолічної функції з дилатацією шлуночків або без неї.

4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця:

– набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату характерне для міокардиту.

Для встановлення діагнозу клінічно підозрюваного міокардиту необхідна наявність як мінімум одного клінічного вияву і одного діагностичного критерію з різних категорій за відсутності гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин ($\geq 50\%$) та іншої кардіальної патології, яка могла б призвести до наявності цієї клінічної симптоматики та/або діагностичних критеріїв. Вірогідність клінічно підозрюваного міокардиту тим більша, чим більше клінічних виявів і діагностичних критеріїв є в наявності. У безсимптомних хворих необхідна наявність ≥ 2 діагностичних критеріїв.

Електрокардіографія і холтерівське моніторування електрокардіограми в діагностиці міокардиту

Електрокардіографія і ХМ ЕКГ є високоінформативними методами для виявлення, прогнозування і динамічного спостереження найчастіших ускладнень міокардиту – порушень ритму і провідності. Зміни на ЕКГ при міокардиті не мають високої специфічності, однак принциповою є їх поява і прогресування. Можуть спостерігатися різноманітні порушення ритму від поодиноких надшлуночкових екстрасистол до тяжких загрозливих для життя аритмій – стійкої шлуночкової тахікардії та фібриляції шлуночків (рис. 1, 2) [7, 12, 16, 26]. Характерними є порушення синоатріальної й атріовентрикулярної провідності різних градацій, блокади ніжок пучка Гіса [2, 22]. Нерідко виявляються депресія або елевація сегмента ST, в деяких випадках з'являється патологічний зубець Q [26, 37].

Загальновідомо, що низька фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та високий функціональний клас СН за NYHA є високоінформативними предикторами щодо високого ризику розвитку раптової кардіальної смерті, однак якщо йдеться про прогнозування й оцінку ризику розвитку загрозливих для життя порушень ритму і провідності, ці маркери є неспецифічними [54, 61]. У цьому аспекті нещодавно було запропоновано новий підхід до прогнозування загрозливих для життя порушень ритму у хворих з міокарди-

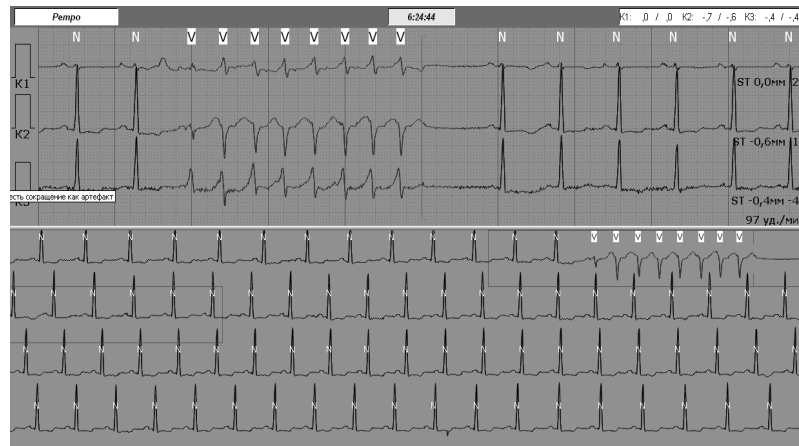


Рис. 1. Холтерівське монітування електрокардіограми у хворі віком 36 років з гострим міокардитом, нестійка шлуночкова тахікардія (власні дані).

том з дилатацією порожнини і порушенням систолічної функції ЛШ, що ґрунтується на вивченні електрокардіографічних параметрів при проведенні ХМЕКГ [16, 17, 18]. У дослідження було залучено 179 хворих із середньою ФВ ЛШ (34 ± 10) %, які спостерігалися в середньому 39 міс, і за цей час було зареєстровано 9 кардіальних смертей аритмічного генезу. Основним фактором ризику раптової кардіальної смерті в досліджуваній популяції хворих стала наявність епізодів нестійкої шлуночкової тахікардії (НШТ) при ХМ ЕКГ, яку виявляли більше ніж у 30 % пацієнтів. В іншому дослідженні за участю 355 хворих з дифузним міокардитом також було показано, що наявність НШТ асоціюється зі зниженням показників виживання хворих із систолічною дисфункцією ЛШ [55]. Ще одним підтвердженням суттєвої ролі наявності епізодів НШТ при ХМ ЕКГ є результати аналізу, в якому було доведено безпосередній вплив частих епізодів НШТ (≥ 3 на добу) на загальний показник смертності та на

розвиток загрозливих для життя порушень ритму у хворих зі зниженою ФВ ЛШ [56]. Слід зауважити, що в усіх представлених вище дослідженнях значуща роль наявності епізодів НШТ на показники виживання і розвиток тяжких порушень ритму доведена тільки для хворих із систолічною дисфункцією серця.

Нещодавно опубліковано результати метааналізу 45 досліджень, присвячених пошуку предикторів раптової кардіальної смерті у хворих з дилатацією ЛШ неішемічного генезу [42]. Серед основних прогностичних маркерів раптової кардіальної смерті (поряд із класичними предикторами, такими як ФВ ЛШ, кінцеводіастолічний діаметр ЛШ, ширина комплексу QRS) авторами вказано і наявність епізодів НШТ, причому її висока значущість доведена за результатами метааналізу 18 досліджень. Серед інших електрокардіографічних параметрів прогностичну цінність як фактора ризику раптової кардіальної смерті доведено для наявності патологічних змін зубця Т.

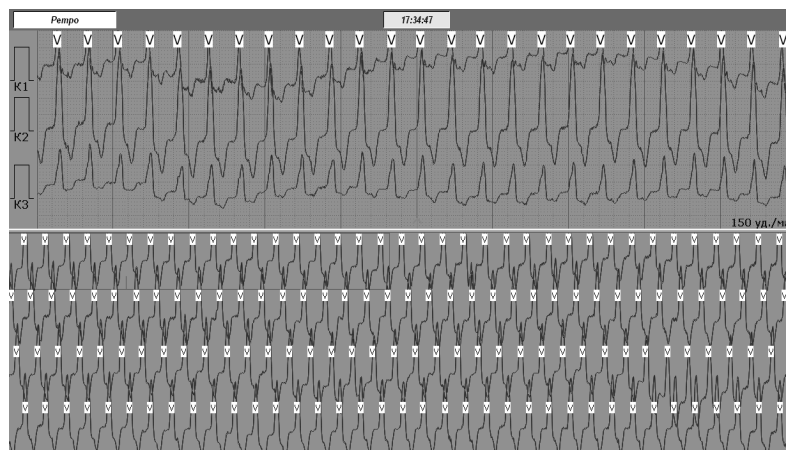


Рис. 2. Холтерівське монітування електрокардіограми у хворого віком 33 роки з гострим міокардитом, стійка шлуночкова тахікардія (власні дані).

Останніми роками з'явилися результати досліджень, присвячених вивченню наявності й персистенції порушень ритму і провідності, показників варіабельності серцевого ритму при ХМ ЕКГ у комплексі з даними МРТ серця для діагностики й прогнозування перебігу міокардиту. В одному з таких досліджень за участю 35 молодих спортсменів, які перехворіли на міокардит, під час 3-річного спостереження було показано, що наявність відстроченого контрастування на МРТ серця (фібротичних/рубцевих змін) асоціюється з тривалою персистенцією злоякісних шлуночкових порушень ритму, кардіогенним шоком аритмічного походження та раптовою кардіальною смертю [16]. В іншому подібному дослідженні при довготривалому спостереженні було також показано, що фібротичні зміни міокарда стали на заваді продовження тренувань професійних спортсменів унаслідок наявності шлуночкових порушень ритму [52]. Слід наголосити, що в обох цих дослідженнях було доведено зв'язок фізичних навантажень зі збільшенням кількості та тяжкості шлуночкових порушень ритму.

Двомірна ехокардіографія та спекл-трекінг ехокардіографія в діагностиці міокардиту

Одним із обов'язкових методів візуалізації серця при міокардиті є двомірна ехокардіографія (ЕхоКГ), результати якої з урахуванням клінічної симптоматики, даних анамнезу і появи патологічних змін на ЕКГ допомагають запідозрити міокардит. При міокардиті можуть виявлятися глобальні або регіональні порушення скоротливої функції

міокарда ЛШ, систолічна та/або діастолічна дисфункція шлуночків, тромби в порожнинах передсердь і шлуночків [2, 23, 33, 40, 53]. Тим не менше, двомірна ЕхоКГ є лише методом вибору для оцінки ремоделювання й змін систолічної функції ЛШ у хворого з міокардитом при динамічному спостереженні.

На цей час у клінічну практику впроваджено новітню методику ультразвукової діагностики – спекл-трекінг ехокардіографію (СТ-ЕхоКГ), перші публікації про експериментальні застосування якої вийшли у 2004 р. [2, 27, 35]. Протягом останнього десятиліття у вітчизняній і зарубіжній літературі з'являється все більше даних про застосування для діагностики міокардиту СТ-ЕхоКГ, яка заснована на оцінці деформації і швидкості деформації міокарда в поздовжньому, радіальному й циркулярному напрямках (рис. 3–4) [27, 36, 40].

Високоінформативним є одночасне застосування СТ-ЕхоКГ та МРТ серця, оскільки обидві методики доповнюють одна одну в тому аспекті, що за допомогою МРТ серця виявляють запальні зміни в міокарді, а за допомогою СТ-ЕхоКГ можна оцінити тяжкість порушення скоротливої здатності тих сегментів серця, в яких власне виявлено ці запальні зміни [23, 36]. Так, в одному з недавніх досліджень було показано, що в тих сегментах ЛШ, де виявлялося відстрочене субепікардіальне накопичення контрастного препарату, реєстрували статистично значуще зниження показників циркулярної деформації міокарда [36]. Чутливість СТ-ЕхоКГ за результатами цього дослідження становила 87 %, специфічність – 71 %, що доводить високу інформативність методу для характеристики порушення скоротливої здат-

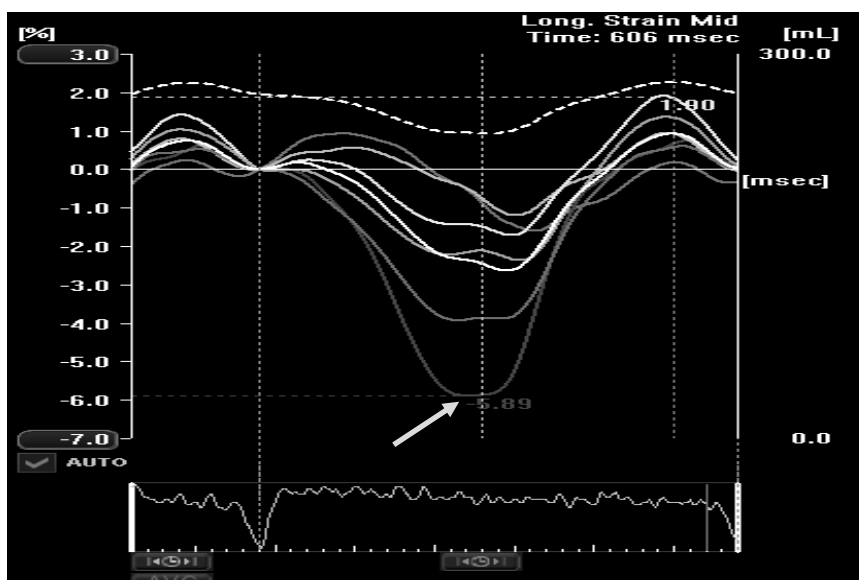


Рис. 3. Результати спекл-трекінг ехокардіографії у хворого з міокардитом (власні дані). Відзначено зниження поздовжньої глобальної деформації міокарда у хворого з гострим міокардитом (стрілка).

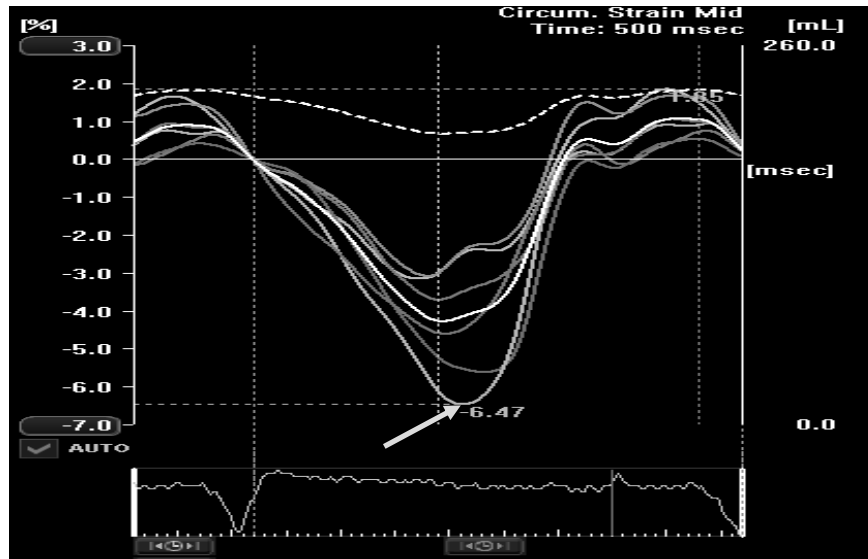


Рис. 4. Результати спекл-трекінг ехокардіографії у хворого з міокардитом, власні дані. Зниження циркулярної глобальної деформації міокарда у хворого з гострим міокардитом (стрілка).

ності міокарда в локальних вогнищах запалення при міокардиті. В одному з досліджень, проведеному за участю 26 пацієнтів чоловічої статі було показано, що при міокардиті в уражених сегментах міокарда виявляється значне зменшення поздовжньої глобальної деформації міокардіальних волокон у субепікардіальній зоні [27]. Усім пацієнтам поряд із СТ-ЕхоКГ виконували МРТ серця з оцінкою відстрочених T1-зважених зображень, причому результати обох методик були повністю зіставними: в ділянках серцевого м'яза, де виявлялося порушення поздовжньої деформації міокарда реєстрували відстрочене накопичення гадолінію.

У 2013 р. отримано результати досліджень прогностичної цінності СТ-ЕхоКГ з вимірюванням глобальної поздовжньої і циркулярної деформації міокарда та їх швидкостей у пацієнтів з міокардитом [45]. В одному із них на основі вивчення показників глобальної поздовжньої і циркулярної деформації міокарда у 45 пацієнтів з гострим дифузним міокардитом було встановлено, що запальне ураження міокарда характеризується зниженням глобальної систолічної деформації і її швидкості в поздовжньому напрямку, зниження показників циркулярної глобальної деформації було також характерним, але виявлялося з меншою частотою.

Магнітно-резонансна томографія серця у хворих з міокардитом

МРТ серця з введенням контрастної речовини – один з найбільш інформативних і безпечних методів виявлення ознак ураження міокарда при

некоронарних захворюваннях серця [2, 31, 34, 43]. МРТ дозволяє візуалізувати анатомію, вивчити структуру і провести характеристику тканини серця, діагностувати структурні зміни клапанів серця, визначити функціональні особливості передсердь і шлуночків. Застосування МРТ серця для оцінки патологічних змін міокарда почалося з 1990-х. Так, у 1991 р. M.G. Gagliardi та співавтори успішно використали метод для діагностики міокардиту в дітей [21, 31]. Перші клінічні дослідження, які довели високу інформативність МРТ для виявлення запального ураження серцевого м'яза, були проведені у 1998 р. [13, 21, 51]. В останнє десятиліття з метою діагностики некротичних і фібротичних змін міокарда будь-якого генезу почалося активне застосування відстроченого T1-зваженого режиму МРТ з використанням гадолінію як контрастного препарату [31, 39, 44].

Діагностика міокардиту за допомогою МРТ ґрунтується на комплексному аналізі трьох різних типів зображень: ранніх T1-зважених зображень, отриманих через 1 хв після введення контрастного препарату, відстрочених T1-зважених зображень, які отримують через 10–15 хв після введення контрасту, а також T2-зважених зображень [2, 24, 31]. Добре відомо, що для запального пошкодження тканини міокарда характерні такі патологічні зміни: внутрішньоклітинний і інтерстиційний набряк, підвищення проникності капілярів, гіперемія і, в більш тяжких випадках, некроз клітин з наступним формуванням реактивного фіброзу. Відразу після введення контрастного препарату оцінюється інтенсивність сигналу від міокарда на ранніх T1-зважених зображеннях: вважається, що

співвідношення інтенсивності сигналу від міокарда до інтенсивності сигналу від скелетних м'язів $\geq 2,0$ є свідченням гіперемії і набряку досліджуваної ділянки серцевого м'яза і характерно для міокардиту.

Свідченням високої діагностичної точності МРТ серця у хворих з міокардитом є зіставність її результатів з даними ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ). Також слід відзначити, що застосування МРТ дозволяє виявити зони запального ураження міокарда, які в першу чергу підлягають біопсії. Одним із перших показових досліджень щодо діагностичної цінності різних режимів МРТ і зіставності її результатів з даними, отриманими при ЕМБ, є дослідження M. Gutberlet та співавторів [31]. У дослідження залучили 83 пацієнтів із хронічним міокардитом, яким проводили МРТ серця в трьох режимах: T2-зваженому, T1-зваженому і відстроченому T1-зваженому режимі, а також ЕМБ з імуногістохімічним аналізом біоптату і полімеразною ланцюговою реакцією. У результаті було доведено високу чутливість, специфічність і діагностичну точність МРТ для виявлення запальних і фібротичних змін міокарда. У висновку автори відзначають, що T1- і T2-зважений режим МРТ мають високу діагностичну цінність для неінвазивної верифікації запальних змін серцевого м'яза, проте отримані з їх допомогою дані не дозволяють опосередковано судити про персистенцію вірусу в міокарді.

У 2012 р. опубліковано результати порівняльного дослідження діагностичної цінності комплексного застосування всіх трьох режимів МРТ при гострому і хронічному міокардиті за участю 132 пацієнтів [44]. Найвищу діагностичну цінність МРТ-дослідження мало у хворих з гострим міокардитом, у той час як при хронічному міокардиті чутливість методу була суттєво нижчою. Отримані результати, на думку авторів, свідчать про необхід-

ність якомога ранішого проведення МРТ у пацієнтів з підозрою на міокардит.

У 2009 р. Міжнародною робочою групою експертів з МРТ-діагностики міокардиту були опубліковані діагностичні критерії міокардиту, так звані критерії Lake Louise [21]. Слід зауважити, що при вирішенні питання про проведення МРТ-дослідження у хворих з підозрою на міокардит група експертів акцентує увагу на обов'язковій наявності клінічної симптоматики та оцінці ймовірності впливу результатів дослідження на тактику подальшого ведення пацієнта. Основними показаннями є об'єктивні ознаки ураження серця, що виникли de novo після перенесеної вірусної інфекції й супроводжуються клінічними виявами. Проведення МРТ серця також рекомендується пацієнтам з загруднинним болем, підвищенням рівнів тропонінів і відсутністю гемодинамічно значущих стенозів коронарних судин при коронарографії – у таких хворих МРТ-ознаки запалення міокарда виявляються приблизно в 30 % випадків. Критерії Lake Louise передбачають: 1) локальне або дифузне посилення інтенсивності T2-сигналу; 2) збільшення відношення інтенсивності раннього T1-сигналу від міокарда до сигналу від скелетних м'язів; 3) візуалізацію як мінімум однієї зони з підвищеним накопиченням гадолінію на відстрочених T1-зважених зображеннях, що може свідчити про наявність некротичних або фібротичних змін міокарда [123]. При одночасному використанні T1-раннього, T1-відстроченого та T2-режиму діагностична точність МРТ щодо наявності міокардиту становить 78 %, а специфічність доходить до 100 % [31]. Слід наголосити, що для підтвердження діагнозу необхідна одночасна наявність не менше двох вищевказаних критеріїв на тлі відповідної клінічної симптоматики. Необхідно також додати, що наявність дисфункції ЛШ та перикардального випоту є додатковими ознаками, які

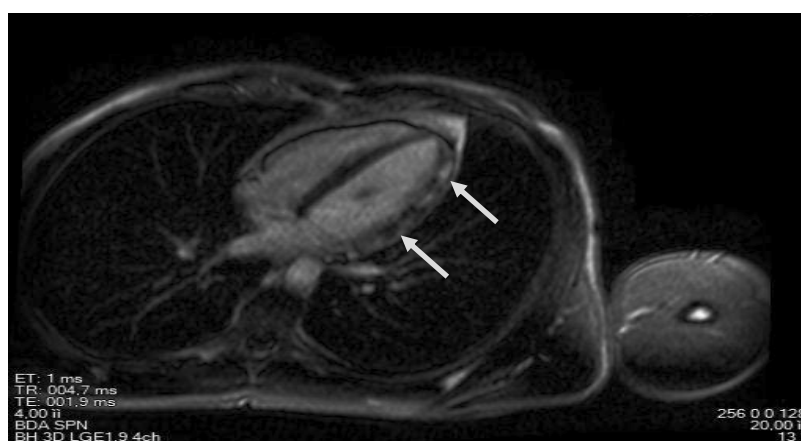


Рис. 5. МРТ-зображення серця у хворого з міокардитом (власні дані). Візуалізується субепікардіальне та трансмуральне відстрочене накопичення контрасту в бічній і верхівковій ділянці лівого шлуночка (стрілки).

свідчать на користь міокардиту. В разі наявності одного критерію і клінічних симптомів міокардиту робоча група рекомендує повторне проведення МРТ у строки між 1-м і 2-м тижнем після ініціального дослідження.

Слід відзначити, що високу прогностичну цінність має виявлення пізнього контрастування (фібротичних змін міокарда) на T1-зважених відстрочених зображеннях (рис. 5). На сьогодні отримано докази, що у хворих з міокардитом наявність субепікардіальних та інтрамуральних фібротичних змін міокарда є незалежним предиктором раптової кардіальної смерті, госпіталізації від серцево-судинних ускладнень, і, як вже згадувалося, загрозливих для життя шлуночкових порушень ритму [25, 39]. В інших дослідженнях за участю хворих з міокардитом також було показано, що наявність фібротичних змін міокарда асоціюється зі збільшенням ризику смерті від серцево-судинних причин, ургентної госпіталізації та трансплантації серця [9, 15, 24].

У 2017 р. було опубліковано результати тривалого масштабного дослідження, в якому вивчали вплив наявності відстроченого контрастування на розвиток тяжких серцево-судинних подій на основі динамічного спостереження 670 хворих із клінічно підозрюваним міокардитом протягом майже 5 років [15]. Як тяжкі серцево-судинні події враховували: смерть від усіх причин, декомпенсацію СН, яка потребувала госпіталізації, трансплантацію серця, документовані пароксизми стійкої шлуночкової тахікардії та рецидив міокардиту. За період спостереження серцево-судинні події виникли у 98 хворих, причому у хворих з наявністю відстроченого контрастування (фібротичних змін міокарда) частота кардіальних ускладнень була вдвічі вищою. Авторами також було проаналізовано вплив локалізації відстроченого накопичення контрасту на розвиток серцево-судинних подій і встановлено, що найбільший вплив мала присутність відстроченого накопичення гадолінію в міжшлуночковій перегородці та передній стінці ЛШ. Таким чином, на сьогодні прогностична цінність виявлення відстроченого контрастування у хворих з міокардитом щодо розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень вважається доведеною.

Особливо високу інформативність щодо виявлення запальних змін міокарда мають новітні методики МРТ-діагностики – T1- і T2-картування, яке деякі автори називають «неінвазивною ендоміокардіальною біопсією» [14, 19, 29]. Сьогодні в зарубіжній літературі з'являється все більше публікацій, присвячених вивченню кількісних МРТ-показників, основним з яких є фракція екстрацелюлярного об'єму (ФЕО), що підра-

ховується при проведенні T1-картування і дозволяє кількісно оцінити вираженість фібротичних змін [49, 57, 58]. Величина ФЕО має високу прогностичну цінність щодо довготривалого збереження систолічної дисфункції ЛШ та прогресування СН у хворих на міокардит [58]. Запальні зміни міокарда, такі як набряк, гіперемія і некроз, також можуть бути оцінені за допомогою T1-картування із використанням контрасту [50]. Особливо високу цінність T1- та T2-картування мають для диференційної діагностики міокардиту з кардіоміопатіями, амілоїдозом серця та іншими хворобами накопичення.

Суттєвою перевагою T1- та T2-картування порівняно зі стандартною оцінкою МР-зображень за критеріями Lake Louise є наявність кількісних параметрів: окрім уже згаданої величини ФЕО, це власний час релаксації в режимі T1, відносна інтенсивність короткого τ -сигналу, коефіцієнт раннього посилення з гадолінієм. В одному з порівняльних досліджень інформативності різних режимів МРТ щодо виявлення запальних змін міокарда було показано, що у хворих з гострим міокардитом значно збільшується власний час релаксації в режимі T1 порівняно зі здоровими особами, що дозволило дослідникам встановити діагностичну точність виявлення запальних змін міокарда на рівні 91 % [14]. Для порівняння, при оцінюванні стандартних трьох режимів МРТ за критеріями Lake Louise у цих же хворих діагностична точність методу становила 80 %.

Результати одного з порівняльних досліджень діагностичної точності критеріїв Lake Louise та T1- і T2-картування за участю 129 хворих з гострим і хронічним міокардитом, що мало назву MyoRacer Trial, були оприлюднені у 2016 р. [25]. Досить високу діагностичну точність у хворих з гострим міокардитом продемонстрували всі досліджувані методики МРТ-діагностики, однак у хворих із хронічним міокардитом інформативність T2-картування виявилася суттєво вищою порівняно із критеріями Lake Louise. В одному із субаналізів дослідження MyoRacer за участю 39 хворих з інфарктоподібним перебігом міокардиту було показано, що T2-картування є більш інформативним для виявлення запальних змін міокарда у таких хворих порівняно зі стандартною оцінкою МР-зображень за критеріями Lake Louise [25]. Також слід відзначити, що за результатами метааналізу 22 досліджень, відібраних з наукометричних баз MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Scopus та Web of Science за багатьма критеріями (актуальність, достовірність результатів, обсяг вибірки, дизайн дослідження тощо), T1-картування продемонструвало найвищу діагностичну точність щодо виявлення запальних змін міокарда [15].

З огляду на високу діагностичну точність T1- і T2-картування, наприкінці 2018 р. було оновлено критерії Lake Louise, що наразі враховують регіональне або глобальне збільшення часу T2-релаксації, посилення інтенсивності сигналу на T2-зображеннях, підвищення інтенсивності T1-сигналу, підрахунок фракції позаклітинного об'єму для кількісної оцінки фіброзу та наявності відстроченого контрастування [20].

Отже, МРТ серця на сьогодні є одним із основних методів діагностики міокардиту, що широко застосовується в клінічній практиці в розвинених країнах світу і останніми роками все більш активно почав використовуватися в Україні. При цьому стандартна методика оцінки МР-зображень за критеріями Lake Louise є також достатньо інформативною для встановлення діагнозу.

Сцинтиграфія міокарда та комп'ютерна томографія

Радіоізотопні методи дослідження, такі як сцинтиграфія міокарда з галієм-67 (Ga^{67}) і технецієм-99m (Tc^{99m}), мають низьку чутливість – близько 40 % [13]. Вищою чутливістю (до 83 %) при відносно низькій специфічності (53 %) володіє однофотонна емісійна комп'ютерна томографія з антиміозиноними антитілами, міченими індієм-111 (In^{111}), проте з появою МРТ серця цей метод у клінічній практиці широко не застосовується [13, 26]. Однак нині використання цих методів у рутинній клінічній практиці значною мірою обмежене внаслідок шкідливого впливу радіофармпрепаратів на організм, високої вартості цих досліджень та меншою порівняно з МРТ діагностичною цінністю.

Діагностична цінність комп'ютерної томографії, зокрема позитронної емісійної томографії (ПЕТ), для виявлення запальних і фібротичних змін у міокарді наразі активно вивчається. Метод заснований на введенні глюкози, міченої радіофармпрепаратом (як правило флуорином-18), і її накопиченням в органах і тканинах з підвищеною метаболічною активністю, яка може бути пов'язана із запаленням або інтоксикацією [15, 56]. ПЕТ володіє високою діагностичною точністю для виявлення токсичного міокардиту, обумовленого впливом адриаміцину, паклітакселю, променеви́м навантаженням, біологічною терапією [29]. За даними кількох останніх досліджень, чутливість і специфічність ПЕТ для виявлення запальних змін міокарда у хворих з міокардитом не поступаються таким при МРТ серця [15, 49].

Ендомиокардіальна біопсія в діагностиці міокардиту

На сьогодні ЕМБ, попри стрімкий розвиток сучасних неінвазивних методів діагностики запального ураження серцевого м'яза, залишається золотим стандартом для верифікації діагнозу міокардиту. Першими гістологічними критеріями міокардиту були розроблені в 1984 р. так звані Даллаські критерії, засновані на оцінюванні ендомиокардіального біоптату за допомогою світлової мікроскопії [2, 30, 32]. Наступним етапом у розвитку гістологічної діагностики міокардиту стало затвердження Марбурзьких критеріїв, за якими обов'язковою умовою оцінки біоптату є додаткове імуногістохімічне дослідження й оцінка кількості інфільтрувальних клітин на 1 мм^2 біоптату [2, 10]. У 1998 р. Всесвітньою кардіологічною федерацією було прийнято консенсус для визначення міокардиту за допомогою ЕМБ, згідно з яким при первинній ЕМБ розрізняють гострий (активний) міокардит, хронічний міокардит, відсутність міокардиту [2, 59]. При повторних ЕМБ може визначитися персистентний міокардит, міокардит, що розрішується, і розрішений міокардит. Необхідно наголосити, що на сучасному етапі оцінка біоптату серцевого м'яза повинна мати три складові: дослідження за допомогою світлової мікроскопії, імуногістохімічне дослідження зі встановленням кластерної приналежності інфільтруючих клітин та полімеразну ланцюгову реакцію для виявлення конкретного вірусного генома [6, 10, 47, 59].

Тим не менше, ЕМБ як діагностичний метод має деякі недоліки, до яких належать інвазивність, висока вартість дослідження, висока частота взяття неінформативних зразків, необхідність забору біоптатів як мінімум з 5 різних сегментів серця і, найголовніше, проведення ЕМБ потребує наявності команди висококваліфікованих експертів – імуногістологів, патоморфологів, спеціалістів з генетичних досліджень, що не завжди доступно в реальній клінічній практиці. Слід також відзначити, що проведення ЕМБ нерідко асоціюється з розвитком різноманітних ускладнень – тромбоемболій, перфорації серця, інфекційного ендокардиту тощо [6, 46, 59].

Місце лабораторних методів у діагностиці міокардиту

Необхідно відразу наголосити, що наявність відхилень лабораторних показників повинна аналізуватися в комплексі з клінічними симптомами та даними інструментальних методів досліджень, також принципово важливим є зв'язок їх появи з

появою об'єктивних ознак ураження серцевого м'яза запального характеру [1, 2, 11].

Уже досить давно доведено, що серологічні аналізи на вміст антитіл до вірусів, що можуть бути вірогідною причиною міокардиту, є неінформативними і їх не слід застосовувати в клінічній практиці, оскільки їх зіставність з результатами полімеразної ланцюгової реакції при дослідженні ендоміокардіальних біоптатів не перевищує 20 % [10, 41].

Аналізи крові на вміст маркерів лізису кардіоміоцитів, таких як тропоніни I та T, МВ-фракція креатинфософокінази, що можуть вказати на ушкодження серцевого м'яза, так само і підвищення вмісту передсердного натрійуретичного пептиду (BNP) та його попередника (NT-proBNP), є неспецифічними для міокардиту [13, 38]. Однак ці дослідження можуть використовуватися у клінічній практиці у хворих на міокардит для моніторингу ушкодження кардіоміоцитів і персистенції СН.

Серед показників імунного статусу для міокардиту, так само як і для інших запальних захворювань, характерним є підвищення вмісту: показників клітинної ланки імунітету (CD8, CD16, CD19, CD45, CD68-лімфоцитів), зміни фагоцитарної активності нейтрофілів і моноцитів, збільшення титрів антитіл класів M та G, а також вмісту циркулюючих імунних комплексів, збільшення вмісту цитокінів у сироватці крові та в супернатантах мононуклеарних клітин – інтерлейкіну (ІЛ)-1 β , фактора некрозу пухлин α , інтерферону- γ , ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІЛ-17A, ІЛ-23 [1, 4, 8, 28, 47]. Однак

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Гавриленко Т.І., Чернюк С.В., Підгайна О.А. та ін. 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. та ін. Міокардит: сучасний стан проблеми і пошук нових підходів до діагностики // Укр. кардіол. журн.– 2016.– № 6.– С. 15–24.
3. 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.
4. 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.
5. Рябенко Д.В. Современное состояние проблемы миокардитов // Серцева недостатність та коморбідні стани.– 2018.– № 1.– С. 36–42.
6. Ammirati E., Veronese G., Bottiroli M. et al. Update on acute myocarditis // Trends in Cardiovascular Medicine.– 2020. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
7. Arnold J.R., McCann G.P. Cardiovascular Magnetic Resonance: Applications and Practical Considerations for the General Cardiologist // Heart.– 2020.– Vol. 106 (3).– P. 174–181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856.
8. 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.
9. Bettencourt N. Cardiac magnetic resonance in myocarditis – do we need more tools? // Rev. Port Cardiol.– 2019.– Vol. 38 (11).– P. 777–778. doi: 10.1016/j.repc.2020.01.002.
10. 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.
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., 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.
 13. 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/ehf210.
 14. Cecco C.N.D., Monti C.B. Use of Early T1 Mapping for MRI in Acute Myocarditis // *Radiology.*– 2020.– Vol. 295 (2).– P. 326–327. doi: 10.1148/radiol.2020200171.
 15. Chen W., Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2019.– Vol. 21 (8).– P. 76. doi: 10.1007/s11886-019-1158-0.
 16. Ebert M., Richter S., Dinov B. et al. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy // *Heart Rhythm.*– 2019.– Vol. 16 (4).– P. 624–631. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.028.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Ferreira V.M., Piechnik S.K., Dall'Armellina E. et al. T1 Mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: Comparison to T2-Weighted and late gadolinium enhanced imaging // *JACC: Cardiovascular Imaging.*– 2013.– Vol. 6 (10).– P. 1048–1058. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008.
 20. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations. // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72 (24).– P. 3158–3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072
 21. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
 22. 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.
 23. Goitein O., Matetzky S., Beinart R. et al. Acute myocarditis noninvasive evaluation with cardiac MRI and transthoracic echocardiography // *Am. J. Roentgenol.*– 2009.– Vol. 192.– P. 254–258. doi: 10.2214/AJR.08.1281.
 24. Gonzalez J. A., Kramer C.M. Role of imaging techniques for diagnosis, prognosis and management of heart failure patients: cardiac magnetic resonance // *Curr. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 12 (4).– P. 276–283. doi: 10.1007/s11897-015-0261-9.
 25. Gräni C., Eichhorn C., Bière L. et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2017.– Vol. 70 (16).– P. 1964–1976. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.050.
 26. Guglin M., Nallamshetty L. Myocarditis: diagnosis and treatment // *Curr. Treat Options Cardiovasc. Med.*– 2012.– Vol. 14 (6).– P. 637–651. doi: 10.1007/s11936-012-0204-7.
 27. He J., Yang L. Value of three-dimensional speckle-tracking imaging in detecting left ventricular systolic function in patients with dilated cardiomyopathy // *Echocardiography.*– 2019.– Vol. 36 (8).– P. 1492–1495. doi: 10.1111/echo.14427.
 28. Heidecker B., Kittleson M.M., Kasper K.E. et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis // *Circulation.*– 2011.– Vol. 123 (11).– P. 1174–1184. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.002857.
 29. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper T.L. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68 (21).– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
 30. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22 (4).– P. 408–426. doi: 10.2174/1381612822666151222160500.
 31. Hundley G.W., Bluemke A.D., Finn P.J. et al. ACCF/ACR/AHA/ NACCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // *Circulation.*– 2010.– Vol. 122 (23).– P. 2614–2662. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.
 32. 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.
 33. Japp G.A., Gulati A., Cook A.S. et al. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 67 (25).– P. 2996–3010. doi: 10.1016/j.jacc.2016.03.590
 34. Kadkhodayan A., Chareonthaitawee P., Raman V.S., Cooper T.L. Imaging of inflammation in unexplained cardiomyopathy // *JACC: Cardiovascular Imaging.*– 2016.– Vol. 9 (5).– P. 603–617. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.01.010.
 35. Kasner M., Sinning D., Escher F. et al. The utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven by endomyocardial biopsy // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 168 (3).– P. 3023–3024. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.016.
 36. Kim M.J., Hong G.R., Ha J.W., Shim C.Y. Acute Localized Myocarditis: Role of Speckle Tracking Echocardiography // *Korean Circ. J.*– 2020.– Vol. 50 (7).– P. 638–640. doi: 10.4070/kcj.2019.0378.
 37. 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.
 38. Krejci J., Mlejnek D., Sochorova D., Nemeš P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on pathophysiology, diagnosis and treatment // *BioMed Research International.*– 2016.– P. 1–11. doi: 10.1155/2016/4087632.
 39. Kuruvilla S., Adenaw N., Katwal A.B. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 250–258. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.

40. Lang M.R., Badano P.L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 16 (3).– P. 233–271. doi: doi.org/10.1093/ehjci/jev014.
41. 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.
42. Lu M., Samblanet K., Roberts C. Myocarditis: a heart on fire // *Curr. Sports Med. Rep.*– 2020.– Vol. 19 (3).– P. 110–112. doi: 10.1249/JSR.0000000000000698.
43. Luetkens A.J., Doerner J., Thomas K.D. et al. Acute Myocarditis: Multiparametric Cardiac MR Imaging // *Radiology.*– 2014.– Vol. 273 (2).– P. 383–392. doi: 10.1148/radiol.14132540.
44. Lurz P., Eitel I., Adam J. et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis // *JACC Cardiovasc Imaging.*– 2012.– Vol. 5 (5).– P. 513–524. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022.
45. 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.
46. 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.
47. Marchant J.D., Boyd H.J., Lin C.D. et al. Inflammation in Myocardial Disease // *Circ. Res.*– 2012.– Vol. 110 (1).– P. 126–144. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.243170.
48. Mewton N., Dernas A., Bresson D. et al. Myocardial biomarkers and delayed enhanced cardiac magnetic resonance relationship in clinically suspected myocarditis and insight on clinical outcome // *J. Cardiovasc. Med.*– 2015.– Vol. 16 (10).– P. 696–703. doi: 10.2459/JCM.0000000000000024.
49. Nensa F., Kloth J., Tezga E. et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI // *J. Nucl. Cardiol.*– 2016.– Vol. 25.– P. 616–624. doi: 10.1007/s12350-016-0616-y.
50. Palmisano A., Benedetti G., Faletti R. et al. Early T1 myocardial MRI mapping: value in detecting myocardial hyperemia in acute myocarditis // *Radiology.*– 2020.– Vol. 295 (2).– P. 316–325. doi: 10.1148/radiol.2020191623.
51. 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.
52. Sachedeva S., Song X., Dham N. et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2015.– Vol. 115 (4).– P. 499–504. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.11.029.
53. 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.
54. 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/ehf.1461.
55. 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.
56. 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.
57. Taylor A.J., Salerno M., Dharmakumar R., Jerosch-Herold M. T1 mapping: basic techniques and clinical application // *JACC: Cardiovascular Imaging.*– 2016.– Vol. 9 (1).– P. 67–81. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.005.
58. Treibel T.A., Fridman Y., Bering P. et al. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1 // *JACC: Cardiovascular Imaging.*– 2020.– Vol. 13 (1).– P. 44–54. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.017.
59. 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.
60. 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.
61. Yusuf S.W., Durand J.B., Banchs J. Endocarditis and Myocarditis: A Brief Review // *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*– 2012.– Vol. 10 (9).– P. 1153–1164. doi: 10.1586/erc.12.107.
62. Zhao L., Fu Z. Roles of host immunity in viral myocarditis and dilated Cardiomyopathy // *J. Immunol. Res.*– 2018.– Vol. 2018.– P. 5301548. doi: 10.1155/2018/5301548.

Диагностика миокардита как одна из актуальных проблем кардиологии

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

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

Диагностика и прогнозирование течения миокардита по сей день остаются одними из самых актуальных, сложных и недостаточно решенных проблем в современной кардиологии, что связано как с большим полиморфизмом клинических проявлений этого заболевания, так и с отсутствием абсолютно специфических симптомов и диагностических критериев. В большинстве случаев, появление сердечной недостаточности, болевого синдрома, нарушений сердечного ритма и проводимости или других клинических проявлений наблюдается на 2-й неделе от начала инфек-

ционного заболевания, однако воспалительное поражение сердца может и не иметь четкой связи с перенесенной инфекцией. Среди основных методов, применяемых для диагностики миокардита в клинической практике, следует выделить электрокардиографию, холтеровское мониторирование ЭКГ, эхокардиографию (ЭхоКГ) и спекл-трекинг ЭхоКГ, визуализацию сердечной мышцы с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) и эндомикардиальную биопсию. Электрокардиография и холтеровское мониторирование ЭКГ являются высокоинформативными методами для выявления, прогнозирования и динамического наблюдения частых осложнений миокардита – нарушений ритма и проводимости. Обязательной методикой для оценки сократительной способности миокарда является двухмерная ЭхоКГ. Она позволяет оценить размеры камер сердца, систолическую и диастолическую функцию, глобальную и регионарную сократимость, наличие тромбообразования в полостях, перикардиальный выпот. За последние годы появляется все больше данных о применении для диагностики миокардита спекл-трекинг ЭхоКГ, основанной на оценке деформации и скорости деформации миокарда в продольном, радиальном и циркулярном направлениях. МРТ сердца с введением контраста является неинвазивным и одним из самых информативных методов выявления признаков поражения миокарда. МРТ позволяет визуализировать анатомию, изучить структуру и провести характеристику ткани сердца, определить функциональные особенности предсердий и желудочков. Тем не менее, золотым стандартом для верификации диагноза миокардит по сей день остается эндомикардиальная биопсия. Лабораторные методы диагностики являются дополнительными исследованиями, в комплексе с инструментальными методами они позволяют оценить изменения активности воспалительного процесса в миокарде при длительном наблюдении.

Ключевые слова: миокардит, клиническое течение, прогнозирование, диагностика.

Diagnosis of myocarditis as one of the actual problems in cardiology

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

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

Nowadays the diagnosis and prognosis of myocarditis is one of the most pressing, complex and incompletely solved problems in modern cardiology, that exist due to the large polymorphism of clinical manifestations of this disease and because of the lack of specific symptoms and diagnostic criteria. In most cases, the occurrence of heart failure, pain, heart rhythm and conduction disorders or other clinical manifestations are observed on the 2nd week after the onset of infectious disease, but inflammatory heart disease may not have a clear connection with the infection. Among the main methods used to diagnose myocarditis in clinical practice are electrocardiography (ECG), Holter monitoring (HM) ECG, echocardiography (echocardiography) and speckle-tracking (ST) echocardiography, cardiac magnetic resonance (CMR) imaging and endomyocardial biopsy. ECG and HMECG are highly informative methods for detection, prediction and dynamic monitoring of frequent complications of myocarditis – arrhythmias and conduction disorders. Two-dimensional echocardiography is a mandatory technique for assessing myocardial contractility that allows to assess the size of the heart chambers, systolic and diastolic function, global and regional contractility, the presence of thrombosis in the cavities, pericardial effusion and, most importantly. In recent years, there has been increasing data on the use of CT echocardiography for the diagnosis of myocarditis, based on the assessment of myocardial deformation and its rate in the longitudinal, radial and circular directions. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging of the heart is non-invasive and one of the most informative methods for detecting signs of inflammatory myocardial damage. CMR allows to visualize the anatomy, study the structure and characterize the tissue of the heart, determine the functional features of the atria and ventricles. However, the gold standard for verifying the diagnosis of myocarditis to this day remains endomyocardial biopsy. Laboratory methods of diagnosis are additional researches, that in a complex with instrumental methods allow to estimate changes of myocardial inflammatory process at long supervision.

Key words: myocarditis, clinical course, prognosis, diagnosis.

Лікування артеріальної гіпертензії в осіб похилого віку

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена стратегії ведення хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією на підставі рекомендацій Міжнародного товариства з гіпертензії, Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства з гіпертензії, Американського товариства з гіпертензії, Американської колегії терапевтів і Американської академії сімейних лікарів. За результатами епідеміологічних і клінічних досліджень показано вплив підвищеного артеріального тиску на серцево-судинні ускладнення та смертність в популяції осіб віком понад 65 років. Завдяки аналізу рандомізованих контрольованих досліджень представлені переконливі дані стосовно необхідності диференційного контролю артеріального тиску залежно від ступеня артеріальної гіпертензії та чинників серцево-судинного ризику. В порівняльному аспекті подано методологію ініціації антигіпертензивної терапії в осіб різних вікових груп. Відтворено дискусійні питання досягнення цільового рівня артеріального тиску в динаміці медикаментозного лікування гіпотензивної спрямованості у хворих віком 65–79 років та понад 80 років. Розглянуто вимоги індивідуальної лікувальної тактики хворих з артеріальною гіпертензією похилого віку з урахуванням анамнезу, фізичного та психічного стану, клінічних виявів, коморбідного перебігу, наявності ускладнень, ураження органів-мішеней.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, похилий вік, антигіпертензивна терапія, цільові рівні артеріального тиску.

Огляд підготовлено з метою оптимізації стратегії ведення хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією (АГ) на підставі аналітичного опрацювання інформаційних матеріалів, розроблених провідними фахівцями в галузі кардіології та представлених у хронологічній послідовності в рекомендаціях Міжнародного товариства з гіпертензії, Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства з гіпертензії та Американського товариства з гіпертензії, Американської колегії терапевтів та Американської академії сімейних лікарів, а також узагальнення результатів рандомізованих контрольованих досліджень із залученням осіб віком понад 65 років. Актуальність вибраної тематики зумовлена такими чинниками: значна поширеність серцево-судинних захворювань, серед яких одне з провідних місць посідає АГ, збільшення частоти виявлення підвищеного артеріального тиску (АТ) та клінічні наслідки в осіб старших вікових груп,

неоднозначне трактування лікувального менеджменту цієї категорії пацієнтів.

Серцево-судинні захворювання за кількістю хворих посідають одне з провідних місць в усьому світі, призводячи до тяжких ускладнень і передчасної смертності. Згідно з епідеміологічними даними, в Європі серцева патологія щорічно відповідає за половину всіх смертей [20]. Значний внесок у серцево-судинну смертність робить АГ. Так, щорічно реєструється до 10,4 млн смертей, обумовлених наслідками підвищеного АТ [14].

Особливе занепокоєння викликає той факт, що АГ є частою та незмінною ознакою осіб похилого віку. Це спостереження було зроблено ще у Фремінгемському дослідженні і в подальшому знайшло переконливі підтвердження в подальших широкомасштабних контрольованих дослідженнях. Частота АГ прогресивно збільшується з віком і реєструється у 60 % осіб віком понад 60 років [8]. Пояснення цього лежить у площині визнання того

факту, що останніми роками в країнах значно зростає кількість людей похилого та старечого віку. Згідно з прогнозами експертів ВООЗ, у розвинених країнах до 2025 р. буде налічуватися дві третини осіб похилого віку, серед яких переважатимуть жінки [7]. Стрімке зростання частини популяції літніх людей у більшості країн, відповідно до даних ВООЗ, виявиться збільшенням кількості осіб віком понад 80 років.

Старіння є незворотним процесом людського буття і характеризується появою та накопиченням хвороб, серед яких відзначається домінування серцевої патології. У зв'язку з цим вік розглядається як один із чинників серцево-судинного ризику, який, на жаль, не модифікується. Але ми спроможні попередити та відтермінувати ускладнення, які виникають унаслідок АГ на тлі специфічних інволютивних вікових патофізіологічних та гемодинамічних змін.

При розгляді тактики ведення хворих з АГ слід зосередити увагу на визначенні терміну *older* («старий», «пацієнт похилого віку»), що знайшло відображення в рекомендаціях Європейського товариства кардіологів та Європейського товариства з гіпертензії (ESC/ESH) 2018 р. [27]. Підкреслюється, що це поняття комплексне і передбачає як хронологічний (паспортний) вік, так і функціональний (біологічний) вік, показниками якого є стан здоров'я, активність людини. Хронологічний вік може бути сурогатним маркером біологічного віку, не завжди збігається, що потрібно враховувати при призначенні лікування. В англійській медичній літературі трапляються різні терміни, наприклад *elderly* або *older* з різними віковими категоріями – 60, 65, 70, 75, 80 років. У рекомендаціях ESC/ESH 2018 р. проведено уніфікацію цього позначення і пропонуються дві категорії: похилого віку (*older*) визначається як особа віком ≥ 65 років, дуже похилого віку (*very old*) особа віком ≥ 80 років. Загалом пацієнт похилого віку (*older*) – це людина віком принаймні 65 років [27].

З клінічної точки зору необхідно звернути увагу на те, що існують відмінності патогенезу, гемодинаміки, клінічних виявів АГ, фармакодинаміки та фармакокінетики антигіпертензивних препаратів у хворих похилого віку порівняно з особами молодого віку, саме тому для цих пацієнтів потрібен зважений і диференційний підхід до стратегії гіпотензивних заходів.

Актуальність такого напрямку підкреслена в рекомендаціях ESC/ESH 2013 р. і 2018 р., в яких виділені рубрики та підрубрики, присвячені веденню хворих похилого віку з АГ. Нещодавно, у 2020 р., оприлюднені рекомендації Міжнародного товариства фахівців з гіпертензії (International

Society of Hypertension global hypertension practice guidelines, ISH), які також містять пропозиції стосовно хворих з АГ віком понад 65 років [25].

Разом з тим стосовно цієї категорії хворих існують суперечливі питання, що знайшло відображення в розбіжності думок експертів щодо початку лікування цих хворих, оптимального рівня зниження АТ у процесі лікування.

Підтвердженням цього положення є той факт, що в рекомендаціях міжнародних товариств оновлюються, доповнюються та модифікуються настанови на підставі нових інформаційних матеріалів, одержаних у процесі клінічних та епідеміологічних досліджень.

У цих документах представлені ключові позиції, які дають відповіді на такі дискусійні запитання: чи є АГ у хворих похилого віку патологічним станом, який потребує медичного втручання; чи дійсно контроль високого АТ у гериатричній популяції впливає на ризик, асоційований із серцево-судинними захворюваннями; який рівень АТ є індикатором немедикаментозних та медикаментозних призначень; які є цільові рівні АТ у динаміці антигіпертензивної терапії? У статті зосереджено увагу на розгляді конкретно цих питань відповідно до наукових публікацій.

Чи є артеріальна гіпертензія у хворих похилого віку патологічним станом, який потребує медичного втручання?

Люди похилого віку представляють поширену та вразливу частину населення. В процесі старіння в організмі відбуваються специфічні вияви, які асоціюються з дисфункцією ендотелію, дисбалансом пресорних та депресорних систем, структурною перебудовою судин, зниженням їх еластичності, акселерацією атеросклерозу, органічними пошкодженнями нирок та головного мозку. Проліферативні процеси в судинах з підвищенням їх жорсткості, периферичного опору призводять до збільшення систолічного АТ (САТ), зниження діастолічного АТ (ДАТ) і збільшення пульсового тиску. У осіб похилого віку навіть з нормальним АТ жорсткість судин, САТ, пульсовий тиск вищі, ніж у молодих осіб [11]. Ці процеси підсилюються в умовах гемодинамічного стресу за наявності АГ, що можливо бере початок ще з молодшого віку, призводячи до формування «порочного кола» [29]. Таким чином, АГ є клінічним станом, залежним від віку внаслідок патофізіологічних та структурних змін, які відбуваються впродовж старіння людини.

Встановлено, що в більшості популяцій частота серцевої патології стрімко збільшується з віком. АГ у осіб старших вікових груп призводить до систолічної та діастолічної дисфункції,

ниркової недостатності, судинних ускладнень. Високий АТ у осіб похилого віку асоціюється з ішемічною хворобою серця (ІХС), інфарктом міокарда. Цей потужний негативний ефект віку обумовлений зростанням частоти виявлення чинників ризику серцево-судинних захворювань – гіперліпідемії, цукрового діабету, а також АГ, яку виявляють у 30–45 % дорослого населення з глобальним віковим стандартизованим показником (у 24 % чоловіків та у 20 % жінок) [19]. Унаслідок тенденції збільшення рівня АТ у старших вікових групах спостерігається зростання частоти смертності через ускладнення, що виникають за наявності АГ, яка розглядається авторами як «функція віку» [13].

Відповідно до Фремінгемського дослідження, 83 % смертей від ІХС реєструється в осіб віком понад 65 років, причому пацієнти похилого віку з АГ мають більшу частоту виявлення інфаркту міокарда, ніж особи такого ж віку з нормальним АТ [12]. Характерно, що саме в осіб старшої вікової категорії підвищений САТ є більш значущим предиктором серцево-судинних захворювань та ускладнень, ніж ДАТ [13]. Результати дослідження NHANES II (The Second National Health and Nutrition Examination Survey) показали, що у хворих віком понад 65 років існує лінійний зв'язок між цереброваскулярним ризиком, а саме інсультом, та підвищеним АТ [6]. Відзначено, що серед хвороб з віковою залежністю серцево-судинна смертність експонентно зростає з 40 % від усіх смертей у віковій категорії 65–74 роки до 60 % у віці 85 років та старших і є провідною причиною серед усіх випадків смерті [26].

Згідно з епідеміологічними та клінічними спостереженнями не викликає сумніву той факт, що АГ у осіб похилого віку тривалий час має хронічний та асимптомний перебіг, супроводжується такими загрозливими ускладненнями, як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, когнітивні порушення, і тому потребує медичного втручання. Але в історичному аспекті спостерігалися різні погляди на тактику ведення осіб похилого віку з підвищеним АТ. Існувала хибна думка, що АГ є результатом старіння та похилий вік є бар'єром для антигіпертензивної терапії, тому що зниження АТ у цьому віці погано переноситься, навіть може викликати несприятливий ефект у зв'язку з погіршенням перфузії життєво важливих органів, тому лікування хворих не було обов'язковим, не було критеріїв необхідності початку лікування [4].

Для спростування такої думки необхідно звернутися до результатів рандомізованих контрольованих досліджень.

Чи справді контроль у геріатричній популяції впливає на ризик, асоційований із серцево-судинними ускладненнями?

Ефекти зниження АТ у пацієнтів з АГ вивчалися в дослідженнях різного рівня. Проведене у 2014 р. рандомізоване контрольоване дослідження і здійснений на його основі метааналіз показали такі результати: зниження САТ/ДАТ на 10/5 мм рт. ст. супроводжується зниженням частоти виникнення інсульту на 36 %, ІХС – на 16 %, інфаркту міокарда – на 11 % [24]. Відповідно до метааналізу, проведеного у 2016 р., зниження АТ на 10 мм рт. ст. за наявності базового рівня < 160 мм рт. ст. призводить до зменшення частоти серцево-судинних подій на 20 %, інсульту – на 27 %, ІХС – на 17 %, серцевої недостатності – на 28 %, загальної смертності – на 13 % [10].

Слід відзначити, що при формуванні груп досліджуваних було встановлено обмеження вікових категорій, до багатоцентрових досліджень залучалася обмежена кількість хворих похилого віку, існує невелика кількість епідеміологічних спостережень за хворими з АГ віком 80–90 років, взагалі бракує відомостей щодо так званих octogenarians – столітніх осіб. Разом з тим, у деяких дослідженнях було сформовано групи хворих з АГ старших вікових категорій. У дослідженнях SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) та Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe Study) продемонстровано, що антигіпертензивна терапія в пацієнтів похилого віку з ізольованою АГ ефективно знизилася ризик інсульту та більшості серцево-судинних подій.

У публікації А. Briasoulis та співавторів представлено огляд проспективних рандомізованих досліджень за період 1970–2012 рр. та надано оцінку ефекту антигіпертензивної терапії на серцево-судинну, загальну смертність, інсульт, серцеву недостатність у осіб віком 65 років та старших [5]. Згідно з електронними базами MEDLINE, PUBMED, EMBASE та Cochrane, до аналізу залучено 18 досліджень, в яких пацієнти були розподілені на групи відповідно до антигіпертензивного лікування та без медикаментозного лікування, або з двома режимами терапії. На підставі проведеного аналізу автори зробили висновок, що зниження АТ до рівня 150/80 мм рт. ст. асоціюється зі зменшенням частоти виникнення інсульту, серцево-судинної та загальної смертності, а також серцевої недостатності в осіб похилого віку. Різні антигіпертензивні режими з однаковим рівнем АТ здійснюють аналогічний вплив на серцево-судинні події. Зниження САТ більшою мірою, ніж зниження ДАТ, впливає на зменшення серцево-судинного ризику в цій популяції.

У публікації 2017 р. подано результати дослідження (випадок – контроль) когорти пацієнтів віком 85 років та старших у період 2007–2009 рр. з використанням бази даних усіх (приблизно 10 млн) мешканців Ломбардії (Італія) [9]. Випадком вважалися такі показники, як смерть, інсульт, інфаркт міокарда або серцева недостатність. Застосовано статистичну модель регресії для визначення взаємозв'язку між прихильністю пацієнтів до лікування та досліджуваними параметрами. Для порівняння досліджували когорту хворих віком 70–84 років. У осіб віком 80 років та старших з високою прихильністю до лікування, порівняно з пацієнтами з низькою прихильністю до лікування, встановлено зниження ризику смерті на 47 %, комбінації всіх випадків – на 34 %. Ризик виникнення серцевої недостатності та інсульту також був знижений, але на ризик інфаркту міокарда не впливала прихильність до антигіпертензивної терапії. Подібні результати були отримані в когорті хворих віком 70–84 роки.

Таким чином, АГ є чітко доведеним чинником ризику серцево-судинних подій у когорті старих людей, тому ці хворі потребують медичної уваги і не повинні бути вилучені з процесу лікування. Вік хворого не повинен бути бар'єром до призначення антигіпертензивних заходів [27]. Більше того, рандомізовані контрольовані дослідження, в яких вивчали антигіпертензивні препарати, показали їх більшу ефективність в осіб похилого віку порівняно з особами молодого та середнього віку, тому що загальний серцево-судинний ризик у популяції осіб похилого віку вищий, відповідно й абсолютна користь такого лікування більш значна в цій групі. Беручи до уваги велику поширеність АГ у осіб похилого та старечого віку, клінічні ускладнення, які знижують якість життя та призводять до передчасного його скорочення, безперечним є твердження, що підвищений АТ необхідно контролювати й лікувати в гериатричній популяції.

Який рівень артеріального тиску є індикатором медикаментозних призначень у хворих з артеріальною гіпертензією похилого віку?

Стосовно антигіпертензивної терапії в більшості рекомендацій містяться положення для всієї популяції хворих із АГ. Усі чинні рекомендації з ведення пацієнтів з АГ наголошують, що хворі з АГ 2-го та 3-го ступеня повинні отримувати терапію впродовж життя. Ця рекомендація також стосується хворих з АГ 1-го ступеня та з високим серцево-судинним ризиком. Разом з тим, підкреслюється, що є менше доказів щодо призначення терапії хворим з АГ 1-го ступеня з низьким серцево-судинним ризиком. Але проведений метааналіз

показав значне зниження частоти серцево-судинних подій та смертності в пацієнтів з АГ 1-го ступеня та у хворих віком понад 60 років [23].

З огляду на те, що в усьому світі збільшується кількість людей віком понад 60 років, у яких реєструється підвищений АТ, і тим самим зростає загальна частота АГ, що є вагомим чинником серцево-судинного ризику, актуальною є проблема тактики лікування субпопуляції осіб похилого віку. Існували досить суперечливі погляди на стратегію ведення хворих з АГ похилого віку. Така невизначеність обумовлена тим, що хворих похилого віку, як правило, вилучали з рандомізованих контрольованих досліджень. Пізніше стратегія була змінена і були проведені дослідження, які залучали хворих з АГ старших вікових груп: UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP), The Systolic Hypertension in European trial (Syst-Eur), The Hypertension in the Very Elderly Trial (HYVET), Research Group SPRINT [22, 28]. У дослідження HYVET були залучені хворі віком понад 80 років [3].

На підставі аналізу результатів рандомізованих контрольованих досліджень було зроблено висновки стосовно ініціації лікування хворих з АГ віком понад 65 років, що знайшло відображення в рекомендаціях ESC/ESH та ISH.

Упродовж останніх років відбулася певна еволюція поглядів на ведення хворих з АГ похилого віку. У рекомендаціях ESC/ESH 2007 р. зазначалося, що лікування хворих із низьким або помірним серцево-судинним ризиком слід починати в разі рівня АТ 140/90 мм рт. ст. або вище після модифікації стилю життя [17]. Аналогічні пропозиції містяться в рекомендаціях експертів ESC/ESH 2009 р. Аргументацією були результати дослідження HYVET [3].

Відповідно до рекомендацій 2013 р. наголошується на необхідності антигіпертензивної терапії в осіб похилого віку за наявності АТ 160 мм рт. ст. Без сумніву, існують результати рандомізованих контрольованих досліджень, які свідчать про зменшення частоти серцево-судинних подій унаслідок застосування антигіпертензивних препаратів у осіб похилого віку з нижчим базовим АТ, але ці пацієнти попередньо приймали терапію препаратами, тому не можуть бути віднесені до категорії АГ 1-го ступеня [18]. Разом з тим було проведено достатньо досліджень, які продемонстрували протективний ефект зниження АТ у пацієнтів з АГ 1-го ступеня, які раніше не лікувалися, серед них були особи похилого віку. Так, у дослідження HOPE-3 було залучено осіб віком у середньому 66 років, більшість з яких мали АГ 1-го ступеня і з яких 22 % попередньо не отримували лікування [16].

У рекомендаціях ESC/ESH 2013 р. відзначено, що існують переконливі докази переваги зниження АТ у хворих похилого віку антигіпертензивними препаратами за наявності САТ ≥ 160 мм рт. ст. [18]. Але антигіпертензивна терапія може бути доцільною також при рівні САТ > 140 мм рт. ст. В осіб віком понад 80 років європейські експерти рекомендують починати терапію при рівні САТ ≥ 160 мм рт. ст. У разі досягнення хворим з АГ віку 80 років і при прихильності до лікування доцільно продовжити приймати антигіпертензивні препарати. В ослаблених пацієнтів похилого віку рекомендується залишити прийняття рішення стосовно антигіпертензивної терапії лікуючому лікарю на основі моніторингу клінічних ефектів лікування.

У рекомендаціях ESH/ESC 2018 р. [27] пропонується диференційне призначення антигіпертензивної терапії залежно від ступеня АГ, при цьому проведено порівняння з попередніми рекомендаціями 2013 р. Взагалі починати антигіпертензивну терапію не рекомендується при високому нормальному АТ (139/85–89 мм рт. ст. за рекомендаціями 2013 р.); можливо розглядати призначення антигіпертензивної терапії особам з високим нормальним АТ за наявності високого серцево-судинного ризику та серцево-судинних захворювань (2018).

Для визначення тактики ведення хворих з АГ 1-го ступеня та низьким серцево-судинним ризиком необхідно проводити спостереження за рівнем АТ при повторних візитах до лікаря і вирішувати питання стосовно призначення лікування, якщо АТ залишається стабільним або навіть підвищується попри медикаментозні втручання (2013). У пацієнтів з АГ 1-го ступеня та низьким серцево-судинним ризиком антигіпертензивна терапія повинна призначатися через 3–6 міс спостереження у випадку, коли АТ не контролюється немедикаментозними втручаннями (2018).

Відповідно до рекомендацій ESH/ESC 2018 р. неослабленим пацієнтам похилого віку з АГ, навіть віком понад 80 років, рекомендуються заходи щодо модифікації стилю життя та антигіпертензивна терапія за наявності АТ > 160 мм рт. ст. Також можливо призначати лікування неослабленим пацієнтам з АГ віком понад 65 років, але менше ніж 80 років, якщо САТ становить 140–159 мм рт. ст. та якщо лікування добре переноситься [28].

Слід відзначити рекомендації 2011 АНА/ACCFA Expert Consensus Document on Hypertension in the Elderly, у розробленні яких брали участь американські фахівці в галузі кардіології, АГ, неврології, геронтології, спеціалісти з вивчення етнічних особливостей АГ в афроамериканців, а також фахівці Європейського товариства кардіологів.

Цей документ присвячений саме старшій віковій категорії хворих та являє собою консенсус американських і європейських фахівців стосовно ведення пацієнтів з АГ [1]. Експерти Американської колегії терапевтів (American College of Physicians, ACP) і Американської академії сімейних лікарів (The American Academy of Family Physicians, AAFP) пропонують клініцистам починати призначати або інтенсифікувати фармакологічне лікування хворим віком 60 років або старшим при рівні САТ 150 мм рт. ст. та вище і досягати цільового рівня САТ менше 140 мм рт. ст. для зниження ризику інсульту та серцевих подій [21].

У рекомендаціях ISH 2020 р. немає підрозділу, присвяченого окремо веденню хворих похилого віку, але ці питання представлено в таблицях [25]. Зокрема в них наголошено, що при встановленні діагнозу АГ хворому пропонується модифікація стилю життя. При АГ 1-го ступеня призначається медикаментозне лікування хворим із високим серцево-судинним ризиком або за наявності серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету або ураження органів-мішеней (серце, мозок, нирки, центральні та периферичні артерії, орган зору). При АГ 1-го ступеня з низьким серцево-судинним ризиком рекомендуються немедикаментозні втручання впродовж 3–6 міс. Якщо АТ не контролюється, по можливості слід призначати медикаментозне лікування особам віком 50–80 років. При встановленні АГ 2-го ступеня (АГ $\geq 160/100$ мм рт. ст.) необхідно негайно призначати антигіпертензивну терапію всім хворим.

Які цільові рівні артеріального тиску в динаміці антигіпертензивної терапії у хворих похилого віку?

При призначенні лікування хворому з АГ перед лікарем постає питання – до якого рівня потрібно знижувати АТ, тобто який цільовий рівень АТ є оптимальним у динаміці терапії? Це досить суперечливе питання, тому що головна мета лікування – досягти балансу між користю зниження АТ та виникненням прихованих ризиків агресивної антигіпертензивної тактики. Особливо актуальна ця проблема для осіб похилого віку, надзвичайно важлива для популяції віком понад 80 років. Цілком логічно, що рекомендації експертів щодо оптимального рівня АТ у осіб старших вікових груп змінюються та доповнюються [2]. Слід зазначити, що в міжнародних настановах експерти розглядають варіанти рівня АТ у процесі антигіпертензивної терапії для хворих віком 65–79 років та понад 80 років з урахуванням результатів рандомізованих контрольованих досліджень.

Згідно з рекомендаціями ACCF/АНА 2011 р. цільовий рівень САТ у осіб похилого віку повинен бути менше 150 мм рт. ст. – для зниження ризику виникнення смерті, інсульту та серцевих подій (високий рівень доказів) та менше 140 мм рт. ст. – для зниження ризику повторного інсульту (помірний рівень доказів). Разом з тим підкреслюється, що важливо запобігати у хворих старших вікових груп зниженню САТ менше 130 мм рт. ст. та ДАТ менше 65 мм рт. ст. [1].

У рекомендаціях ESC/ESH 2013 р. пацієнтам віком менше 80 років з АГ пропонується зниження САТ до 150–140 мм рт. ст. [18]. Доцільно досягати САТ < 140 мм рт. ст., якщо хворий перебуває в доброму фізичному стані. Слід розглядати продовження добре переносимої антигіпертензивної терапії при досягненні пацієнтом, який лікується, 80 років у разі початкових рівнів САТ \geq 160 мм рт. ст. з рекомендацією знижувати АТ до значень у діапазоні 150–140 мм рт. ст. за умови, що хворі перебувають у задовільному фізичному та психічному стані.

У рекомендаціях JNC 8 2014 р. рекомендують для пацієнтів віком 60 років і більше терапевтичну ціль для САТ < 150 мм рт. ст. З віком відбувається накопичення різних хвороб, і це також впливає на цільові рівні АТ, які потрібно контролювати впродовж медичних втручань. У хворих з наявністю цукрового діабету та хронічної хвороби нирок цільовий рівень АТ повинен бути нижче 140 мм рт. ст. У разі відсутності цукрового діабету або хронічної хвороби нирок експерти JNC 8 не рекомендують знижувати САТ у пацієнтів похилого віку нижче 140 мм рт. ст., навіть при ознаках атеросклеротичного ураження судин [15].

У рекомендаціях ESC/ESH 2018 р. підкреслюється, що існують переконливі докази користі зниження САТ < 140 мм рт. ст. у всіх групах хворих з АГ, зокрема і в пацієнтах похилого віку в задовільному стані [27]. Також є підтвердження, що можливо знижувати САТ до 130 мм рт. ст. для більшості хворих при добрій переносимості лікування. Для зменшення ризику інсульту доцільно досягати рівня САТ < 130 мм рт. ст. у деяких хворих. Разом з тим у цих настановах є рекомендація уникати зменшення рівня САТ менше 120 мм рт. ст. У хворих похилого віку, особливо в групі пацієнтів віком понад 80 років, потрібно ретельно моніторувати побічні ефекти лікарських засобів, які частіше реєструються в клінічній практиці, ніж у висновках рандомізованих контрольованих досліджень [27]. У рекомендаціях ESC/ESH 2018 р. належна увага приділена стратегії лікування АГ у осіб похилого та дуже похилого віку. Настанови щодо лікування виглядають менш консервативними порівняно з попередніми рекомендаціями 2013 р. і пропонуються нижчі рівні цільового САТ з акцентом

більше на біологічний вік, ніж на хронологічний. Бажані рівні САТ для всіх хворих з АГ віком понад 65 років повинні становити 130–139 мм рт. ст. Безумовно, не у всіх хворих у цьому віці можливо досягти таких рівнів САТ, але потрібно прагнути знизити високий АТ за допомогою адекватної антигіпертензивної терапії.

Для популяції хворих з АГ похилого та дуже похилого віку характерним є коморбідний перебіг. Найчастіше у хворих старших вікових груп реєструється поєднання АГ з такими патологічними станами: ІХС, цукровий діабет, хронічна хвороба нирок, інсульт/транзиторна ішемічна атака. У ситуації коморбідного перебігу АГ хворим віком 18–65 років рекомендується знижувати САТ до 130 мм рт. ст., але не нижче 120 мм рт. ст. У двох вікових категоріях – осіб віком 65–79 років та понад 80 років – при поєднанні АГ з ІХС, цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, інсульт/транзиторною ішемічною атакою пропонується цільовий рівень САТ 130–139 мм рт. ст. Для всіх категорій хворих з АГ оптимальним цільовим рівнем ДАТ є 70–79 мм рт. ст. [27].

У рекомендаціях ISH 2020 р. пропозиції щодо цільового рівня АТ подано в таблиці [6]. Мета антигіпертензивного лікування полягає у зниженні АТ принаймні на 20/10 мм рт. ст., оптимально – до < 140/90 мм рт. ст. із контролем рівня АТ через 3 міс. У динаміці терапії для осіб віком менше 65 років при толерантності до лікування оптимальним рівнем АТ пропонується < 130/80 мм рт. ст., але вище 120/80 мм рт. ст. Для осіб віком понад 65 років цільовим рівнем є АТ < 140/90 мм рт. ст. при толерантності до лікування.

Таким чином, у представленому огляді подано стратегію оптимізації лікування хворих з АГ похилого віку на прикладі показань до початку призначення препаратів з антигіпертензивним ефектом, досягнення цільових показників артеріального тиску, що узагальнено в матеріалах міжнародних настанов, авторами яких є провідні фахівці. Разом з тим не повністю вирішеними є питання лікування систолічної та резистентної АГ, які є специфічними формами для цієї когорти пацієнтів. Тривають дебати стосовно інтенсивності зниження АТ та його наслідків у вигляді ортостатичної гіпотензії, падіння хворих та переломів кісток унаслідок вікового остеопорозу. Дискусійним є визначення впливу різних режимів антигіпертензивного лікування на функціональний стан, когнітивні функції, якість життя осіб похилого віку. Немає однастайності у визначенні субпопуляції хворих віком понад 65 років, яким потрібно в умовах поліпрагмазії, характерної для осіб похилого віку, припинити прийом деяких препаратів з метою мінімізації побічних ефектів та запобігання погіршенню гериатричних синдромів.

Висновки

На підставі результатів рандомізованих контрольованих досліджень, рекомендацій експертів у галузі кардіології створена концепція ведення хворих похилого віку з артеріальною гіпертензією. У популяції осіб віком понад 65 років визначені переконливі докази несприятливого впливу артеріальної гіпертензії на частоту серцево-судинних захворювань, розвиток ускладнень та смертність, що є потужним аргументом необхідності запровадження антигіпертензивних заходів у цих пацієнтів.

Перед початком лікування необхідне ретельне опитування хворого – скарги, анамнез для аналізу фізичного і психічного стану, наявності коморбідної патології як самостійного генезу (цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, хронічне обструктивне захворювання легень та інші), так обумовленої ускладненнями гіпертонічної хвороби (інфаркт міокарда, інсульт, гіпертензивне серце, серцева недостатність, гіпертензивний нефросклероз тощо).

Хворий повинен пройти клінічне, лабораторне обстеження відповідно до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги «Артеріальна гіпертензія».

Інтегральним показником ініціації лікування артеріальної гіпертензії є рівень артеріального тиску хворого, згідно з яким призначаються немедикаментозні або медикаментозні втручання. Згідно з рекомендаціями експертів Міжнародного товариства гіпертензії (2020 р.) при виявленні у хворого підвищеного артеріального тиску, по-перше, пропонується модифікація стилю життя. При артеріальній гіпертензії 1-го ступеня призначається медикаментозне лікування хворим з високим серцево-судинним ризиком або наявністю серцево-судинних захворювань, хронічної хвороби нирок, цукрового діабету або ураження органів-мішеней. При артеріальній гіпертензії 1-го ступеня з низьким серцево-судинним ризи-

ком рекомендуються немедикаментозні втручання впродовж 3–6 місяців. Якщо артеріальний тиск не контролюється, при можливості почати медикаментозне лікування в осіб віком 50–80 років. При встановленні артеріальної гіпертензії 2-го ступеня (артеріальний тиск $\geq 160/100$ мм рт. ст.) необхідно негайно призначити антигіпертензивну терапію всім хворим.

У рекомендаціях зроблено акцент на цільові рівні артеріального тиску в динаміці антигіпертензивної терапії. Ці параметри змінювалися впродовж останніх років, відбувся перегляд певних поглядів на оптимальні, адекватні потребам достатньої перфузії життєво важливих органів в умовах старіння, показники артеріального тиску. В рекомендаціях ISH 2020 р. є пропозиції зниження артеріального тиску принаймні на 20/10 мм рт. ст., ідеально – нижче 140/90 мм рт. ст. з контролем рівня артеріального тиску через 3 місяці. У динаміці антигіпертензивної терапії для осіб віком менше 65 років при толерантності до лікування оптимальним рівнем артеріального тиску пропонується $< 130/80$ мм рт. ст. Для осіб віком понад 65 років цільовим рівнем артеріального тиску є дещо вищі показники – менше 140/90 мм рт. ст. Підкреслюється застереження зниження артеріального тиску менше 120/80 мм рт. ст.

Хворі з артеріальною гіпертензією віком понад 65 років становлять гетерогенну медичну популяцію, тому з урахуванням сучасних настанов потрібно пацієнт-орієнтоване лікування, що передбачає індивідуальний підхід з оцінюванням клінічних показників, аналізом фізичного та психічного стану, коморбідного перебігу, наявності кардіальних, цереброваскулярних і ниркових ускладнень. Необхідно моніторувати стан пацієнта з регулярним контролем артеріального тиску та лабораторних показників. Для підвищення якості життя особи похилого віку з артеріальною гіпертензією потребують мультидисциплінарного персоніфікованого ведення.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Aronow W., Fleg J., Pepine C. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on clinical expert consensus documents // *Circulation*.– 2011.– Vol. 123.– P. 2434–2506.
2. Bakris G., Briasoulis A. Searching for the Optimal Blood Pressure in the Elderly // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2017.– Vol. 69.– P. 1–5.
3. Beckett N., Peters R., Leonetti G. et al., HYVET Study Group. Subgroup and per-protocol analyses from the Hypertension in the Very Elderly Trial // *J. Hypertension*.– 2014.– Vol. 32.– P. 1478–1487.
4. Borghi C., Tartagni E., Borghi C. et al. The older patient with hypertension: care and cure // *Ther. Adv. Chronic. Dis.*– 2012.– Vol. 3 (5).– P. 231–236.
5. Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D. et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies // *Heart*.– 2014.– Vol. 100.– P. 317–323. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304111.

6. Brown M., David W., Giles Wayne H. Blood pressure parameters and risk of fatal stroke, NHANES II mortality study // *Am. J. Hypertension.*– 2007.– Vol. 20.– P. 338–341.
7. Bulletin of the World Health Organization.– 1999.– P. 77 (3).
8. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // *JAMA.*– 2013.– Vol. 310.– P. 959–968.
9. Corrao G., Rea F., Monzio Compagnoni M. et al. Protective effects of antihypertensive treatment in patients aged 85 years or older // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35 (7).– P. 1432–1441. doi: 10.1097/HJH.0000000000001323.
10. Ettehad D., Emdin C., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet.*– 2016.– Vol. 387.– P. 957–967. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01225-8.
11. Franklin S.S., Gustin W., Wong N.D. et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure the Framingham Study // *Circulation.*– 1997.– Vol. 96.– P. 308–315.
12. Franklin S.S., Larson M.G., Khan S.A. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study // *Circulation.*– 2001.– Vol. 103.– P. 1245–1249.
13. Gensini G.F., Corradi F. Hypertension as a function of age // *Ital. Heart J.*– 2000.– Vol. 1, Suppl. 2.– P. 23–31.
14. Global Burden of Disease Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet.*– 2018.– Vol. 392.– P. 1923–1994. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32225-6.
15. James P., Oparil S., Carter B. et al. Evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the eighth Joint National Committee (JNC 8) // *JAMA.*– 2014.– Vol. 311.– P. 507–520.
16. Lonn E.M., Bosch J., Lopez-Jaramillo P. et al. HOPE-3 Investigators. Blood-pressure lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease // *New Engl. J. Med.*– 2016.– Vol. 374.– P. 2009–2020. doi: 10.1056/NEJMoa1600175.
17. Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al. 2007 guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Hypertension.*– 2007.– Vol. 25.– P. 1105–1187.
18. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2159–2219.
19. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants // *Lancet.*– 2017.– Vol. 389.– P. 37–55. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31919-5.
20. Nichols M., Townsend N., Scarborough P. et al. Cardiovascular disease in Europe 2014: epidemiological update // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 2950–2959. doi: 10.1093/eurheartj/ehu299.
21. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R. et al. Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Ann. Intern. Med.*– 2017.– Vol. 166 (6).– P. 430–437. doi: 10.7326/M16-1785.
22. Research Group SPRINT, Wright J.T. Jr., Williamson J.D., Whelton P.K. et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // *New Engl. J. Med.*– 2015.– Vol. 373.– P. 2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
23. Sundstrom J., Arima H., Jackson R. et al., Blood Pressure-Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of blood pressure reduction in mild hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2015.– Vol. 162.– P. 184–191. doi: 10.7326/M14-0773.
24. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure lowering on outcome incidence in hypertension. Overview, meta-analyses, and meta-regression analyses of randomized trials // *J. Hypertension.*– 2014.– Vol. 32.– P. 2296–2304. doi: 10.1097/HJH.0000000000000379.
25. Unger T., Borghi C., Charchar F. et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines // *J. Hypertension.*– 2020.– Vol. 38, Issue 6.– P. 982–1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453.
26. Ungvari Z., Kaley G., de Cabo R. et al. A Mechanisms of vascular aging: new perspectives // *J. Gerontol. A Biol Sci Med. Sci.*– 2010.– Vol. 65.– P. 1028–1041.
27. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension TheTask Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // *J. Hypertension.*– 2018.– Vol. 36.– P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
28. Williamson J.D., Supiano M.A., Applegate W.B. et al. SPRINT Research Group. Intensive vs standard blood pressure control and cardiovascular disease outcomes in adults aged 75 years: a randomized clinical trial // *JAMA.*– 2016.– Vol. 315.– P. 2673–2682. doi: 10.1001/jama.2016.7050.
29. Xu X., Wang B., Ren C. et al. Recent Progress in Vascular Aging: Mechanisms and Its Role in Age-related Diseases // *Aging Dis.*– 2017.– Vol. 8 (4).– P. 486–505. doi: 10.14336/AD.2017.0507.

Лечение артериальной гипертензии у лиц пожилого возраста

О.Н. Ковалева

Харьковский национальный медицинский университет

Статья посвящена стратегии ведения больных с артериальной гипертензией в пожилом возрасте на основании материалов рекомендаций Международного общества гипертензии, Европейского общества кардиологов, Европейского общества гипертензии, Американского общества гипертензии, Американской коллегии терапевтов и Американской академии семейных врачей. На основании результатов эпидемиологических и клинических исследований показано влияние повышенного артериального давления на сердечно-сосудистые осложнения и смертность в популяции людей старше 65 лет. Благодаря анализу рандомизированных контролируемых исследований представлены убедительные данные о необходимости дифференцированного контроля артериального давления в зависимости от степени артериальной гипертензии и факторов сердечно-сосудистого риска. В сравнительном аспекте подана методология инициации антигипертензивной терапии у лиц различных возрастных групп. Освещены основные дискуссионные вопросы достижения целевого уровня артериального давления в динамике медикаментозного лечения гипотензивной направленности у больных в возрасте 65–79 лет и старше 80 лет. Рассмотрены требования индивидуальной лечебной тактики больных пожилого возраста с артериальной гипертензией с учетом анамнеза, физического и психического состояния, клинических проявлений, коморбидного течения, наличия осложнений, поражения органов-мишеней.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, пожилой возраст, антигипертензивная терапия, целевые уровни артериального давления.

Treatment of hypertension in older patients

О.М. Kovalyova

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is dedicated to the strategy of management of arterial hypertension in older patients based on the Guidelines of the International Society of Hypertension, the European Society of Cardiology, the European and the American Society of Hypertension, the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. According to the results of epidemiological and clinical investigations is shown the influence of high blood pressure on cardiovascular outcomes and mortality in the population of older persons. Due to the analyses of randomised controlled trials is pointed out the convincing data the need for differentiated control of blood pressure according to the level of arterial hypertension and factors of cardiovascular risk. The methodology of initial antihypertensive therapy in persons of different age groups is taken in comparative aspects. The main discussed questions related to the blood pressure targets in the dynamics of antihypertensive treatment in patients 65–79 years and age ≥ 80 years are emphasized. The requirements for individual medical tactics of older hypertensive patients taken into account anamnesis, fit and mental state, clinical features, comorbidity, complications and hypertension-mediated organ damages are recommended.

Key words: arterial hypertension, old age, antihypertensive treatment, blood pressure targets.