

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 наукометричній базі Google Scholar та системі CrossRef

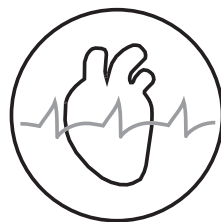
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**28**

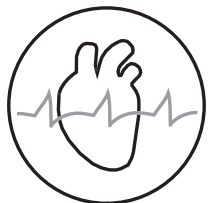
Номер  
**1**

**2021**



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

Київ • 2021



# 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. 409а

м. Київ, Україна, 03039

**Тел.:** (44) 221-13-82

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

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

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

**Коректор:** Л. О. Сідько

Підписано до друку 26.02.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 2

**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

Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові

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

**7** New opportunities to assessing the risk of hospital complications in patients with ST-elevation myocardial infarction according to the study of the blood cells

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

Клініко-анамнестична характеристика й особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих без гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій

**В.Й. Целуйко, Т.В. Пильова, Л.М. Яковлева**

**18** Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: clinical characteristics and features of the acute period

**V.I. Tseluyko, T.V. Pylova, L.M. Yakovleva**

Аналіз ендокринного статусу пацієнтів з ішемічною хворобою серця в кардіохірургічній практиці

**О.К. Гогаєва, А.В. Руденко,  
В.В. Лазоришинець, Л.С. Дзахоєва**

**26** Analysis of the endocrine status of patients with coronary artery disease in cardiac surgery

**O.K. Gogayeva, A.V. Rudenko,  
V.V. Lazoryshynets, L.S. Dzakhoieva**

#### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Частота геріатричного синдрому немічності у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому та старечому віці

**Л.М. Єна, Г.М. Христофорова,  
М.Г. Ахаладзе, О.Г. Гаркавенко**

**35** Prevalence of Frailty syndrome in elderly hypertensive patients

**L.M. Yena, G.M. Khrystoporova,  
M.G. Akhaladze, O.G. Garkavenko**

#### Вади серця / Heart defects

Особливості ехокардіографічної оцінки різних етапів транскатетерної імплантації аортального клапана транспікальним доступом

**Г.І. Ємець, О.В. Телегузова,  
Г.Б. Маньковський, А.В. Максименко,  
Є.Ю. Марушко, А.А. Довгалюк, А.А. Сокол,  
І.М. Ємець**

**43** Features of echocardiographic assessment on transcatheter aortic valve implantation multiple stages

**G.I. Yemets, O.V. Telehuzova,  
G.B. Mankovsky, A.V. Maksymenko,  
Ye.Yu. Marushko, A.A. Dovgalyuk,  
A.A. Sokol, I.M. Yemets**

## Практичні рекомендації / Practical guidelines

- Рекомендовані розрахункові норми часу на проведення функціональних досліджень  
**Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Всеукраїнської асоціації кардіологів України** **52** The recommended time ranges for functional studies  
**Guidelines of the Working Group on Functional Diagnostics of the Ukrainian Association of Cardiology**

## Огляди / Reviews

- Визначення міокардіальної роботи – нова концепція неінвазивної оцінки систолічної функції лівого шлуночка  
**М.Ю. Колесник** **56** Estimation of myocardial work – a new concept of non-invasive left ventricular systolic function assessment  
**M.Yu. Kolesnyk**
- Кардіоваскулярна токсичність у хворих на рак грудної залози: діагностика, лікування, профілактика  
**С.М. Кожухов, Н.В. Довганич, І.І. Смоланка, О.Ф. Лигирда, О.А. Яринкіна, О.М. Іванкова** **67** Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention  
**S.M. Kozhukhov, N.V. Dovganych, I.I. Smolanka, O.F. Lyhyrda, O.Ya. Yarynkina, O.M. Ivankova**

## Некролог / Obituary

- Пам'яті Юрія Миколайовича Соколова (1944–2021) **81** In memory of Yurii Mykolaiovych Sokolov (1944–2021)

## Інформація / Information

- До відома авторів **83** Information for authors

## Мета журналу

---

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

## Редакційна політика

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**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](http://www.strazhesko.org.ua) [facebook.com/strazhesko](https://facebook.com/strazhesko)  
тел. (044) 459-70-17, (067) 549-70-17

УДК 616.127-005.8-036.11-036.86+616.153  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.1.717>

# Нові можливості оцінювання ризику розвитку госпітальних ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST за даними вивчення клітинного складу крові

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

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

**Мета роботи** – розробити новий метод оцінювання ризику розвитку ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда (ГІМ) з елевацією сегмента ST на основі вивчення клітинного складу крові та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучено 317 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST на ЕКГ, які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії. Частина хворих оцінили ретроспективно, вони становили 1-шу групу (n=214). До 2-ї групи (n=103) залучили пацієнтів, які були досліджені проспективно з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення ускладнень ГІМ у госпітальний період. За клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням групи хворих не відрізнялися. Для оцінювання критеріїв тяжкості клінічного перебігу було створено індекс госпітальних ускладнень, який визначав кількість наявних у хворого ускладнень.

**Результати та обговорення.** Проведено низку кореляційних аналізів для вивчення взаємозв'язків між компонентами білої крові, гетерогенністю тромбоцитів, показниками системного запалення та індексом госпітальних ускладнень. На основі цих даних нами був побудований комплексний індекс – лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТІ):  $ЛТІ = ((GRA - MON) / LYM) \cdot 10 + PDWc + P-LCR$ , де GRA – кількість гранулоцитів у крові, MON – кількість моноцитів, LYM – кількість лімфоцитів, PDWc – відносна ширина розподілу тромбоцитів за розміром, P-LCR – відсоток великих (> 12 fl) тромбоцитів). При оцінюванні кореляційних зв'язків створеного нами показника ЛТІ з індексом госпітальних ускладнень та комбінованим показником нейтрофільно-лімфоцитарне відношення (NLR) в 1-й групі продемонстровано передбачувано найвищий ступінь кореляції ЛТІ з індексом госпітальних ускладнень (відповідно  $p < 0,001$  та  $p < 0,0005$ ). При значенні ЛТІ > 137 ум. од. можна судити про підвищений ризик розвитку госпітальних ускладнень ГІМ (чутливість 64 %, специфічність 78 %, площа під кривою 0,72). Таким чином, у проспективному апробаційному дослідженні показник ЛТІ у першу добу ГІМ виявився статистично значуще ( $p < 0,05$ ) ефективнішим за інші показники, зокрема, ефективнішим, ніж широко вживаний лейкоцитарний маркер NLR при визначенні схильності до ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання.

**Висновки.** Створений комп'ютерний алгоритм розрахунку індексу ризику розвитку ускладнень у хворих з ГІМ у першу добу може бути широко впроваджений у сучасні заклади охорони здоров'я України.

**Ключові слова:** гострий інфаркт міокарда, загальний аналіз крові, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс.

Довгань Олена Володимирівна, аспірантка відділу реанімації та інтенсивної терапії  
E-mail: [dovhanhelen2020@gmail.com](mailto:dovhanhelen2020@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 12 січня 2021 р.

Серцево-судинні захворювання є головною причиною виникнення смерті у всьому світі [4, 36] і в Україні [1]. Передусім, це стосується захворюваності, розвитку ускладнень та смертності внаслідок гострого коронарного синдрому (ГКС) при ішемічній хворобі серця. Тому актуальним є пошук додаткових активних фармакологічних втручань і прогностичних біомаркерів, які спрямовані на боротьбу з прогресуванням атеросклеротичного та запального процесів у стінках судин, для зниження смертності й розвитку ускладнень [17, 25].

Стратифікація ризику на засадах вивчення клітинного складу крові та прогнозування на цій основі ускладнень серцево-судинних захворювань у пацієнтів з високим ризиком є важливими для ретельнішого нагляду і профілактики ускладнень [28].

Важливу роль у розвитку та прогресуванні багатьох серцево-судинних захворювань мають вроджені й адаптивні імунні механізми [7]. Активація системних прозапальних процесів, що лежить в основі як атеросклерозу, так і його дестабілізації – ГКС, тісно пов'язана з нейтрофілами й моноцитами – компонентами вродженого імунітету. Нейтрофільні гранулоцити беруть участь у початковій фазі активації прозапальних процесів на тлі ушкодження тканин, тоді як активовані моноцити та макрофаги підтримують запалення в місцях ушкодження і беруть участь у його подальшому загоюванні [7, 20, 35, 39].

Різні субпопуляції моноцитів можуть відігравати різну роль у формуванні та дестабілізації атеросклеротичної бляшки, а також у процесах ішемічно-реперфузійного ушкодження, репарації міокарда й ангіогенезу [35].

Серед сучасних і клінічно значущих маркерів запалення також використовують традиційні лабораторні показники – загальну кількість лейкоцитів крові (white blood cells, WBC), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), С-реактивний білок (С-РБ), інтерлейкін-6, співвідношення окремих популяцій клітин крові [12].

В умовах руйнування атеросклеротичної бляшки, розвитку тромбозу та інфаркту міокарда асоційовані лейкоцитарно-тромбоцитарні захисні механізми можуть перетворюватися на патологічний чинник, що прискорює тромбоутворення і формує резистентність до антитромботичної терапії. Так, тромбоцити крові є не тільки компонентами системи зсідання крові, а й медіаторами запалення. Вони структурно і функціонально дуже пластичні, проте з клінічної точки зору за їх розміром можливо виділити найбільш тромбогенні. Існує зв'язок між середнім розміром тромбоцитів (mean platelet volume, MPV) та

ризиком тромботичних ускладнень у хворих з ГКС [11].

Високий MPV свідчить про збагачення популяції незрілими або сітчастими формами. Незрілі тромбоцити більш реактивні, ніж зрілі, й не менше реагують на антиагрегантну терапію [9].

Взаємодії тромбоцитів з лейкоцитами стимулюють надходження моноцитів і нейтрофілів у зону ураження міокарда після проведення інтервенційних втручань [11].

Відношення кількості нейтрофілів до кількості лімфоцитів (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) є відомим прогностичним маркером щодо смерті та основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів з ГКС з елевацією сегмента ST [12].

Нейтрофіли виділяють запальні медіатори, які можуть викликати пошкодження судинної стінки. Проте лімфоцити можуть регулювати запальну реакцію і таким чином відігравати протизапальну роль [28].

Відомий прозапальний біомаркер С-РБ, тісно пов'язаний з ризиком та прогнозом серцево-судинних захворювань [22], має позитивну кореляцію з нейтрофілами, моноцитами та їх співвідношенням [31] і може бути потенційним сурогатним маркером системного запалення [26].

На сьогодні існує багато моделей, побудованих на оцінюванні лабораторно-клінічних даних, які передбачають отримання шкал ризику розвитку ускладнень у хворих на серцево-судинні захворювання, зокрема після перенесеного гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Проте вони потребують зовнішньої валідації в умовах специфіки локальної організації здійснення допомоги таким хворим [12].

**Мета роботи** – створити новий метод оцінювання ризику розвитку ускладнень у хворих з гострим інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST на основі вивчення клітинного складу крові та адаптувати його до практичного застосування в широкій клінічній практиці.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучено 317 хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST на електрокардіограмі, які в період із січня 2014 р. до червня 2020 р. були госпіталізовані у відділення реанімації та інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України протягом перших 12 год від розвитку симптомів захворювання. Діагноз ГІМ встановлювали на підставі клінічних, електрокардіографічних та лабораторних критеріїв, згідно з рекомендаціями Європейського това-



Таблиця 1

**Клініко-анамнестична характеристика хворих з гострим інфарктом міокарда обстежених груп**

Показник	1-ша група (n=214)	2-га група (n=103)
Вік, роки	59,0±0,8	64,4±1,1
Чоловіки	167 (78,09 %)	75 (72,8 %)
Артеріальна гіпертензія	158 (73,8 %)	80 (77,7 %)
Цукровий діабет	29 (13,6 %)	23 (22,3 %)
Індекс маси тіла понад 30 кг/м <sup>2</sup>	55 (25,7 %)	25 (24,3 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	29 (13,6 %)	6 (5,8 %)
Реваскуляризація в анамнезі	2 (0,9 %)	1 (2 %)
Інсульт в анамнезі	12 (5,6 %)	5 (4,9 %)
Фібриляція передсердь в анамнезі	12 (5,6 %)	14 (13,6 %)

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

риства кардіологів та Всеукраїнської асоціації кардіологів України [2, 19].

Частина хворих було оцінено ретроспективно, вони становили 1-шу групу (n=214). До 2-ї групи (n=103) увійшли пацієнти, які були досліджені проспективно з метою валідації розробленого методу оцінювання ризику виникнення ускладнень ГІМ у госпітальний період.

Характеристику хворих досліджуваних груп за демографічними та анамнестичними даними наведено в *табл. 1*.

Проспективна група хворих (2-га група) за клініко-анамнестичними характеристиками практично не відрізнялася від ретроспективної (1-ї групи) хворих, тобто отримані дані на цій вибірці можна перенести на 1-шу групу хворих.

У дослідження не залучали пацієнтів з істинним кардіогенним шоком, тяжкими порушеннями функції нирок, печінки, гострим запальним процесом, анемією, перенесеним інсультом.

У всіх хворих отримували інформовану згоду на проведення додаткових інструментальних та лабораторних досліджень і тривале спостереження.

Усі хворі отримували стандартну базисну терапію, яка відповідала рекомендаціям на момент залучення в дослідження і містила дезагреганти (ацетилсаліцилова кислота з тикагрелором або клопидогрелем), низькомолекулярні гепарини,  $\beta$ -адреноблокатори, інгібітори ангіотензинперет-

ворювального ферменту або блокатори рецепторів до ангіотензину II 1-го типу, антагоністи альдостерону (еплеренон). Більшість хворих отримували водорозчинний кверцетин та триметазидин. Основним методом реваскуляризації у хворих з ГІМ з елевацією сегмента ST 1-ї та 2-ї груп було проведення первинного черезшкірного коронарного втручання, фармакоінвазивна стратегія була використана у 2 % хворих обох груп. Як критерії тяжкості клінічного перебігу госпітального періоду ГІМ використовували розвиток гострої аневрими лівого шлуночка (ЛШ), внутрішньопорожнинного тромбоутворення в ЛШ, гострої недостатності ЛШ II–III класу за Killip, ішемічних ускладнень (рецидив ГІМ, розвиток ранньої післяінфарктної стенокардії), стійкого пароксизму фібриляції передсердь із порушенням гемодинаміки. На основі цих даних було створено індекс госпітальних ускладнень (який визначав кількість наявних у хворого ускладнень із вищеперерахованих, діапазон можливих значень – від 0 до 5 балів). Також у всіх хворих оцінювали частоту розвитку ознак патологічного ремоделювання ЛШ та прогресування його дисфункції за даними динаміки показників ехокардіографії протягом госпітального періоду. До останніх відносили дилатацію ЛШ > 30 %, зниження фракції викиду ЛШ на 15 % і більше, зміну показника E/A зі значень < 1 до значень > 1 за зниженої фракції викиду ЛШ (яку розцінювали як прогресування діастолічної дисфункції), збільшення ступеня вираження діастолічної дисфункції.

Для вирішення поставлених у роботі завдань використовували комплекс клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Ехокардіографічне обстеження проводили на ультразвуковому сканері SSH-880CV Aplio Artida (Toshiba Medical Systems Corporation, Японія) на першу та восьму добу госпітального періоду. Ехокардіографію проводили за стандартною методикою, яка передбачала режим 2D, M-режим та доплерографію. Показники розгорнутого загального аналізу крові визначали на гематологічному автоматичному аналізаторі «Elite 3» (Україна). Показники біохімічного спектра крові отримували на автоматичному біохімічному аналізаторі «A-25» (Іспанія) за допомогою набору реагентів виробництва BioSystems (Іспанія). Активність системного запалення визначали за рівнем С-РБ у плазмі крові на напівавтоматичному біохімічному аналізаторі BTS-350 (Іспанія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою електронних таблиць Microsoft Excel 2016 та програми Statistica (StatSoft Inc, версія 7.0.61.0) з використанням методів описової статистики: t-критерію Стьюдента, критеріїв Манна – Уїтні та

Вілкоксона, коефіцієнтів кореляції Пірсона і Спірмена. Для визначення граничних значень діагностичних або прогностичних критеріїв використали розроблений нами автоматизований алгоритм покрокового підбору оптимального граничного значення на базі Microsoft Excel 2016 та методику побудови ROC-кривих з пакета SPSS Statistics (версія 17.0). Критерієм статистичної значущості відмінностей вважали  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи в 1-й групі ( $n=214$ ) проведено аналіз кореляційних зв'язків між відомими і широко досліджуваними на теперішній час діагностичними лабораторними показниками гострого періоду ГІМ (такими як моноцитарна ланка, WBC, С-РБ, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), глюкоза крові, фібриноген, MPV, відносна ширина розподілу тромбоцитів за розміром (platelet distribution width, PDWc), відсоток великих  $> 12$  fL – тромбоцитів (platelet large cell ratio, P-LCR), холестерин ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЦ)) та індексом госпітальних ускладнень. Результати аналізу наведено в *табл. 2*.

Виявлено статистично значущі кореляційні зв'язки індексу госпітальних ускладнень з досліджуваними показниками (*див. табл. 2*). Так, серед загальноклінічних гематологічних показників найбільш виражений кореляційний зв'язок (зворотний) відзначено для показника відсотка лімфоцитів ( $p < 0,001$ ), меншою мірою з госпітальними ускладненнями була (прямо) пов'язана кількість гранулоцитів, і найслабший (зворотний) кореляційний зв'язок зафіксовано для моноцитів.

Далі у хворих 1-ї групи проаналізували варіювання показників білої крові залежно від кількості ускладнень госпітального періоду в першу добу. На *рис. 1* представлено розподіл середніх значень загальноклінічних показників білої крові у хворих із ГІМ у першу добу захворювання залежно від кількості ускладнень госпітального періоду.

Показники лімфоцитів (як абсолютні значення, так і відсоток у структурі лейкоцитів) мають лінійний розподіл: що нижча кількість, то більше госпітальних ускладнень в одного хворого протягом періоду спостереження. Це підтверджується високим показником кореляції з кількістю ускладнень (*див. рис. 1*). Водночас, хоча відсоток гранулоцитів також мав лінійну (хоча й не таку виражену) кореляцію з кількістю ускладнень, абсолютні значення кількості гранулоцитів мали менш чітку диференціацію у хворих із двома ускладненнями (щодо хворих без ускладнень). У підгрупі пацієнтів із двома ускладненнями госпітального періоду

Таблиця 2

**Кореляційний зв'язок між загальноклінічними гематологічними показниками, відомими діагностичними лабораторними критеріями несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда та індексом госпітальних ускладнень**

Показник	Індекс госпітальних ускладнень
MON, $\cdot 10^9/\text{л}$	-0,12
MON, %	-0,13
LYM, $\cdot 10^9/\text{л}$	-0,18**
LYM, %	-0,26***
GRA, $\cdot 10^9/\text{л}$	0,16*
GRA, %	0,21**
PDWc	0,15*
P-LCR	0,20**
MPV	0,09
WBC	0,19**
С-РБ	0,14
ШКФ за СКД-EPI	-0,12
Глюкоза крові	0,09
ХС ЛПНЦ	-0,09
Фібриноген	0,06

Статистична значущість кореляційного зв'язку: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*\*\*  $p < 0,001$ . MON – моноцити; LYM – лімфоцити; GRA – гранулоцити.

показники моноцитів мали більше середнє значення, ніж у хворих без ускладнень.

Далі у хворих 1-ї групи проведено аналіз кореляційних зв'язків між кількісними гематологічними показниками білої крові та загальноклінічними лабораторними показниками, які відображають ступінь запального процесу, тяжкість стану пацієнта та гетерогенність тромбоцитів, при госпіталізації (кореляції проводилися між значеннями показників, отриманими у відповідні часові проміжки від початку захворювання). Результати кореляційного аналізу представлені в *табл. 3*.

Важливість результатів, наведених у *табл. 3*, полягає в тому, що існує помірна пряма кореляція кількості моноцитів з рівнем С-РБ у першу добу захворювання. Водночас не виявлено чітких кореляцій між показниками білої крові та показниками гетерогенності тромбоцитів (PDWc і P-LCR) у першу добу захворювання, що підтверджує їх незалежність від показників білої крові як діагностичних критеріїв.

Таблиця 3

**Кореляційний зв'язок між кількісними гематологічними показниками білої крові та загальноклінічними лабораторними показниками у хворих з гострим інфарктом міокарда в першу добу**

Показник	С-РБ	PDWc	P-LCR
MON	0,29*	0,15	0,07
LYM	-0,06	-0,02	-0,02
GRA	0,01	0,10	0,09

Статистична значущість кореляційного зв'язку: \*  $p < 0,05$ .

На другому етапі роботи, із урахуванням попередньо отриманих даних, нами було оцінено діагностичні властивості загальноклінічних показників білої крові в першу добу ГІМ щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу захворювання.

Для аналізу діагностичних властивостей були обрані кількісні та відсоткові загальноклінічні показники лейкоцитів у першу добу захворювання. Крім того, адаптуючи до практичного застосування отриману інформацію щодо негативного патогенетичного внеску гранулоцитів, позитивного патогенетичного внеску лімфоцитів та моноцитів, а також враховуючи незалежний діагностичний зміст значень показників негомогенності тромбоцитів за розміром (PDWc та P-LCR) у гострий період захворювання, нами був побудова-

ний комплексний індекс, який враховував ці положення, – лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТІ):

$$ЛТІ = ((GRA - MON) / LYM) \cdot 10 + PDWc + P-LCR.$$

Ще один індекс – лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс із залученням рівня С-РБ (ЛТІ С-РБ) – був побудований із урахуванням отриманих нами раніше даних про те, що рівень С-РБ у першу добу захворювання може заміщати собою інформацію про кількість прозапальної «проміжної» субпопуляції моноцитів:

$$ЛТІ\ С-РБ = ((GRA - MON) / LYM) \cdot 10 + PDWc + P-LCR + C-РБ.$$

Слід зазначити, що з огляду на особливості формулювання в побудові обох критеріїв можуть використовуватися кількісні або відсоткові показники гранулоцитів, моноцитів та лімфоцитів крові (проте всі три показники мають бути одного типу).

Надалі в 1-й групі для цих показників було проведено аналіз кореляційних зв'язків з індексом госпітальних ускладнень. Також було залучено такі відомі (й широко досліджені на теперішній час) комбіновані показники, які враховують внесок лімфоцитарної ланки в патогенез ГІМ: нейтрофільно-лімфоцитарне відношення (NLR) та тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR). Результати цього аналізу наведено в *табл. 4*.

Показники ЛТІ та ЛТІ С-РБ продемонстрували передбачувано найвищий ступінь кореляції з

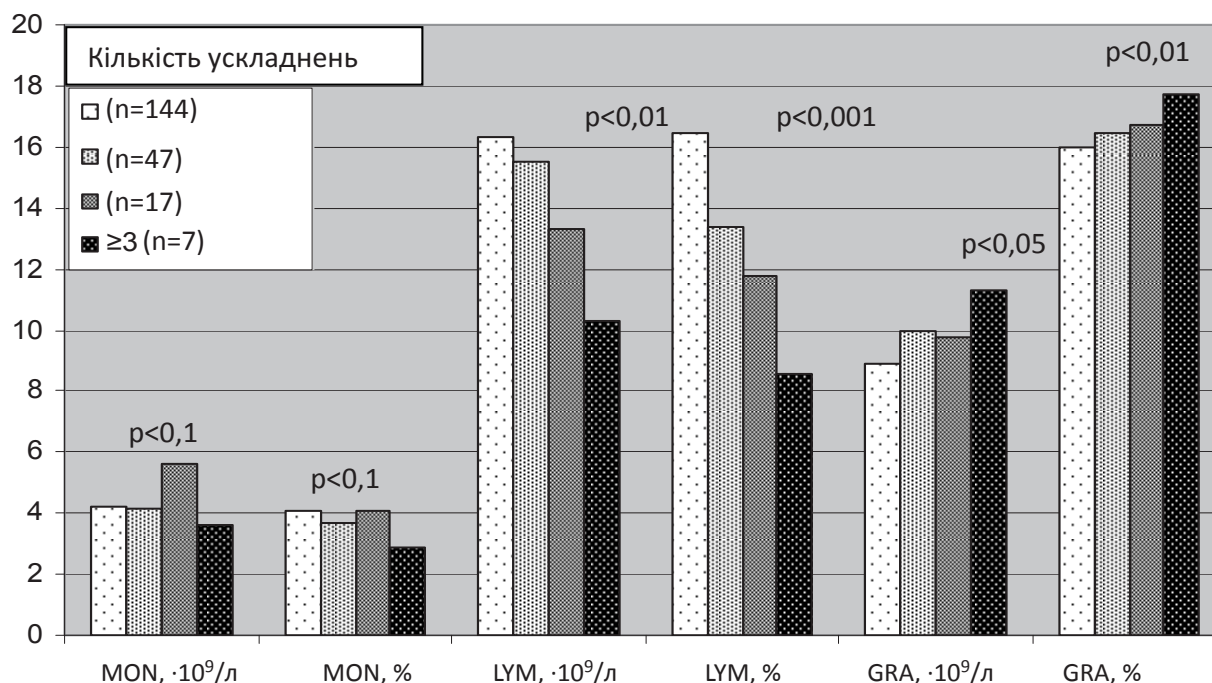


Рис. 1. Середні значення загальноклінічних показників лейкоцитів у хворих з гострим інфарктом міокарда в першу добу захворювання залежно від кількості ускладнень госпітального періоду.

Таблиця 4

**Кореляційний зв'язок між діагностичними лабораторними критеріями несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда та індексом госпітальних ускладнень у першу добу**

Показник	Індекс госпітальних ускладнень
ЛТІ	0,33**
ЛТІ С-РБ	0,34***
NLR	0,22*
PLR	0,19*

Статистична значущість кореляційного зв'язку: \*  $p < 0,01$ ; \*\*  $p < 0,001$ ; \*\*\*  $p < 0,0005$ .

індексом госпітальних ускладнень (відповідно  $p < 0,001$  та  $p < 0,0005$ ). Серед показників, які вже широко вивчалися раніше, зв'язок з несприятливим госпітальним перебігом мали: гранулоцитарно-лімфоцитарне відношення (NLR) та тромбоцитарно-лімфоцитарне відношення (PLR) у першу добу захворювання.

Також критерії ЛТІ та ЛТІ С-РБ підтвердили свої властивості у хворих 1-ї групи:

– ЛТІ  $> 137$  ум. од. (площа під кривою 0,69; чутливість 66,1 %; специфічність 70,8 %; позитивна передбачувальна цінність 55,7 %; негативна передбачувальна цінність 79,0 %; діагностична сила 136,9 %;  $p < 0,0005$  при виділенні групи високого ризику на підставі цього критерію);

– ЛТІ С-РБ  $> 160$  ум. од. (площа під кривою 0,71; чутливість 73,7 %; специфічність 76,5 %; позитивна передбачувальна цінність 63,6 %; негативна передбачувальна цінність 83,9 %; діагностична

сила 150,2 %;  $p < 0,0001$  при виділенні групи високого ризику на підставі цього критерію);

– комбінований критерій ЛТІ С-РБ  $> 160$  ум. од. та/або фракція викиду ЛШ  $< 48$  % у першу добу захворювання мав чутливість 60 % і специфічність 90 % – за наявності обох критеріїв, або чутливість 95 % та специфічність 68 % – якщо враховувався будь-який один із двох критеріїв.

На основі отриманих результатів було створено й апробовано комп'ютерний алгоритм для швидкого оцінювання ступеня ризику розвитку госпітальних ускладнень вже в першу добу ГІМ.

На наступному етапі роботи ми оцінили проспективну групу хворих ( $n=103$ ) з ГКС з елевацією сегмента ST, яка за клініко-анамнестичними характеристиками та проведеним лікуванням не відрізнялася від ретроспективної групи хворих. Проведено аналіз прогностичних маркерів несприятливого перебігу госпітального періоду ГКС на підставі показників загальноклінічного аналізу крові, який передбачав обчислення в першу добу показників NLR та раніше створеного нами на підставі ретроспективного аналізу хворих з ГІМ лейкоцитарно-тромбоцитарного індексу (ЛТІ).

З огляду на те, що на попередніх етапах роботи, при дослідженні ретроспективної когорти хворих з ГІМ, встановили діагностичні критерії високого ризику небажаного клінічного перебігу госпітального періоду захворювання для показників ЛТІ (площа під кривою 0,71; для значень більших за 137 ум. од. – чутливість 63,6 %, специфічність 78,1 %) та NLR (площа під кривою 0,70; для значень більших за 7 ум. од. – чутливість 63,6 %, специфічність 70,8 %), нами оцінено ці критерії в проспективній когорті хворих. Крім того, нами

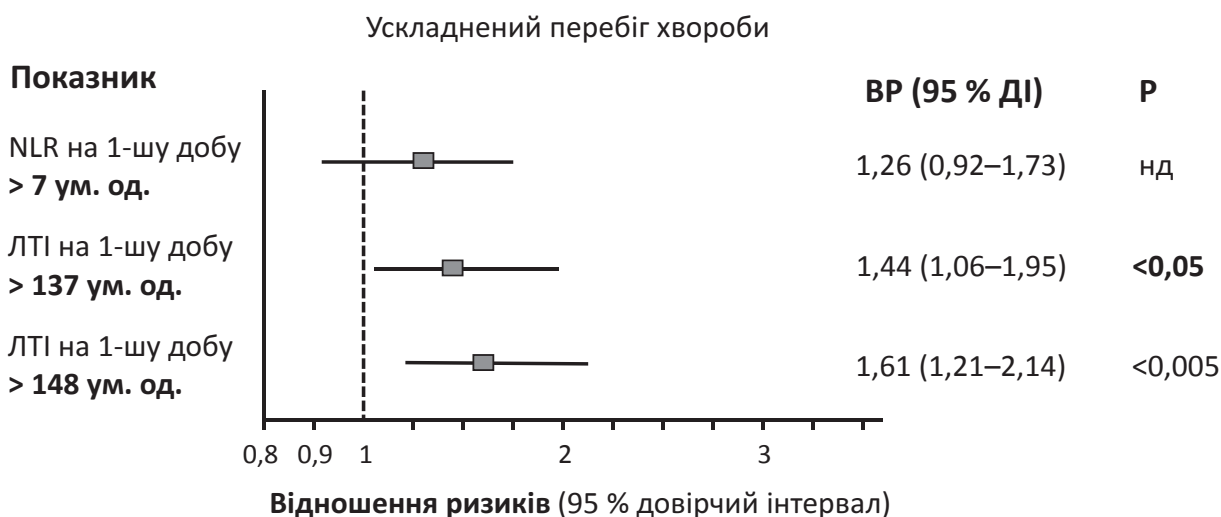


Рис. 2. Оцінка діагностичних маркерів небажаного перебігу гострого інфаркту міокарда в проспективному дослідженні ( $n=103$ ).

Таблиця 5

**Діагностичні властивості обраних лабораторних показників та їх критеріальних значень у хворих проспективного спостереження (n=103) щодо виявлення схильності до ускладненого перебігу госпітального періоду (друга – десята доба) гострого інфаркту міокарда**

Показник (1-ша доба)	Площа під ROC-кривою	Обране значення критерію	Чутливість, %	Специфічність, %	ППЦ, %	НПЦ, %	Діагностична сила, %	P
NLR	0,57	> 7 <sup>1</sup>	53,5	65,6	73,8	43,7	119,1	H3
ЛТІ, ум. од.	0,62	> 137	53,5	71,9	77,5	46,0	125,3	<0,05
ЛТІ, ум. од.	0,62	> 148	48,2	84,3	84,9	47,4	132,7	<0,005

<sup>1</sup> Для цього показника не знайдено кращого критеріального значення, ніж те, що було встановлене в попередньому фрагменті роботи. H3 – не значуще.

(з урахуванням певних відмінностей у характеристиках проспективної групи від групи, яку було досліджено в попередньому фрагменті) було обчислено нові діагностичні критерії для показників NLR та ЛТІ (із побудовою відповідних ROC-кривих), які б краще відповідали особливостям цієї групи хворих. Результати оцінювання наведено на *рис. 2* та в *табл. 5*.

Таким чином, у проспективному апробаційному дослідженні показник ЛТІ у першу добу ГІМ виявився ефективнішим за інші показники, зокрема, ефективнішим, ніж широко вживаний лейкоцитарний маркер NLR при визначенні схильності до ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання.

## ОБГОВОРЕННЯ

Серед загальноклінічних лабораторних показників у першу добу ГІМ кількісні та відсоткові показники лейкоцитарної ланки крові, а також показники гетерогенності тромбоцитів за розміром мають найбільшу інформативність як діагностичні критерії схильності до ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання.

Імунні запальні реакції, викликані інфарктом міокарда, значною мірою визначають тяжкість пошкодження міокарда. З одного боку, прозапальні зрушення в імунній системі можуть сприяти загибелі кардіоміоцитів. З іншого боку, ангиогенез, регенеративні імунні реакції можуть сприяти регенерації пошкодженого міокарда та відновленню роботи серця [32].

Відносно застосування показників клітинного імунітету в загальній клінічній практиці лікування хворих з ГІМ слід зазначити: незважаючи на те, що сам собою підвищений показник WBC був пов'язаний зі збільшеною частотою розвитку небажаних кардіоваскулярних явищ у хворих з ГІМ [10], в оцінюванні ступеня тяжкості перебігу захво-

рування та прогнозуванні віддалених наслідків лікування (зокрема інтервенційного) інформативнішими виявилися показники, побудовані на співвідношеннях між кількістю окремих клітинних елементів білої крові та тромбоцитарної ланки [7].

Важливо розуміти, що пул білих клітин крові складається з різних субпопуляцій, роль яких у патогенезі ГІМ може бути протилежною. Так, активовані нейтрофільні гранулоцити були виявлені в коронарних тромбах у пацієнтів з ГІМ, які перенесли первинне черезшкірне коронарне втручання [27]. Збільшення кількості гранулоцитів також пов'язане з вищим ризиком розвитку серцево-судинних захворювань – інфаркту міокарда та ішемічного інсульту. Крім того, більша кількість гранулоцитів пов'язана з вищим рівнем реєстрації субклінічного атеросклерозу, який визначали шляхом оцінювання наявності кальцинозу коронарних артерій серця [14].

Останні дані показали, що нейтрофіли є гетерогенною популяцією з різними підмножинами та функціональними характеристиками (тобто клітини CD177+, нейтрофіли OLFM4+, проангіогенні нейтрофіли, нейтрофіли, що зазнають зворотної міграції, та старі нейтрофіли). Мікровезикули, як похідні нейтрофілів, представляють ще один механізм, за допомогою якого нейтрофіли посилюють запальні процеси в ушкоджених тканинах серця [33]. Також поліморфноядерні клітини здатні вивільняти нейтрофільні позаклітинні пастки (neutrophil extracellular traps, NET) у простір судин у тому місці, яке зазнало пошкодження або інфекційної інтервенції. При коронарній катастрофі ця система може діяти неадекватно, вивільняючи значну кількість таких пасток у простір судини, яка не містить інфекції, проте має атеротромбоз із розвитком ГІМ. NET – це прозапальні і протромботичні волокна ядерної ДНК, які можуть захоплювати інші лейкоцити та тромбоцити і поширювати тромбоз. Доведено, що кількість NET негативно корелює зі швидкістю нормалізації сегмента ST та

позитивно – з розміром інфаркту міокарда [27]. Навпаки, лімфоцити, особливо помічник В2 і Т-клітини, як елементи адаптивної імунної системи, можуть приглушити та обмежити запалення. Нижча кількість лімфоцитів була пов'язана з прогресуванням атеросклерозу та несприятливими клінічними результатами в пацієнтів із серцевою недостатністю та ГКС [37, 40]. Тому показник WBC не відображає протилежно спрямованих змін різних його складових, які взаємно нівелюються.

Моноцити роблять свій внесок у розвиток інфаркту міокарда та його загоєння: моноцити беруть участь не тільки в ремоделюванні ЛШ у післяінфарктний період, а й відіграють значну роль у розвитку ускладнень, зокрема внутрішньосерцевого тромбоутворення [16].

Моноцитарно-тромбоцитарний зв'язок позитивно корелює з розміром запалення в міокарді у хворих із ГІМ. Вибір інгібітора P2Y<sub>12</sub> може впливати на формування моноцитарно-тромбоцитарної агрегації, при цьому тикагрелор показує найнижчий рівень агрегації. Зв'язок між блокуванням агрегації тромбоцитів, запаленням міокарда та ремоделюванням ЛШ може представляти значення для захисту міокарда під час процедури ревазуляризації [23].

У дослідженні CADILLAC встановлено, що кількість тромбоцитів, яка сама собою не впливає на ефективність черезшкірних втручань, корелює із частотою рестенозу та тромбозу стента [29]. При цьому показники середнього розміру тромбоцитів (MPV) і зміни розмірів тромбоцитів (PDW) є важливими та простими маркерами значної активності тромбоцитів [18, 38]. Більші тромбоцити частіше сітчасті, ніж менші тромбоцити, містять більше протромботичного матеріалу (тромбоксан А<sub>2</sub>, фактор тромбоцитів 4,  $\alpha$ -гранули, Р-селектин та фактор росту тромбоцитів), є незалежним предиктором слабкої відповіді на подвійну антиромбоцитарну терапію [9]. Більші тромбоцити зазвичай відносно молоді й містять більше внутрішньоклітинних гранул. Отже, вони мають більший тромбогенний потенціал [13, 21].

T. Rechciński та співавтори продемонстрували, що MPV та коефіцієнт великих тромбоцитарних клітин (P-LCR) пов'язані з вищою довгостроковою смертністю в пацієнтів із ГІМ, які перенесли інтервенційні втручання [8, 30]. P-LCR визначається як відсоток тромбоцитів, що перевищує нормальне значення об'єму тромбоцитів у 12 fL від загальної кількості тромбоцитів (норма для P-LCR становить < 30 % загальної кількості тромбоцитів).

Кількість великих незрілих тромбоцитів у хворих із ГКС зумовлена підвищеною активністю

кісткового мозку. PDW є загальнодоступним біомаркером, який дозволяє прогнозувати розвиток серцевої недостатності у хворих із ГІМ після черезшкірного коронарного втручання [24].

З огляду на значний (позитивний чи негативний) внесок різних видів імунних клітин у патофізіологію коронарного атеротромбозу, більша інформативність притаманна саме комбінованим показникам, що у своїй структурі враховують спрямованість того чи іншого простого показника. Зокрема, відношення нейтрофільних гранулоцитів до лімфоцитів (NLR) у пацієнтів з ГКС було статистично значущим предиктором госпітальної та 6-місячної смерті після коронарних втручань [6, 34], який передбачає розвиток гострого тромбозу стента [5], а також шлуночкові аритмії та синдром по reflow у хворих з ГІМ [3]. Значення NLR > 4,9 мали точність 70 % та специфічність 65 % при прогнозуванні внутрішньолікарняної летальності [5].

У нашій роботі було створено діагностичний маркер прогнозу ризику госпітальних ускладнень – лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТІ), який є більш інформативним, ніж широко відомий NLR, за рахунок того, що наш індекс враховує більшу кількість показників загального аналізу крові та їх взаємозв'язок.

**Обмеження роботи.** Обмеження роботи пов'язані з одноцентровим дизайном дослідження, в умовах рутинного використання первинної ревазуляризації міокарда більшості хворих з ГІМ на тлі призначення сучасної фармакотерапії. Ми не досліджували ефективність ревазуляризації та не порівнювали хворих залежно від цього показника і не знаємо, чи був вплив самої процедури, механічної ревазуляризації, порівняно з фармакологічною чи спонтанною, на динаміку клітинних показників крові та розвиток ускладнень. Крім того, внаслідок недостатньої кількості хворих у досліджуваній вибірці нами були об'єднані ускладнення ГІМ з різними механізмами їх виникнення, що потребує подальших досліджень за участю більшої кількості хворих. Тому для верифікації отриманих перших результатів необхідне проведення багатоцентрового дослідження в кардіологічних центрах країни.

## ВИСНОВКИ

1. Кількісні та відсоткові показники лейкоцитарної ланки крові, а також показники гетерогенності тромбоцитів за розміром, оцінені в першу добу гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST, мають найбільшу інформатив-

ність як діагностичні критерії схильності до ускладненого перебігу госпітального періоду захворювання.

2. Враховуючи складні причинно-наслідкові взаємозв'язки показників клітинного складу крові в патогенезі гострого інфаркту міокарда, був розроблений потужний діагностичний критерій (лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс із залученням рівня С-реактивного білка (ЛТІ С-РБ) > 160 ум. од.), що дозволяє виділяти хворих з високим ризиком із чутливістю 67 %, специфічністю 82 %. При комбінації з показником фракції викиду лівого шлуночка в першу добу гострого інфаркту міокарда розроблений лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс має чутливість до 95 % та специ-

фічність до 90 % для визначення ризику розвитку ускладнень у хворих протягом госпітального періоду захворювання.

3. Проведений аналіз показав, що серед показників рівня запалення найбільш інформативним у проспективному дослідженні виявився лейкоцитарно-тромбоцитарний індекс (ЛТІ). Зокрема він має більшу інформативність, ніж відомий показник нейтрофільно-лімфоцитарне відношення, що доводить можливість його застосування в клінічній практиці.

4. Створений комп'ютерний алгоритм розрахунку індексу ризику розвитку ускладнень може бути впроваджений у сучасні заклади охорони здоров'я України.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз результатів – О.П., Т.Т.; збір матеріалу – О.Ш., І.Т., О.Д.; статистичне опрацювання даних – О.Ш.; оформлення статті – О.Д.*

## Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я і медичної допомоги та модель покращання в сучасних умовах: посібник для кардіологів, ревматологів, терапевтів, організаторів охорони здоров'я та лікарів загальної практики / Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска НАМН України.– Київ: Друкарня «Гордон», 2016.– 261 с.
2. Пархоменко О.М., Амосова К.М., Дзяк Г.В. та ін. Рекомендації Асоціації кардіологів України щодо ведення пацієнтів з гострим коронарним синдромом з елевацією сегмента ST // Укр. кардіол. журн.– 2013.– Додаток 3.
3. Akpek M., Kaya M.G., Lam Y.Y. et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention // Amer. J. Cardiology.– 2012.– Vol. 110 (5).– P. 621–627. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.041.
4. All WHO fact sheets: Cardiovascular diseases (CVDs). Fact sheet number 317, 2017. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
5. Ayka B., Akin F., Celik O. et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is related to stent thrombosis and high mortality in patients with acute myocardial infarction // Angiology.– 2015.– Vol. 66 (6).– P. 545–552. doi: 10.1177/0003319714542997.
6. Azab B., Zaher M., Weiserbs K.F. et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction // Am. J. Cardiol.– 2010.– Vol. 106 (4).– P. 470–476. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.03.062.
7. Budzianowski J., Pieszko K., Burchardt P. et al. The Role of Hematological Indices in Patients with Acute Coronary Syndrome // Disease Markers.– 2017. doi: 10.1155/2017/3041565.
8. Celik T., Kaya M.G., Akpek M. et al. Predictive value of admission platelet volume indices for in-hospital major adverse cardiovascular events in acute ST-segment elevation myocardial infarction // Angiology.– 2015.– Vol. 66 (2).– P. 155–162. doi: 10.1177/0003319713513493.
9. Cesari F., Marcucci R., Gori A.M. et al. Reticulated platelets predict cardiovascular death in acute coronary syndrome patients // Thromb. Haemostasis.– 2013.– Vol. 109 (5).– P. 846–853. doi: 10.1160/TH12-09-0709.
10. Chia S., Nagurney J.T., Brown D.F. et al. Association of leukocyte and neutrophil counts with infarct size, left ventricular function and outcomes after percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction // Am. J. Cardiol.– 2009.– Vol. 103 (3).– P. 333–337. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.09.085.
11. Choi D.H., Kobayashi Y., Nishi T. et al. Combination of mean platelet volume and neutrophil to lymphocyte ratio predicts long-term major adverse cardiovascular events after percutaneous coronary intervention // Angiology.– 2019.– Vol. 70 (4).– P. 345–351. doi: 10.1177/0003319718768658.
12. Dentali F., Nigro O., Squizzato A. et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature // Intern. J. Cardiology.– 2018.– Vol. 266.– P. 31–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
13. Desai K.N., Patel K., Shah M. et al. A study of platelet volume indices (PVI) in patients of coronary artery disease and acute myocardial infarction tertiary care hospital // Int. J. Adv. Res.– 2013.– Vol. 1 (6).– P. 185–191.
14. Fani L., van der Willik K.D., Bos D. et al. The association of innate and adaptive immunity, subclinical atherosclerosis, and cardiovascular disease in the Rotterdam Study: A prospective cohort study // PLoS Med.– 2020.– Vol. 17 (5).– P. e1003115. doi: 10.1371/journal.pmed.1003115.
15. Fernandez-Ruiz I. Immune system and cardiovascular disease // Nat. Rev. Cardiol.– 2016.– Vol. 13 (9).– P. 503. doi: 10.1038/nrcardio.2016.127.
16. Frantz S., Hofmann U., Fraccarollo D. Monocytes/macro-

- phages prevent healing defects and left ventricular thrombus formation after myocardial infarction // *F.A.S.E.B. J.*– 2013.– Vol. 3.– P. 871–881. doi: 10.1096/fj.12-214049.
17. Frostegard J. The immune system in atherosclerosis. Immunomodulatory or antiinflammatory treatment that is effective against atherosclerosis and its complications are needed to ensure the hypothesis // *Lakartidningen.*– 2013.– Vol. 110 (43-44).– P. 1931–1934.
  18. Gawlita M., Wasilewski J., Osadnik T. et al. Mean platelet volume and platelet-large cell ratio as prognostic factors for coronary artery disease and myocardial infarction // *Folia Cardiologica.*– 2015.– Vol. 10 (6).– P. 418–422.
  19. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. ESC Scientific Document Group, 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
  20. Idzkowska E., Eljaszewicz A., Miklasz P. et al. The role of different monocyte subsets in the pathogenesis of atherosclerosis and acute coronary syndromes // *Scand. J. Immunol.*– 2015.– Vol. 82 (3).– P. 163–173. doi: 10.1111/sji.12314.
  21. Kanbay A., Tutar N., Kaya E. et al. Mean platelet volume in patients with obstructive sleep apnea syndrome and its relationship with cardiovascular diseases // *Blood Coagulation Fibrinolysis.*– 2013.– Vol. 24.– P. 532–536. doi: 10.1097/MBC.0b013e32835e98da.
  22. Kaptoge S., Angelantonio E.D. Emerging risk factors collaboration C-reactive protein, fibrinogen, and cardiovascular disease prediction // *New Engl. J. Medicine.*– 2012.– Vol. 367 (14).– P. 1310–1320. doi: 10.1056/NEJMc1213688.
  23. Kossmanna H., Rischplerb Ch., Hanusa F. et al. Monocyte-platelet aggregates affect local inflammation in patients with acute myocardial infarction // *Int. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 287.– P. 7–12. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.04.009.
  24. Kowara M., Grodecki K., Huczek Z. et al. Platelet distribution with predicts left ventricular dysfunction in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention // *Kardiologia Polska.*– 2017.– Vol. 75 (1).– P. 42–47. doi: 10.5603/KP.a2016.0137.
  25. Libby P., Skerrett P.J. Searching for hidden heart risks // *Newsweek.*– 2005.– Vol. 146 (14).– P. 73–74.
  26. Malhotra R., Marcelli D., von Gersdorff G. et al. Relationship of neutrophil-to-lymphocyte ratio and serum albumin levels with C-reactive protein in hemodialysis patients: results from 2 International Cohort Studies // *Nephron.*– 2015.– Vol. 130 (4).– P. 263–270. doi: 10.1159/000437005.
  27. Mangold A., Alias S., Scherz T. et al. Coronary neutrophil extra cell ulartrapburden and deoxyribonuclease activity in ST-elevation acute coronary syndrome are predictors of ST-segment resolution and in farct size // *Circ. Res.*– 2015.– Vol. 116 (7).– P. 1182–1192. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.304944.
  28. McEvoy M., Attia J., Thakkinstian A. Neutrophil lymphocyte ratio and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis // Published online.– 2018.– 11. doi: 10.1155/2018/2703518.
  29. Nikolsky E., Grines C.L., Cox D.A. et al. Impact of baseline platelet count in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention in acute myocardial infarction (from the CADILLAC trial) // *Am. J. Cardiol.*– 2007.– Vol. 99 (8).– P. 1055–1061. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.11.066.
  30. Rechciński T., Jasińska A., Forys J. et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention // *Cardiol. J.*– 2013.– Vol. 20.– P. 491–498. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
  31. Sharma K., Patel A.K., Shah K.H., Konat A. Is neutrophil-to-lymphocyte ratio a predictor of coronary artery disease in Western Indians? // *Intern. J. Inflammation.*– 2017.– Vol. 2017. Article ID 4136126. doi: 10.1155/2017/4136126.
  32. Shiyovich A., Gilutz H., Plakht Y. White blood cell subtypes are associated with a greater-long-term risk of death after acute myocardial infarction // *Tex. Heart. Inst. J.*– 2017.– Vol. 44 (3).– P. 176–188. doi: 10.14503/THIJ-16-5768.
  33. Silvestre-Roig C., Braster Q., Ortega-Gomez A., Soehnlein O. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation // *Nature Reviews Cardiology.*– 2020. doi: 10.1038/s41569-019-0326-7.
  34. Tamhane U.U., Aneja S., Montgomery D. et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome // *Am. J. Cardiol.*– 2008.– Vol. 102 (6).– P. 653–657. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.05.006.
  35. Thomas G., Tacke R., Hedrick C.C., Hanna R.N. Nonclassical patrolling monocyte function in the vasculature // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35 (6).– P. 1306–1316. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304650.
  36. Top 10 Causes of Death. GBD Compare. 2016. <http://viz.healthmetricsandevaluation.org/gbd-compare/>
  37. Vaduganathan M., Ambrosy A.P., Greene S.J. et al. Predictive value of low relative lymphocyte count in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction: insights from the EVEREST trial // *Circulation: Heart Failure.*– 2012.– Vol. 5 (6).– P. 750–758. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.97052.
  38. Vagdatli E., Gounari E., Lazaridou E. et al. Platelet distribution with: a simple, practical and specific marker of activation of coagulation // *Hippokratia.*– 2010.– Vol. 14 (1).– P. 28–32.
  39. Verdoia M., Nardin M., Gioscia R. et al. Atherosclerosis Study Group (NAS). Higher neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) increases the risk of suboptimal platelet inhibition and major cardiovascular ischemic events among ACS patients receiving dual antiplatelet therapy with ticagrelor // *Vascul. Pharmacol.*– 2020.– Vol. 132.– P. 106765. doi: 10.1016/j.vph.2020.106765.
  40. Zouridakis E.G., Garcia-Moll X., Kaski J.C. Usefulness of the blood lymphocyte count in predicting recurrent instability and death in patients with unstable angina pectoris // *Amer. J. Cardiology.*– 2000.– Vol. 86 (4).– P. 449–451. doi: 10.1016/s0002-9149(00)00963-2.



## Новые возможности оценки риска развития госпитальных осложнений у больных с острым инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST по данным изучения клеточного состава крови

А.Н. Пархоменко, А.В. Шумаков, Т.В. Талаева, И.В. Третьак, Е.В. Довгань

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

**Цель работы** – создать новый метод оценки риска развития осложнений у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с элевацией сегмента ST на основе изучения клеточного состава крови и адаптировать его к практическому применению в широкой клинической практике.

**Материалы и методы.** В исследование включили 317 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST на ЭКГ, которые в период с января 2014 г. по июнь 2020 г. были госпитализированы в отделение реанимации и интенсивной терапии. Часть больных была оценена ретроспективно, они составили 1-ю группу (n=214). Во 2-ю группу (n=103) вошли пациенты, которые были исследованы проспективно с целью валидации разработанного метода оценки риска возникновения осложнений ОИМ в госпитальный период. По клинико-анамнестическим характеристикам и проведенному лечению группы больных не отличались. Для оценки критериев тяжести клинического течения был создан индекс госпитальных осложнений, который определял количество имеющихся у больного осложнений.

**Результаты и обсуждение.** Проведен ряд корреляционных анализов для изучения взаимосвязей между компонентами белой крови, гетерогенностью тромбоцитов, показателями системного воспаления и индексом госпитальных осложнений. На основе этих данных был построен комплексный индекс – лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс (ЛТИ):  $LTI = ((GRA - MON) / LYM) \cdot 10 + PDWc + P-LCR$ , где: GRA – количество гранулоцитов в крови, MON – количество моноцитов, LYM – количество лимфоцитов, PDWc – показатель процента распределения тромбоцитов по размеру и P-LCR – процент крупных (> 12fl) тромбоцитов. При оценке корреляционных связей созданного нами показателя ЛТИ с индексом госпитальных осложнений и комбинированным показателем нейтрофильно-лимфоцитарное отношение (NLR) у пациентов 1-й группы наблюдали предсказуемо высшую степень корреляции ЛТИ с индексом госпитальных осложнений (соответственно  $p < 0,001$  и  $p < 0,0005$ ). При значении ЛТИ > 137 усл. ед. можно судить о повышенном риске развития госпитальных осложнений ОИМ (чувствительность 64 %, специфичность 78 %, площадь под кривой 0,72). Таким образом, в проспективном апробационном исследовании показатель ЛТИ в первые сутки ОИМ оказался статистически значимо ( $p < 0,05$ ) эффективнее других показателей, в частности, эффективнее, чем широко применяемый лейкоцитарный маркер NLR при определении склонности к неблагоприятному течению госпитального периода заболевания.

**Выводы.** Созданный компьютерный алгоритм расчета индекса риска развития осложнений у больных с ОИМ в первые сутки может быть широко внедрен в современные учреждения здравоохранения Украины.

**Ключевые слова:** острый инфаркт миокарда, общий анализ крови, прогноз, лейкоцитарно-тромбоцитарный индекс.

## New opportunities to assessing the risk of hospital complications in patients with ST-elevation myocardial infarction according to the study of the blood cells

О.М. Parkhomenko, О.В. Shumakov, Т.В. Talayeva, I.V. Tretyak, О.В. Dovhan

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

**The aim** – to create a new method of assessing the development of hospital complications in STEMI patients by studying blood cell composition and its adaptation to practical application in general clinical practice.

**Materials and methods.** The study was involved 317 patients with acute myocardial infarction (AMI) who was admitted from January 2014 to June 2020 to the intensive care unit. Some patients were evaluated retrospectively and were in group 1 (n=214). Group 2 – 103 patients, who were studied prospectively. The group of patients did not differ in clinical and anamnestic characteristics and treatment. An index of hospital complications was created for assessing the criteria of the severity of the clinical course.

**Results and discussion.** A number of correlation analyses were performed to examine the relationships between white blood components, platelet heterogeneity and systemic inflammation, and the hospital complication index. On the basis of these data we have built a complex index – leukocyte-platelet index (LTI):  $LTI \text{ (conditional unit)} = ((GRA - MON) / LYM) \cdot 10 + PDWc + P-LCR$ , where: GRA is the number of granulocytes in the blood test, MON is the number of monocytes, LYM is the number of lymphocytes, PDWc is the percentage of platelet distribution by size, and P-LCR is the percentage of large (> 12fl) platelets. When assessing in group 1 correlations with the index of nosocomial complications and combined indicators: neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and the LTI index created by us showed the highest degree of correlation with the index of hospital complications ( $p < 0.001$  and  $p < 0.0005$ , respectively). When the value of LTI > 137 conventional units can be judged on the increased risk of nosocomial complications of AMI (sensitivity 64 %, specificity 78 %, area under the curve 0.72). Thus, in a prospective approbation study, the LTI on the first day of AMI was significantly ( $p < 0.05$ ) better than other indicators, in particular, better than the widely used leukocyte marker NLR in determining the susceptibility to the undesirable course of the hospital period of the disease.

**Conclusions.** The created computer algorithm for calculating the risk index of complications in patients with AMI on the first day can be widely implemented in modern health care facilities in Ukraine.

**Key words:** acute myocardial infarction, general blood test, prognosis, leukocyte-platelet index.

# Клініко-анамнестична характеристика й особливості перебігу гострого інфаркту міокарда у хворих без гемодинамічно значущого стенозу коронарних артерій

В.Й. Целуйко, Т.В. Пильова, Л.М. Яковлева

Харківська медична академія післядипломної освіти

**Мета роботи** – визначити клініко-анамнестичні показники й особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда (ІМ), які обумовлюють прогноз хворих з інфарктом міокарда з необструктивним ураженням коронарних артерій (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA) у гострий період.

**Матеріали і методи.** Для попереднього аналізу відібрано 1000 історій хвороб пацієнтів, які були послідовно госпіталізовані до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради за період від січня 2015 р. до грудня 2019 р. з діагнозом ІМ. Усім пацієнтам у гострий період ІМ проводили коронарну ангіографію та стандартні загальноклінічні лабораторні й інструментальні дослідження. З них критерієм діагнозу MINOCA відповідали 33 (3,3 %) пацієнти, які ввійшли до подальшого аналізу і сформували I групу. До II групи увійшли 73 хворих з ІМ, послідовно госпіталізованих з червня до грудня 2019 р., у яких за даними коронарної ангіографії були виявлені стенози інфаркт-залежної коронарної артерії (КА) понад 50 %.

**Результати та обговорення.** Встановлено, що частка жінок у групі хворих з MINOCA (I група) була статистично значуще більшою, ніж у II групі ( $p=0,00001$ ). Поширеність таких факторів ризику, як гіперліпідемія і куріння ( $p=0,0497$ ;  $p=0,0096$ ), у I групі була меншою, ніж у II групі. Середній рівень діастолічного артеріального тиску (АТ) у хворих I групи був статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів II групи. При порівнянні лабораторних показників встановлено, що у хворих I групи були статистично значуще нижчими середні рівні гемоглобіну ( $p=0,003834$ ), лейкоцитів ( $p=0,000376$ ) та лімфоцитів ( $p=0,003423$ ). У I групі частка хворих з діастолічною дисфункцією була статистично значуще більшою, ніж у II групі ( $p=0,0084$ ). За результатами коронарної ангіографії у хворих I групи поширеність звивистих КА була більшою, ніж у пацієнтів II групи ( $p=0,0255$ ).

**Висновки.** Серед хворих із MINOCA частіше трапляються жінки, а частка пацієнтів з гіперліпідемією і курінням менша, ніж при ІМ на тлі обструктивного атеросклеротичного ураження. У пацієнтів з MINOCA частіше реєструють діастолічну дисфункцію, а за результатами лабораторних обстежень рівні гемоглобіну і лейкоцитів є нижчими, ніж при ІМ зі стенозом КА. Незалежними чинниками, які асоціюються з розвитком ускладнень у гострий період MINOCA, є зниження діастолічного АТ, збільшення систолічного АТ та вік.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, інфаркт міокарда з необструктивними ураженням коронарних артерій, коронарна ангіографія.

Із широким упровадженням у клінічну практику коронарної ангіографії (КАГ), як ключового діагностичного методу в прийнятті рішення щодо реперфузійної стратегії лікування хворих з гострим коронарним синдромом, поширеність інфаркту міокарда з необструктивним ураженням коронарних артерій (myocardial infarction with

nonobstructive coronary arteries, MINOCA) стала сягати 5–6 % випадків із діапазоном від 5 до 15 %, що пов'язано з особливостями вибірки і відсутністю єдиних критеріїв діагностики в різних клінічних дослідженнях і реєстрах [11].

Згідно з четвертим універсальним визначенням інфаркту міокарда (ІМ) і погоджувальним

документом робочої групи з MINOCA, цей діагноз встановлюють за наявності трьох головних критеріїв: по-перше, критерії ІМ згідно з рекомендаціями; по-друге, відсутність обструктивного ураження коронарних артерій (КА) за даними КАГ, зокрема ангіографічних стенозів понад 50 %; по-третє, відсутність іншої причини пошкодження міокарда, наприклад сепсису, легеневої емболії, міокардиту [12]. Слід зазначити, що згідно з чинними рекомендаціями синдром Такоубо хоча й може клінічно імітувати й розглядатися як робочий діагноз MINOCA, але за умови швидкого відновлення руху стінок серця та функції лівого шлуночка (ЛШ) не класифікується як ця патологія [12].

Причини виникнення MINOCA можна розділити на дві великі групи: атеросклеротичне ураження судин без стенозу, яке призводить до розвитку некрозу міокарда, та інші чинники, які хоча й спричиняють ішемію та загибель кардіоміоцитів, але не пов'язані з атеросклерозом. До першої групи належать ерозія або розрив атеросклеротичної бляшки з утворенням неоклюзивного тромбу з дистальною емболізацією та/або спазмом КА. Можливим є також минулий повний тромбоз зі спонтанним тромболізом. До неатеросклеротичних причин ІМ належать спазм епікардіальних артерій, коронарна мікроциркуляторна дисфункція, тромбоз КА або мікросудинного русла внаслідок тромбофілії, невідповідність між потребою і доставкою кисню, спонтанна дисекція КА та інші [7].

Порівняно з гострим ІМ на тлі обструктивної ішемічної хвороби серця серед хворих з MINOCA більше жінок, рідше реєструють атерогенні дисліпідемії [8]. Щодо поширеності інших традиційних факторів ризику, то дані є суперечливими, існують вказівки, що MINOCA частіше спостерігається в осіб молодого віку та курців, ніж при ІМ на тлі обструктивного ураження КА [7].

Попри гетерогенність причин, у цілому клінічна картина MINOCA майже не відрізняється від такої при ІМ з обструктивним атеросклерозом КА, водночас різноманітні механізми розвитку ішемії можуть певним чином впливати на клінічну гетерогенність виявів захворювання [11].

Дані щодо віддаленого прогнозу хворих, які перенесли MINOCA, є нечисленними та дещо відрізняються. Так, за результатами дослідження S. Pasupathy та співавторів, смертність протягом року при MINOCA становить 4,7 %, що менше, ніж при ІМ з обструкцією КА (6,7 %), проте це не дозволяє вважати прогноз сприятливим [8]. В іншому дослідженні показник смертності або розвитку реінфаркту в пацієнтів з MINOCA становив 3,9 % та був статистично значуще нижчим, ніж у хворих з ІМ з обструктивним ураженням КА (6,1 %;  $p=0,028$ ) [3]. Водночас у роботі B. Safdar та

співавторів віддалений прогноз у разі MINOCA та ІМ зі стенозуювальним атеросклерозом суттєво не відрізнявся [9].

**Мета роботи** – визначити клініко-анамнестичні показники й особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда, які обумовлюють прогноз хворих з інфарктом міокарда з необструктивним ураженням коронарних артерій у гострий період.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для попереднього аналізу відібрано 1000 історій хвороб пацієнтів, послідовно госпіталізованих до КНП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради за період від січня 2015 р. до грудня 2019 р. з діагнозом ІМ, який встановлювали згідно з четвертим універсальним визначенням ІМ [12]. Усім хворим у гострий період ІМ проводили КАГ. З них критеріям діагнозу MINOCA відповідали 33 (3,3 %) пацієнти, які ввійшли до подальшого аналізу і сформували I групу. До II групи увійшли 73 хворих з ІМ, послідовно госпіталізованих з червня до грудня 2019 р., у яких за даними КАГ були виявлені стенози інфарктзалежної КА понад 50 %.

Критеріями вилучення були тяжка супутня патологія (вади клапанів, онкологічні захворювання, хронічне захворювання нирок (ХЗН) вище II стадії, тяжкий перебіг цукрового діабету 2-го типу тощо).

У всіх пацієнтів, крім загальноклінічного обстеження, проводили електрокардіографічне дослідження (відразу при госпіталізації до стаціонару, але не пізніше 24 год від початку болювого синдрому за допомогою апарата ЕКГ 300 G (Heaco, Великобританія)), вимірювали систолічний (САТ) і діастолічний (ДАТ) артеріальний тиск, частоту серцевих скорочень (ЧСС). Виконували клінічний аналіз крові з визначенням рівнів гемоглобіну, еритроцитів, ШОЕ, тромбоцитів, лейкоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів за стандартною методикою. Біохімічні дослідження передбачали визначення вмісту аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, загального білірубину, глюкози крові, сечовини, креатиніну з розрахунком швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за допомогою формули СКД-ЕРІ [1]. Також визначали рівень тропоніну I у сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія). Показники ліпідного обміну: вміст загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) визначали ферментативним методом на автоаналізаторі Stat Fax 1904 plus (США). Вміст холестерину ліпопротеїнів

низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою Friedewald [9].

КАГ виконували переважно через правий транстрадіальний доступ, за методом селективної катетеризації КА на апараті TOSHIBA INFX-8000С (Японія) з програмним забезпеченням за загальноприйнятою методикою. Оцінювали наявність гемодинамічно значущих стенозів КА за класифікацією Американської асоціації серця [2].

Ехокардіографію (ЕхоКГ) проводили на апараті Sonoline G40 (Siemens, Німеччина) при госпіталізації та на 7-му добу від початку розвитку ІМ. Оцінювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердь, правого шлуночка, кінцевий систолічний об'єм (КСО) та кінцевий діастолічний об'єм (КДО) ЛШ, об'єм ЛП, товщину задньої стінки ЛШ та міжшлуночкової перегородки у діастолу, діаметр аорти, розраховували масу міокарда ЛШ (за формулою Penn Convention) та фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, а також наявність зон порушення кінетики стінок ЛШ. Об'ємні показники були віднесені до площі поверхні тіла з розрахунком індексів: кінцевосистолічного (КСІ) та кінцеводіастолічного (КДІ). Діастолічну функцію ЛШ досліджували на підставі оцінки трансмітрального потоку в імпульсному доплерівському режимі з визначенням максимальної швидкості раннього діастолічного наповнення ЛШ (Е), максимальної швидкості систоли ЛШ (А), відношення цих показників, часу ізвольомічного розслаблення ЛШ та часу уповільнення швидкості раннього діастолічного потоку.

Оцінювали гострі ускладнення перебігу ІМ, а саме розвиток гострої лівошлуночкової недостатності (ГЛШН) III–IV класу за Killip, фібриляції шлуночків/шлуночкової тахікардії, повної атріоventрикулярної блокади, синдрому Дреслера, фібриляції передсердь (ФП), тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА), гострої аневризми ЛШ.

Усім пацієнтам була призначена медикаментозна терапія, відповідно до стандартів Європейського товариства кардіологів [4, 6]. Усі пацієнти отримували антитромботичні препарати (при госпіталізації навантажувальні дози ацетилсаліцилової кислоти 300 мг та тикагрелору 180 мг або клопідогрелю 600 мг з подальшим прийомом ацетилсаліцилової кислоти (75–100 мг) та/або клопідогрелю 75 мг або тикагрелору 180 мг/добу), антикоагулянтну терапію (еноксапарин у дозі 0,5 мг/кг маси тіла), статини (розувастатин (20–40 мг) або аторвастатин (40–80 мг),  $\beta$ -адреноблокатори (метопролол (25–10) мг або карведилол (25–50 мг), інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту еналаприл 2,5–10 мг або раміприл (2,5–10 мг) або сартани (валсартан 80–320 мг).

Статистичне опрацювання даних виконано за допомогою пакета Statistica 8.0 (StatSoft Inc, США) та Excel 2003. При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середнього значення та стандартного відхилення ( $M \pm \sigma$ ), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Використовували мультиваріантний регресійний логістичний аналіз для визначення показників, що є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки. Оцінювали коефіцієнт  $\beta$ , стандартну помилку, відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ

За даними порівняльного аналізу встановлено, що в групі хворих з МІНОСА (І група) статистично значуще більшою, ніж у ІІ групі, була частка жінок: відповідно 72,7 та 19,2 %;  $p = 0,00001$  (табл. 1). Поширеність таких традиційних факторів ризику, як гіперліпідемія і куріння, у І групі хворих була меншою, ніж у ІІ групі (відповідно  $p = 0,0497$ ;  $p = 0,0096$ ). За іншими клініко-анамнестичними показниками групи хворих з гострим ІМ були порівнянними.

Групи хворих з гострим ІМ були порівнянними за даними скарг пацієнтів та за результатами фізикального обстеження. Середній рівень ДАТ у хворих І групи був статистично значуще вищим, ніж у пацієнтів ІІ групи (табл. 2).

За результатами КАГ у І групі статистично значуще більшою, ніж у ІІ, була поширеність звивистих КА ( $p = 0,0255$ ) (табл. 3).

При аналізі показників ЕКГ у гострий період ІМ встановлено, що елевацію сегмента ST і наявність патологічного зубця Q статистично значуще частіше реєстрували у ІІ групі ( $p = 0,0029$  та  $p = 0,0009$ , відповідно), а депресію сегмента ST або інверсію зубця T – у І групі ( $p = 0,0346$ ) (див. табл. 3).

При порівнянні лабораторних показників встановлено, що у хворих І групи статистично значуще нижчими, ніж у пацієнтів ІІ групи, були середні рівні гемоглобіну ( $p = 0,003834$ ), лейкоцитів ( $p = 0,000376$ ) та лімфоцитів ( $p = 0,003423$ ). За середнім рівнем тропоніну І групи хворих були порівнянними (див. табл. 3).

За даними ЕхоКГ у хворих І групи зареєстровані менш виразні зміни показників, які характеризують ремоделювання ЛШ у гострий період, а саме при порівнянні з ІІ групою статистично значуще меншими були розмір ЛП ( $p = 0,008787$ ),

Таблиця 1

**Клініко-анамнестична характеристика обстежених хворих з гострим інфарктом міокарда**

Показник	I група (n=33)	II група (n=73)
Вік, роки	57,12±11,26	56,73±10,17
Жінки	24 (72,7 %)	14 (19,2 %)**
Чоловіки	9 (27,3 %)	59 (80,8 %)**
АГ в анамнезі	25 (75,8 %)	54 (73,9 %)
Цукровий діабет	4 (12,1 %)	20 (27,4 %)
Гіперліпідемія <sup>1</sup>	8 (24,24 %)	34 (46,57 %)*
Куріння	3 (9,4 %)	23 (31,5 %)**
Спадковість <sup>2</sup>	8 (24,2 %)	15 (20,5 %)
ІМ в анамнезі	4 (5,5 %)	5 (7 %)
ХЗН в анамнезі <sup>3</sup>	1 (3,1 %)	9 (12,3 %)
ГПМК, ТІА	1 (3,1 %)	1 (1,36 %)
ФП в анамнезі	4 (12,5 %)	3 (4,1 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm \sigma$ . Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: \*  $p=0,05$ ; \*\*  $p=0,01$ ; \*\*\*  $p=0,00001$ .

<sup>1</sup> Гіперліпідемія: ХС > 5,2 ммоль/л, та/або ХС ЛПНЩ > 3 ммоль/л, та/або ТГ > 1,7 ммоль/л. <sup>2</sup> ХЗН в анамнезі: ХЗН III–IV стадії (зниження ШКФ відповідно 30–59 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>) та 15–29 мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>).

<sup>3</sup> Спадковість: сімейна історія передчасних серцево-судинних захворювань (чоловіки – у віці менше 55 років; жінки – у віці менше 60 років). АГ – артеріальна гіпертензія; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ТІА – транзиторні ішемічні атаки.

КДО ( $p=0,006256$ ), КДІ ( $p=0,005750$ ), КСО ( $p=0,005646$ ), КСІ ( $p=0,004634$ ), а ФВ ЛШ – більшою ( $p=0,000001$ ). Частка хворих, у яких за даними ЕхоКГ були виявлені зони гіпо-/акінезії, була більшою у II групі, ніж у I групі ( $p=0,0001$ ).

У I групі питома вага пацієнтів з наявною діастолічною дисфункцією була статистично значущою більшою, ніж у II групі: відповідно 46,9 проти 20,54 % ( $p=0,0084$ ), а показник трансмітрального відношення Е/А – меншим ( $p=0,005716$ ) (див. табл. 3).

Ускладнення гострого періоду частіше спостерігалися у II групі, ніж у I: відповідно 34 (46,6 %) та 8 (24,2 %) пацієнтів ( $\chi^2=4,74$ ;  $p=0,0295$ ; табл. 4). При проведенні порівняльного аналізу щодо поширеності окремих ускладнень ІМ статистично значущих відмінностей між групами не встановлено.

Для визначення чинників, які асоціюються з розвитком ускладнень у гострий період МІНОСА, проведено мультиваріантний регресійний логістичний аналіз, який довів, що нижчий рівень ДАТ (< 80 мм рт. ст. при госпіталізації), збільшення

Таблиця 2

**Особливості клінічного перебігу інфаркту міокарда в обстежених хворих**

Показник	I група (n=33)	II група (n=73)
Типова стенокардія	30 (93,7 %)	70 (96 %)
Атипична стенокардія	3 (9,4 %)	3 (4,1 %)
Задихка	12 (37 %)	34 (46,6 %)
САТ, мм рт. ст.	135,7±19,3	138,4±78,1
ДАТ, мм рт. ст.	88,63±9,78	79,17±13,45*
ЧСС за 1 хв	71,55±14,58	71,70±9,16

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm \sigma$ . \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ( $p=0,0029$ ).

САТ та вік є статистично значущими і незалежними предикторами виникнення комбінованої кінцевої точки у хворих з МІНОСА (табл. 5).

**ОБГОВОРЕННЯ**

За даними проведеного аналізу, МІНОСА зареєстровано у 3,3 % хворих з гострим ІМ, що дещо нижче, ніж у інших дослідженнях, і може бути пов'язаним з особливостями вибірки та відбором пацієнтів за критеріями погоджувального документа робочої групи з МІНОСА [12].

Такі традиційні фактори ризику, як куріння та гіперліпідемія, при класичному ІМ з наявністю обструктивного ураження КА, реєстрували частіше, ніж при МІНОСА.

У групі хворих з МІНОСА була більшою питома вага жінок, що можливо пов'язано з розвитком мікросудинної дисфункції, яка частіше спостерігається в у жінок, ніж у чоловіків, що пояснюють дисбалансом статевих гормонів [5, 11]. Порушення мікроциркуляції може бути також одним із вірогідних пояснень, чому в групі пацієнтів з МІНОСА була більшою частка пацієнтів з діастолічною дисфункцією, ніж при ІМ з атеросклерозом КА зі стенозом. Крім того, можливе припущення, що переважання в I групі жінок зумовлює нижчі середні рівні гемоглобіну і лейкоцитів у цій групі, ніж у II групі [10].

Частка пацієнтів у групі ІМ зі стенозуювальним атеросклерозом КА з наявним патологічним зубцем Q була більшою, а зміни показників ЕхоКГ, які свідчать про розвиток систолічної дисфункції, були більш виразними, ніж при МІНОСА. За розвитком окремих ускладнень гострого періоду групи пацієнтів з ІМ були порівнянними, але в

Таблиця 3

**Результати інструментальних та лабораторних досліджень у обстежених пацієнтів з гострим інфарктом міокарда**

Показник	I група (n=33)	II група (n=73)
Односудинні ураження > 50 %	0	24 (32,9 %)****
Двосудинні ураження > 50 %	0	22 (30,1 %)***
Багатосудинні ураження > 50 %	0	27 (36,98 %)****
Стеноз < 50 %	8 (24,2 %)	0****
Ангіографічно інтактні КА	25 (75,7 %)	0****
М'язовий мостик	0	1 (1,36 %)
Звивисті артерії	10 (31,25 %)	9 (12,32 %)*
Аномалії розвитку КА <sup>1</sup>	1 (3 %)	2 (2,73 %)
Елевация сегмента ST на ЕКГ	11 (34 %)	47 (64,38 %)***
Депресія сегмента ST/інверсія зубця T	17 (53 %)	22 (30 %)*
Зубець Q	9 (28 %)	47 (64,38 %)***
Блокади <sup>2</sup>	6 (18,75 %)	10 (13,7 %)
Передня стінка	16 (50 %)	37 (50,66 %)
ФП	3 (9,4 %)	3 (4,1 %)
ЛП, см	4,01±0,52	4,29±0,49**
ПП, см	3,61±0,52	3,76±0,25
КСО ЛШ, мл	50,35±25,67	68,77±33,20**
КСІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	25,65±12,36	34,69±15,88**
КДО ЛШ, мл	115,25±30,60	135,93±37,20**
КДІ ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	58,21±13,30	68,78±18,20**
ФВ ЛШ, %	59,80±7,34	50,16±9,59****
Е/А	0,79±0,23	1,44±0,91**
Діастолічна дисфункція	15 (46,9 %)	15 (20,54 %)***
Зони гіпо-/акінезії	16 (48,5 %)	63 (86,3 %)***
Гемоглобін, г/л	137,0±15,7	148,65±18,50**
Еритроцити, · 10 <sup>12</sup> /л	4,62±0,58	4,76±0,53
Лейкоцити, · 10 <sup>9</sup> /л	7,38±2,35	10,67±4,19**
Лімфоцити, %	26,49±7,79	21,09±8,65**
ШОЕ, мм/год	13,07±7,16	13,06±9,57
Анемія	4 (12,5 %)	5 (6,8 %)
Тропонін I, нг/мл	5,43 (0,36–34,3 %)	8,02 (2,63–31,84 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm \sigma$  або як медіана (міжквартильний інтервал). Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи: \*  $p \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,001$ ; \*\*\*  $p \leq 0,0001$ ; \*\*\*\*  $p \leq 0,00001$ . <sup>1</sup> Аномалії розвитку КА: гіпоплазована права КА, відходження обвідної гілки з правого коронарного синуса. <sup>2</sup> Блокади: блокада правої ніжки пучка Гіса, блокада лівої ніжки пучка Гіса, повна атріовентрикулярна блокада.

Таблиця 4

**Ускладнення гострого періоду в обстежених хворих з гострим інфарктом міокарда**

Показник	I група (n=33)	II група (n=73)
ГЛШН III–IV класу (за Killip)	1 (3 %)	13 (17,8 %)
Фібриляція шлуночків	1 (3 %)	3 (4,1 %)
Повна АВ-блокада	1 (3 %)	0 (1,36 %)
Синдром Дреслера	0	3 (4,1 %)
Шлуночкова тахікардія	1 (3 %)	2 (2,7 %)
Пароксизмальна ФП	3 (9 %)	5 (6,8 %)
ТЕЛА	0	0 (1,36 %)
Гостра аневризма ЛШ	1 (3 %)	8 (10,95 %)

АВ-блокада – атріовентрикулярна блокада.

Таблиця 5

**Мультиваріантний логістичний аналіз незалежних предикторів розвитку ускладнень у гострий період інфаркту міокарда ( $\chi^2 = 17,268$ ;  $p = 0,0006$ )**

Показник	$\beta$	ВШ	95 % ДІ	p
ДАТ	-0,76007	0,4676	0,2421–0,9033	0,02
САТ	0,43937	1,5517	1,0473–2,2991	0,03
Вік	0,29076	1,3374	1,0161–1,7604	0,04

цілому ускладнення частіше спостерігалися у хворих з обструктивним ураженням КА.

І хоча ДАТ у гострий період ІМ у групі пацієнтів з MINOCA був вищим, ніж у пацієнтів з ІМ при стенозуючому атеросклерозі КА, за даними мультиваріантного регресійного логістичного аналізу зниження ДАТ поряд зі збільшенням САТ і віком пацієнтів є незалежними предикторами роз-

витку ускладнень у гострий період ІМ. У дослідженні CLARIFY була доведена J-подібна залежність між рівнем ДАТ та розвитком усіх, крім інсульту, серцево-судинних несприятливих подій, яка зберігалася в пацієнтів з низьким ДАТ у разі перебування пульсового або систолічного артеріального тиску в діапазоні найнижчого ризику. Встановлено також, що за цих умов низький ДАТ може несприятливо відбиватися на перфузії міокарда [14].

Обмеженням дослідження була відсутність можливості проведення в нашому центрі магнітно-резонансної томографії серця та внутрішньосудинного ультразвукового дослідження або оптичної когерентної томографії.

**ВИСНОВКИ**

1. Поширеність необструктивного ураження коронарних артерій у хворих з інфарктом міокарда становить 3,3 %.

2. У групі хворих з необструктивним ураженням коронарних артерій частіше трапляються жінки, а частка пацієнтів з гіперліпемією і курінням є меншою, ніж у разі інфаркту міокарда на тлі обструктивного атеросклеротичного ураження коронарних артерій.

3. У пацієнтів з необструктивним ураженням коронарних артерій за даними ехокардіографії частіше реєструють діастолічну дисфункцію, а за результатами лабораторних обстежень рівні гемоглобіну і лейкоцитів є нижчими, ніж у хворих з інфарктом міокарда зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій.

4. Ускладнення гострого періоду частіше спостерігаються у хворих з інфарктом міокарда зі стенозуючим атеросклерозом коронарних артерій, ніж у разі необструктивного ураження коронарних артерій. Незалежними чинниками, які асоціюються з розвитком ускладнень у гострий період необструктивного ураження коронарних артерій, є зниження діастолічного артеріального тиску, збільшення систолічного артеріального тиску і вік (мультиваріантний регресійний логістичний аналіз).

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: проект дослідження – В.Ц., Л.Я.; написання статті – Т.П., Л.Я.; збір матеріалу, огляд літератури – Т.П.; редагування, критичний огляд статті – В.Ц.*

**Література**

1. Andrew S. Levey, Lesley A. et al. A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate // *Ann. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 150 (9).– P. 604–612. doi: 10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
2. Austen W.G., Edwards J.E., Frye R.L. et al. A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association // *Circulation.*– 1975.– Vol. 51.– P. 5–40.
3. Baaney K.R., Welsh R.C., Alemayehu W. et al. Population-level incidence and outcomes of myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): in sights from the Alberta contemporary acute coronary syndrome patients invasive treatment strategies (COAPT) study // *Int. J. Cardiol.*– 2018.– Vol. 264.– P. 12–17. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.04.004.
4. Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (2).– P. 119–177. doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
5. Clarkson T.B. Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression // *Menopause.*– 2007.– Vol. 14 (3, Pt 1).– P. 373–384. doi: 10.1097/GME.0b013e31803c764d.
6. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // *Eur. Heart J.*– 2019.– Vol. 40 (2).– P. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
7. Niccoli G., Scalone G., Crea F. Acute myocardial infarction with no obstructive coronary atherosclerosis: mechanisms and management // *J. Am. Heart Assoc.*– 2012.– Vol. 1 (3).– P. e001388. doi: 10.1161/JAHA.112.001388.
8. Pasupathy S., Air T., Dreyer R.P. et al. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries // *Circulation.*– 2015.– Vol. 131 (19).– P. e475. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201.
9. Safdar B., Spatz E.S., Dreyer R.P. et al. Presentation, clinical profile, and prognosis of young patients with myocardial infarction with non obstructive coronary arteries (MINOCA): results from the VIRGO study // *J. Am. Heart Assoc.*– 2018. doi: 10.1161/JAHA.118.009174.
10. Scarabin-Carré V., Canonico M., Brailly-Tabard et al. High level of plasma estradiol as a new predictor of ischemic arterial disease in older postmenopausal women: the three-city cohort study // *J. Am. Heart Assoc.*– 2012.– Vol. 1 (3).– P. e001388. doi: 10.1161/JAHA.112.001388.
11. Tamis-Holland J.E., Jneid H., Reynolds H.R. et al. Citation: Contemporary Diagnosis and Management of Patients With Myocardial Infarction in the Absence of Obstructive Coronary Artery Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2019.– Vol. 139 (18).– P. e891–e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670.
12. Thygesen K., Alpert J.S., Jaffe A.S. et al. ESC Scientific Document Group; Fourth universal definition of myocardial infarction Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72 (18).– P. 2231–2264. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1038.
13. Tremblay A.J., Morrisette H., Gagné J.M. et al. Validation of the Friedewald formula for the determination of low-density lipoprotein cholesterol compared with beta-quantification in a large population // *Circulation.*– 2019.– Vol. 139, Issue 18.– P. e891–e908. doi: 10.1161/CIR.0000000000000670.
14. Vidal-Petiot E., Ford I., Greenlaw N. et al. CLARIFY Investigators. Cardiovascular event rates and mortality according to achieved systolic and diastolic blood pressure in patients with stable coronary artery disease: an international cohort study // *Lancet.*– 2016.– Vol. 388 (10056).– P. 2142–2152. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31326-5.

**Клинико-анамнестическая характеристика и особенности течения острого инфаркта миокарда у больных без гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий****В.И. Целуйко, Т.В. Пылёва, Л.Н. Яковлева**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Цель работы** – определить клинико-анамнестические показатели и особенности клинического течения инфаркта миокарда (ИМ), которые обуславливают прогноз больных с инфарктом миокарда с неструктуривным поражением коронарных артерий (myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries, MINOCA) в острый период.

**Материалы и методы.** Для предварительного анализа отобрано 1000 историй болезней пациентов, которые были последовательно госпитализированы в КНП «Городская клиническая больницы № 8» Харьковского городского совета за период с января 2015 г. по декабрь 2019 г. с диагнозом ИМ. Всем пациентам в острый период ИМ проводили коронарную ангиографию и стандартные лабораторные и инструментальные обследования. Из них критериям диагноза MINOCA отвечали 33 (3,3 %) пациента, которые вошли в дальнейший анализ и составили I группу. Во II группу вошли 73 больных с ИМ, последовательно госпитализированных с июня по декабрь 2019 г., у которых по данным коронарной ангиографии были обнаружены стенозы инфарктзависимой коронарной артерии (КА) больше 50 %.

**Результаты и обсуждение.** В результате проведения сравнительного анализа установлено, что доля женщин в группе больных с MINOCA (I группа) была статистически значимо выше, чем во II группе ( $p=0,00001$ ). Распространенность таких факторов риска, как гиперлипидемия и курение ( $p=0,0497$ ;  $p=0,0096$ ), в I группе была меньше, чем во II группе. Средний уровень диастолического артериального давления (АД) в I группе был достовер-



но вище, чем во II групі. При сравненні лабораторних показателів установлено, что в I групі больних статистически значимо ниже, чем во II групі, были средние уровни гемоглобина ( $p=0,003834$ ), лейкоцитов ( $p=0,000376$ ) и лимфоцитов ( $p=0,003423$ ). В I групі доля больних с диастолической дисфункцией была статистически значимо больше, чем во II групі ( $p=0,0084$ ). По результатам коронарной ангиографии в I групі распространенность извилистых КА была больше, чем во II групі ( $p=0,0255$ ).

**Выводы.** В групі MINOCA чаще встречаются женщины, а доля пациентов с гиперлипидемией и курением меньше, чем при ИМ с обструктивным атеросклеротическим поражением КА. У пациентов с MINOCA чаще регистрируют диастолическую дисфункцию, а по результатам лабораторных исследований уровни гемоглобина и лейкоцитов ниже, чем при ИМ со стенозирующим атеросклерозом КА. Независимыми факторами, которые ассоциируются с развитием осложнений в острый период MINOCA, являются снижение диастолического АД, увеличение систолического АД и возраст.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, инфаркт миокарда с неструктивным поражением коронарных артерий, коронарная ангиография.

### **Myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries: clinical characteristics and features of the acute period**

V.I. Tseluyko, T.V. Pylova, L.M. Yakovleva

Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

**The aim** – to define the clinical and anamnestic features of myocardial infarction, which determine the prognosis of patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries (MINOCA) in the acute period.

**Materials and methods.** The study included 33 patients with MINOCA (group I), and 73 patients with myocardial infarction (MI) with obstructive coronary artery disease (CAD) (group II) who were hospitalized in Clinical hospital # 8. Angiography, echocardiography, ECG, clinical laboratory tests were performed for all patients.

**Results and discussion.** As a result of a comparative analysis, it was found that the number of women in the group of patients with MINOCA (group I) was significantly higher than in group II ( $p=0.00001$ ). The prevalence of risk factors such as hyperlipoproteinemia and smoking ( $p=0.0497$ ;  $p=0.0096$ ) in group I was lower than in group II. The average level of diastolic blood pressure in group I was significantly higher than in group II ( $p=0.002911$ ). It was found that in the group I level of hemoglobin ( $p=0.003834$ ), leukocytes ( $p=0.000376$ ) and lymphocytes ( $p=0.003423$ ) was significantly lower than in the group II, in group II diastolic dysfunction type I was prevailed ( $p=0.0084$ ).

**Conclusions.** Study showed that women were more likely to have MINOCA than men. Proportion of patients with hyperlipidemia and smoking in the group I was lower than in the group II. Patients in the group I more likely had diastolic dysfunction, lower hemoglobin and leukocytes level than in patient with MI with obstructive CAD. Independent factors associated with the development of complications in the acute period of MINOCA were a decrease in diastolic blood pressure, an increase in systolic blood pressure and age (multivariate regression logistic analysis).

**Key words:** myocardial infarction, nonobstructive coronary arteries, MINOCA, coronary angiography.

## Аналіз ендокринного статусу пацієнтів з ішемічною хворобою серця в кардіохірургічній практиці

О.К. Гогаєва, А.В. Руденко, В.В. Лазоришинець, Л.С. Дзахоєва

ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України», Київ

**Мета роботи** – проаналізувати ендокринний статус хворих на ішемічну хворобу серця з високим ризиком у кардіохірургічній практиці.

**Матеріали і методи.** Проведено ретроспективний аналіз даних 354 пацієнтів (відібраних методом випадкової вибірки) з високим ризиком, які були прооперовані та виписані з НІССХ ім. М.М. Амосова НАМН України в період 2009–2019 рр. Середній вік хворих становив  $(61,9 \pm 9,7)$  року. Всім пацієнтам проведені: електрокардіографія, ехокардіографія, коронарорентрикулографія та хірургічна реваскуляризація міокарда з корекцією супутньої кардіальної патології за необхідності. У періопераційний період усім хворим виконували загальноклінічні та біохімічні дослідження крові. При стратифікації ризику за шкалою EuroSCORE II пацієнтів віднесено до групи високого ризику з ймовірністю летального результату операції більше 5 %.

**Результати та обговорення.** У всіх хворих реєстрували гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій, які потребували хірургічної реваскуляризації міокарда. Аналіз дослідної групи показав, що 287 (81,07 %) хворих мали надлишкову масу тіла, 281 (79,3 %) – метаболічний синдром, 90 (25,4 %) – цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, 161 (45,45 %) – порушення толерантності до глюкози. Захворювання щитоподібної залози діагностовано у 37 (10,4 %) пацієнтів, 11 (3,1 %) осіб мали гіпотиреоз. У післяопераційний період пароксизми фібриляції передсердь виникли у 83 (23,4 %) хворих, серед яких 70 (84,3 %) мали порушення вуглеводного обміну. Глибока інфекція рани груднини виникла у 4 (4,4 %) хворих на ЦД 2-го типу, з котрих трьом (3,3 %) проведено стернопластику. Неврологічні ускладнення в ранній післяопераційний період у вигляді гострого порушення мозкового кровообігу та транзиторної ішемічної атаки виникли у 10 (2,8 %) пацієнтів, серед яких 9 (90 %) мали порушення обміну глюкози. Гостра ниркова недостатність виникла у 10 (2,8 %) пацієнтів, серед яких 8 (80 %) було із ЦД 2-го типу та переддіабетом.

**Висновки.** Незважаючи на високу прогнозовану смертність за шкалою EuroSCORE II (8,82 %), операційна летальність в обстеженій групі хворих становила 0 %, що свідчить про злагоджену висококваліфіковану роботу heart team, своєчасну верифікацію коморбідних станів та залучення суміжних спеціалістів.

**Ключові слова:** високий ризик, ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2-го типу, метаболічний синдром, коронарне шунтування.

З кожним роком у кардіохірургічній практиці зростає кількість хворих з високим індексом коморбідності. Дуже важливим є ендокринологічний статус пацієнта, який впливає не тільки на перебіг періопераційного періоду, результат операції, а й на подальший віддалений прогноз. Експерти прогнозують, що до 2045 р. більш ніж у 600 млн людей по всьому світу розви-

ється цукровий діабет (ЦД) 2-го типу. Епідемія ЦД завдасть шкоди економічному розвитку країн, викликаючи раптову смерть від передчасного серцево-судинного захворювання у працездатного населення [2]. Наявність ЦД 2-го типу підвищує ризик серцево-судинних подій, анатомічних уражень коронарного русла у вигляді багатосудинного, дифузного атеросклерозу із залученням дріб-

них артерій, впливає на якість та прогноз ревазуляризації. При бімамарному шунтуванні у хворих на ЦД 2-го типу існує ризик дегісценції груднини та виникнення медіастинітів, особливо при супутньому ожирінні [5]. Пацієнти із метаболічними захворюваннями, а саме із ЦД 2-го типу та гіпотиреозом, мають більший ризик виникнення смерті та ускладнень після коронарного шунтування [3, 4, 7].

**Мета роботи** – проаналізувати ендокринний статус хворих на ішемічну хворобу серця з високим ризиком у кардіохірургічній практиці.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проведено ретроспективний аналіз даних 354 пацієнтів (відібраних методом випадкової вибірки) з високим ризиком, які були прооперовані та виписані з НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України в період 2009–2019 рр. Середній вік хворих становив  $(61,9 \pm 9,7)$  року. Всім пацієнтам проведені: електрокардіографія, ехокардіографія, коронарорентрокулографія та хірургічна ревазуляризація міокарда. У періопераційний період усім хворим виконували загальноклінічні дослідження (загальний аналіз крові, сечі), біохімічні дослідження крові (глюкоза, креатинін, азот сечовини, сечовина, загальний білок, натрій, калій, загальний холестерин, тригліцериди). Швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) визначали за формулою СКД-ЕРІ у мобільному додатку. При стратифікації ризику за шкалою EuroSCORE II пацієнтів віднесено до групи високого ризику з ймовірністю летального результату операції більше 5 %.

Усі хворі дали інформовану письмову згоду на участь у науковому дослідженні. На засіданні комісії з біомедичної етики НІССХ імені М.М. Амосова НАМН України схвалено протокол наукового дослідження, яке не обмежує права пацієнтів та відповідає основним положенням належної медичної практики GCP ICH, чинних законів України.

Базу даних пацієнтів створено в додатку Microsoft Excel, статистичне опрацювання даних виконували за допомогою пакета програм Statistica, статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі мали гемодинамічно значущі стенози коронарних артерій, які потребували хірургічної ревазуляризації міокарда. Так, ізольованого коронарного шунтування потребували 194 (54,8 %) пацієнти, у 132 (37,2 %) випадках діагностовано

післяінфарктну аневризму лівого шлуночка (ЛШ), у 12 (3,3 %) хворих виявлено ішемічну хворобу серця (ІХС) з вираженою мітральною недостатністю, поєднання ІХС з вадою аортального клапана, яке потребувало хірургічної корекції, зафіксовано в 16 (4,5 %) осіб. Детальний аналіз стану серцево-судинної системи обстежених пацієнтів при госпіталізації представлено в *табл. 1*.

Згідно з даними доопераційного статусу пацієнтів було стратифіковано до групи високого ризику, середній ризик виникнення летального результату за шкалою EuroSCORE II становив 8,82 %.

Аналіз антропометричних даних обстежених хворих показав, що індекс маси тіла (ІМТ) у середньому дорівнював  $(28,9 \pm 4,2)$  кг/м<sup>2</sup>. Надлишкову масу тіла (ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>) зафіксували у 154 (43,5 %) осіб, ожиріння мали 133 (37,5 %) пацієнти: ожиріння 1-го ступеня (ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>) – 107 (30,2 %) хворих, ожиріння 2-го ступеня (ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>) – 23 (7,09 %), ожиріння 3-го ступеня (ІМТ > 40 кг/м<sup>2</sup>) виявлено у 3 (0,84 %) пацієнтів (*табл. 2*).

Метаболічний синдром діагностовано у 281 (79,3 %) пацієнта згідно з оновленим у липні 2020 р. консенсусом Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, IDF) за наявністю центрального ожиріння, підвищення рівня тригліцеридів > 1,7 ммоль/л, зниження вмісту холестерину ліпопротеїнів високої щільності < 1,03 ммоль/л для чоловіків та < 1,29 ммоль/л для жінок, підвищення артеріального тиску > 130/85 мм рт. ст., збільшення рівня глюкози натщесерце > 5,6 ммоль/л або раніше діагностований ЦД 2-го типу [6].

Аналіз глікемічного статусу хворих при госпіталізації показав, що середній рівень глюкози крові становив  $(6,60 \pm 2,35)$  ммоль/л. У 90 (25,4 %) пацієнтів виявлено ЦД 2-го типу, серед яких у 7 (7,7 %) осіб ЦД 2-го типу був діагностований уперше. Пероральну гіпоглікемічну терапію отримували 63 (70 %) пацієнти, 9 (10 %) – інсулінотерапію, 18 (20 %) – дотримувалися дієти (*рис. 1*). Порушення толерантності до глюкози (ПТГ) діагностовано у 161 (45,45 %) пацієнта.

Захворювання щитоподібної залози діагностовано у 37 (10,4 %) пацієнтів: 11 (3,1 %) осіб мали гіпотиреоз та приймали замісну гормональну терапію та 1 (0,28 %) хворий з гіпертиреозом лікувався тирозолом; ультразвукові ознаки тиреоїдиту мали 7 пацієнтів, вузлового зобу – 29 осіб, загруднинного зобу – 1. Необхідно відзначити, що ультразвуковий скринінг захворювань щитоподібної залози та рівня тиреотропного гормону не проводили всім пацієнтам, але в разі вираженої симптоматики гіпотиреозу хворих скерували

Таблиця 1

**Характеристика стану серцево-судинної системи обстежених пацієнтів до операції (n=354)**

Показник	ІХС (n=194; 54,8 %)	АЛШ (n=132; 37,2 %)	ІХС з НМК (n=12; 3,3 %)	ІХС з КАВ (n=16; 4,5 %)	Усього (n=354; 100 %)
Нестабільна стенокардія	84 (43,2 %)	14 (10,6 %)	3 (25 %)	0	101 (28,5 %)
ГІМ	12 (6,1 %)	0	1 (8,3 %)	0	13 (3,6 %)
ІМ в анамнезі	148 (76,2 %)	132 (100 %)	10 (83,3 %)	7 (43,7 %)	298 (84,1 %)
ГХ	192 (98,9 %)	128 (96,9 %)	12 (100 %)	16 (100 %)	348 (98,3 %)
Фібриляція/тріпотіння передсердь	17 (8,7 %)	8 (6,06 %)	3 (25 %)	2 (12,5 %)	30 (8,4 %)
ГПМК в анамнезі	27 (13,9 %)	12 (9,09 %)	2 (16,6 %)	2 (12,5 %)	43 (12,1 %)
Стенози ВСА > 50 %	77 (39,6 %)	36 (27,2 %)	5 (41,6 %)	4 (25 %)	123 (34,7 %)
Серцева недостатність					
II ФК за NYHA	52 (26,8 %)	12 (9,09 %)	1 (8,3 %)	5 (31,25 %)	70 (19,7 %)
III ФК за NYHA	135 (69,5 %)	108 (81,8 %)	9 (75 %)	10 (62,5 %)	262 (74,01 %)
IV ФК за NYHA	7 (3,6 %)	12 (9,09 %)	2 (16,6 %)	1 (6,25 %)	22 (6,2 %)
Кардіохірургічні втручання в анамнезі	38 (19,5 %)	27 (20,4 %)	3 (25 %)	3 (18,7 %)	71 (20,05 %)
Ангіопластика	2 (1,03 %)	2 (1,5 %)	0	0	4 (1,1 %)
Стентування	32 (16,4 %)	21 (15,9 %)	3 (25 %)	2 (12,5 %)	58 (16,3 %)
КШ	3 (1,5 %)	0	0	1 (6,25 %)	4 (1,1 %)
РЧА ДШП	0	2 (1,5 %)	0	0	2 (0,56 %)
Імплантація ЕКС	0	2 (1,5 %)	0	0	2 (0,56 %)
Імплантація ІКД	1 (0,5 %)	0	0	0	1 (0,28 %)
Середній тиск у легеневій артерії, мм рт. ст.	41,90±9,05	47,02±14,09	52,4±10,3	51,2±17,7	45,6±12,7
ФВ ЛШ, %	48,6±8,7	37±7,3	40,1±7,5	49,3±9,5	44,1±9,9
Середній ES II, %	7,78	9,97	12,4	9,24	8,82

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як  $M \pm SD$ . АЛШ – аневризма лівого шлуночка; НМК – недостатність мітрального клапана; КАВ – комбінована аортальна вада; ГІМ – гострий інфаркт міокарда; ІМ – інфаркт міокарда; ГХ – гіпертонічна хвороба; ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ВСА – внутрішні сонні артерії; ФК – функціональний клас; КШ – коронарне шунтування; РЧА ДШП – радіочастотна абляція додаткового шляху проведення; ЕКС – електрокардіостимулятор; ІКД – імплантований кардіовертер-дефібрилятор; ФВ – фракція викиду лівого шлуночка; ES II – ризик за шкалою EuroSCORE II.

Таблиця 2

**Розподіл обстежених пацієнтів за індексом маси тіла (n=354)**

Показник	Кількість пацієнтів	ІМТ, кг/м <sup>2</sup>
Нормальна маса тіла	67 (18,9 %)	23,70±1,06
Надлишкова маса тіла	154 (43,5 %)	27,4±1,3
Ожиріння 1-го ступеня	107 (30,2 %)	32,1±1,4
Ожиріння 2-го ступеня	23 (7,09 %)	37,3±1,4
Ожиріння 3-го ступеня	3 (0,84 %)	43,06±2,60

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

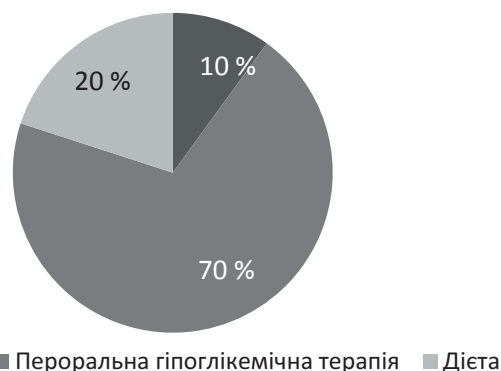


Рис. 1. Гіпоглікемічна терапія хворих до операції.

Таблиця 3

## Основні показники аналізу крові пацієнтів у періопераційний період (n=354)

Показник	Усі пацієнти (n=354)	Без порушень вуглеводного обміну (n=103)	ЦД 2-го типу, інсулін (n=9)	ЦД 2-го типу, пероральна терапія (n=63)	ЦД 2-го типу, дієта (n=18)	ПТГ (n=161)	Уперше виявлений ЦД 2-го типу (n=7)
<b>Глюкоза, ммоль/л</b>							
До операції	6,60±2,35	5,40±0,77	8,4±2,2	9,4±3,4	7,10±3,02	6,2±1,2	9,40±4,06
1-ша доба після операції	9,59±6,02	7,4±1,9	14,50±3,09	13,1±3,4	9,8±2,8	9,2±2,2	11,80±4,06
При виписуванні	6,6±2,2	5,6±0,7	11,1±3,2	9,10±3,04	7,8±3,2	6,0±1,2	8,05±3,02
<b>ШКФ, мл/(хв·1,73 м<sup>2</sup>)</b>							
До операції	67,20±17,96	68,1±16,7	60,7±21,7	68,5±18,9	56,5±19,6	67,80±18,01	66,7±8,3
1-ша доба після операції	61,1±20,1	63,6±17,6	47,5±27,9	57,6±21,1	49,8±22,4	61,4±20,1	65,3±20,4
При виписуванні	71,0±19,6	73,30±18,02	64,8±24,9	69,70±21,01	59,5±22,9	71,4±19,2	72,8±19,3
<b>Креатинін, мкмоль/л</b>							
До операції	106,8±25,9	105,5±25,2	113,8±29,2	105,1±25,6	123,3±38,5	106,1±24,5	104,5±14,1
1-ша доба після операції	121,1±44,1	115,1±36,1	162,2±108,9	125,3±46,0	143,0±66,2	119,3±38,1	102,1±26,4
При виписуванні	102,6±29,8	98,7±27,8	110,8±37,5	105,8±33,2	122,8±44,5	101,4±26,5	101,2±29,5

на ендокринологічне обстеження для компенсації гіпотиреозу.

Хірургічний етап обстежених хворих мав певні особливості залежно від обміну глюкози. Оперативне втручання у 63 (17,7 %) пацієнтів виконано за екстремними показаннями, середня тривалість операції становила (284,0±82,3) хв. При нормоглікемії середня тривалість операції становила 273,05 хв, при ПТГ – 291,5 хв, а при ЦД 2-го типу – 283,2 хв. Пацієнтам з групи ізольованого шунтування у 187 (96,3 %) випадках операцію виконували на серці, що працює, серед них у 55 (28,3 %) осіб – в екстремному порядку через кілька годин з моменту госпіталізації. Середня кількість шунтів у обстежених хворих становила 3,06 (від 1 до 8), при ЦД 2-го типу – 3,2, при ПТГ – 3,02, а при нормоглікемії – 2,9. Внутрішню грудну артерію (ВГА) використовували у 203 (57,3 %) випадках, спостерігалось збільшення частоти використання ВГА при порушеннях вуглеводного обміну. Так, при нормоглікемії ВГА використовували у 57,2 %, а у пацієнтів із ЦД 2-го типу у 61,1 % випадках використовували мамарні артерії. Інтраопераційно спостерігали збільшення кількості кальцинованих коронарних артерій у хворих з порушенням обміну вуглеводів. Так, при нормоглікемії кальциноз коронарних артерій виявлено у 6 (5,8 %)

пацієнтів, при ПТГ – у 10 (6,2 %), а при ЦД 2-го типу – у 11 (12,2 %). У 166 (46,8 %) випадках операцію виконували в умовах штучного кровообігу, серед яких екстремне підключення штучного кровообігу відзначено у 5 (1,4 %) осіб, час перфузії в середньому дорівнював (131,8±67,4) хв. Резекцію аневризми ЛШ здійснювали у 131 (37 %) хворого, у 64 (50,3 %) випадках – у поєднанні з тромбектомією із ЛШ. Пацієнтам з мітральною недостатністю виконували протезування або пластику мітрального клапана за показаннями. Усім хворим із супутнім аортальним стенозом, окрім коронарного шунтування, провели протезування аортального клапана. Середня тривалість штучної вентиляції легень становила 9,6 год.

Особливий інтерес для клініцистів має описаний нами у 2014 р. досвід лікування 56-річного пацієнта з ускладненою формою ІХС та гігантським еутиреоїдним загруднинним зобом, якому мультидисциплінарною командою була виконана симультантна операція тиреоїдектомії справа та резекції тромбованої аневризми ЛШ [1] (рис. 2, див. кольорову вкладку на с. 33).

У післяопераційний період пароксизми фібриляції передсердь виникли у 83 (23,4 %) хворих, серед яких 30 (36,1 %) мали ЦД 2-го типу, 40 (48,1 %) – переддіабет, а у 13 (15,6 %) осіб не було

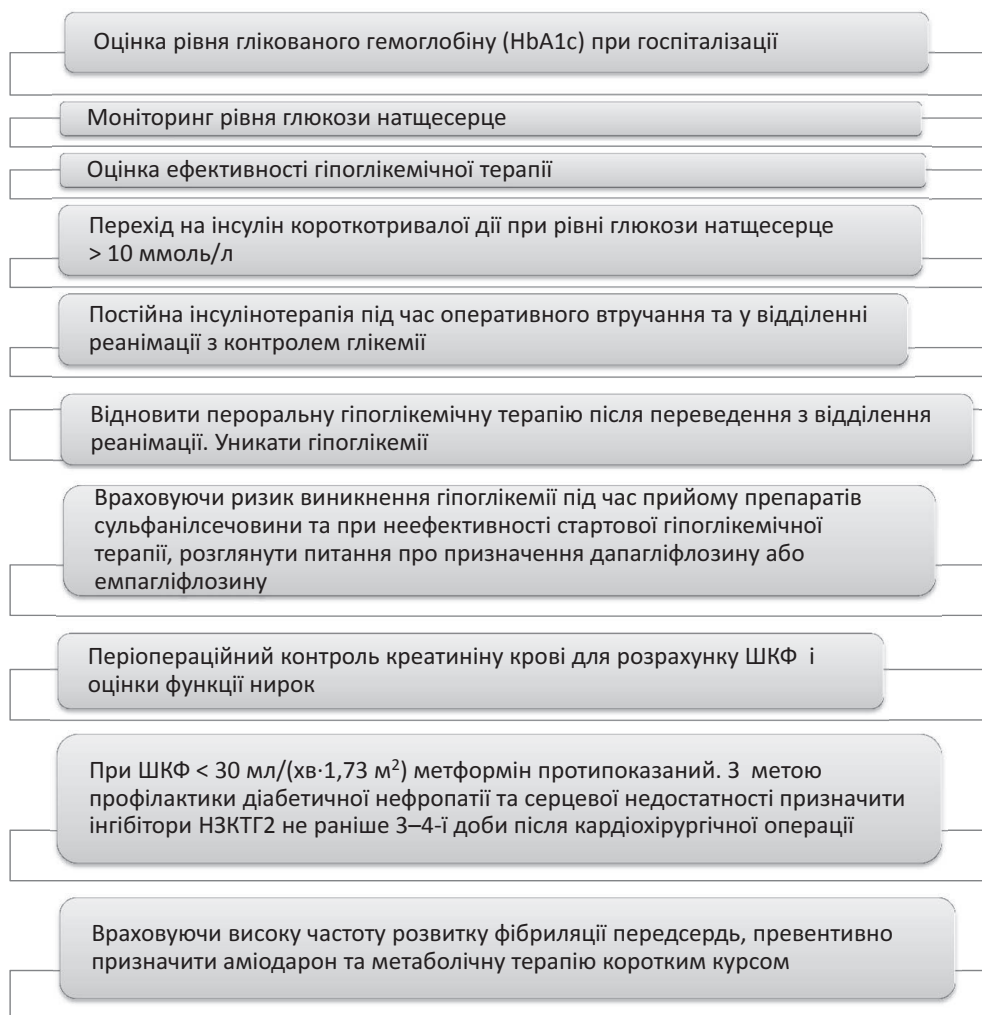


Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів з високим ризиком та порушеннями обміну глюкози в кардіохірургічній практиці. Інгібітори НЗКТГ2 – інгібітори натрій-залежних ко-транспортерів глюкози 2-го типу

порушень вуглеводного обміну. У жодного пацієнта без порушень обміну глюкози не виникло інфекційних ускладнень з боку груднини, а в 4 (4,4 %) пацієнтів із ЦД 2-го типу виникла глибока інфекція рани груднини, з котрих трьом (3,3 %) проведено стернопластику. Серед хворих з ПТГ у 3 (1,86 %) виникла інфекція рани груднини, яка не потребувала виконання хірургічного втручання. Неврологічні ускладнення в ранній післяопераційний період у вигляді ГПМК та транзиторної ішемічної атаки виникли у 10 (2,8 %) осіб, серед яких 9 (90 %) мали порушення обміну глюкози. ГПМК виникло у 3 (1,86 %) хворих з ПТГ та 1 (1,1 %) із ЦД 2-го типу, а транзиторні ішемічні атаки – у 3 (3,3 %) пацієнтів із ЦД 2-го типу та 2 (1,2 %) пацієнтів з ПТГ. Важливо моніторувати показники для своєчасної корекції терапії та профілактики ускладнень. Періопераційні зміни

показників глюкози, креатиніну крові та ШКФ наведено в *табл. 3*.

Для всіх обстежених хворих було характерно підвищення рівня глюкози в першу післяопераційну добу незалежно від наявності порушень вуглеводного обміну (*див. табл. 3*). Пацієнти із ЦД 2-го типу, які дотримувалися дієтичного харчування, мали найнижчу ШКФ при госпіталізації та при виписуванні. Інсулінозалежні пацієнти в 1-шу добу після операції мали найбільше підвищення рівнів глюкози та креатиніну, значне зниження ШКФ (хронічна хвороба нирок G3a стадії). При ПТГ своєчасне реагування на збільшення вмісту цукру крові привело до стабілізації рівня глюкози, збільшення ШКФ при виписуванні. Згідно з класифікацією KDIGO [7], підвищення рівня креатиніну на 50 % після операції свідчить про виникнення гострої нир-

кової недостатності, яка виникла у 10 (2,8 %) хворих, серед яких 6 (60 %) було з ЦД 2-го типу, 2 (20 %) – з ПТГ. Гостра ниркова недостатність не потребувала діалісної замісної ниркової терапії. На підставі аналізу періопераційного стану пацієнтів з високим ризиком та порушеннями обміну глюкози, яким виконують кардіохірургічні втручання, нами був створений алгоритм ведення таких хворих (рис. 3).

Усі пацієнти були виписані з клініки в середньому на 8-му добу, у хворих з нормоглікемією термін виписування становив 8,5 доби, у разі ПТГ – 8,7 доби, а в пацієнтів із ЦД 2-го типу – у середньому 9,6 доби. Операційна летальність в обстеженій групі хворих становила 0 %, хоча прогнозована за європейською шкалою EuroSCORE II дорівнювала 8,82 %.

## ВИСНОВКИ

1. Аналіз даних 354 пацієнтів з ішемічною хворобою серця з високим ризиком, які були госпіталізовані для хірургічної реваскуляризації міокарда, показав, що серед них 287 (81,07 %) мали надлишкову масу тіла, 281 (79,3 %) – метаболічний синдром, 90 (25,4 %) – цукровий діабет 2-го

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт дослідження, аналіз та інтерпретація даних, редагування статті – О.Г., А.Р., В.Л., Л.Д.; збір даних, написання статті – О.Г., Л.Д.*

## Література

1. Руденко А.В., Багиров М.М., Гогаєва Е.К. та ін. Симультанная операция коронарного шунтирования с резекцией аневризмы левого желудочка и гемитиреоидэктомией // Серце і судини.– 2014.– № 2.– С. 106–111.
2. Cosentino F., Grant P. J., Aboyans V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J.– 2019.– Vol. 41 (2).– P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
3. Jaimes M.C., Torrado L.A.A., Reyes N.F.S. et al. Hypothyroidism is a Risk Factor for Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft // Braz. J. Cardiovasc. Surg.– 2017.– Vol. 32 (6).– P. 475–480. doi: 10.21470/1678-9741-2017-0080.
4. Jia F., Tian J., Deng F. et al. Subclinical hypothyroidism and the associations with macrovascular complications and chronic kidney disease in patients with Type 2 diabetes // Diabet. Med.– 2015.– Vol. 32 (8).– P. 1097–1010. doi: 10.1111/dme.12724.
5. Neumann F.J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J.– 2019.– Vol. 40 (2).– P. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
6. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. [Last accessed on 2020 October 5]. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome>.
7. Zindrou D., Taylor K.M., Bagger J.P. Excess coronary artery bypass graft mortality among women with hypothyroidism // Ann. Thorac. Surg.– 2002.– Vol. 74 (6).– P. 2121–2125. doi: 10.1016/s0003-4975(02)04082-1.

## Анализ эндокринного статуса пациентов с ишемической болезнью сердца в кардиохирургической практике

Е.К. Гогаєва, А.В. Руденко, В.В. Лазоришинец, Л.С. Дзахоева

ГУ «Национальный институт сердечно-сосудистой хирургии имени Н.М. Амосова НАМН Украины», Киев

**Цель работы** – проанализировать эндокринный статус пациентов с ишемической болезнью сердца с высоким риском в кардиохирургической практике.

**Материалы и методы.** Проведен ретроспективный анализ данных 354 пациентов (отобранных методом случайной выборки) с высоким риском, которые были прооперированы и выписаны из НИССХ им. Н.М. Амосова НАМН Украины в период 2009–2019 гг. Средний возраст больных составлял  $(61,9 \pm 9,7)$  года. Всем пациентам выполнены электрокардиография, эхокардиография, коронароангиография и хирургическая реваскуляризация миокарда с коррекцией сопутствующей кардиальной патологии при необходимости. В периоперационный период всем больным проводили общеклинические и биохимические исследования крови. При стратификации риска по шкале EuroSCORE II пациентов отнесли к группе высокого риска с вероятностью летального исхода операции более 5 %.

**Результаты и обсуждение.** У всех больных были гемодинамически значимые стенозы коронарных артерий, которые требовали выполнения хирургической реваскуляризации миокарда. Анализ исследуемой группы показал, что 287 (81,07 %) лиц имели избыточную массу тела, 281 (79,3 %) – метаболический синдром, 90 (25,4 %) – сахарный диабет (СД) 2-го типа, 161 (45,45 %) – нарушение толерантности к глюкозе. Заболевания щитовидной железы диагностированы у 37 (10,4 %) пациентов, у 11 (3,1 %) больных был гипотиреоз. В послеоперационный период пароксизмы фибрилляции предсердий возникли у 83 (23,4 %) лиц, среди которых у 70 (84,3 %) были нарушения углеводного обмена. Глубокая инфекция раны грудины возникла у 4 (4,4 %) пациентов с СД 2-го типа, среди которых трем (3,3 %) больным проведена стернопластика. Неврологические осложнения в ранний послеоперационный период в виде острого нарушения мозгового кровообращения и транзиторной ишемической атаки возникли у 10 (2,8 %) пациентов, среди которых 9 (90 %) имели нарушения обмена глюкозы. Острая почечная недостаточность возникла у 10 (2,8 %) пациентов, среди которых 8 (80 %) – с СД 2-го типа и предиабетом.

**Выводы.** Несмотря на высокую прогнозируемую летальность по шкале EuroSCORE II (8,82 %), оперативная летальность в исследуемой группе составила 0 %, что свидетельствует о слаженной высококвалифицированной работе heart team, своевременной верификации коморбидных состояний с привлечением смежных специалистов.

**Ключевые слова:** высокий риск, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, коронарное шунтирование.

## Analysis of the endocrine status of patients with coronary artery disease in cardiac surgery

О.К. Gogayeva, A.V. Rudenko, V.V. Lazoryshynets, L.S. Dzakhoieva

M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to analyze the endocrine status of high-risk patients with coronary artery disease in cardiac surgery.

**Materials and methods.** Retrospective analysis of data from random 354 high-risk patients who were operated on and discharged from M.M. Amosov National Institute of Cardiovascular Surgery of NAMS of Ukraine in the period from 2009 to 2019. The mean age of patients was  $61.9 \pm 9.7$  years. All patients underwent ECG, ECHO, coronary angiography and surgical myocardial revascularization with correction of concomitant cardiac pathology, if necessary. In the perioperative period all patients underwent general clinical and biochemical blood tests. Stratifying the risk according to the EuroSCORE II scale, patients belonged to the high risk group and had > 5 % probability of mortality.

**Results and discussion.** All patients had hemodynamically significant stenosis of the coronary arteries that required surgical revascularization of the myocardium. The analysis showed that 287 (81.07 %) patients were overweight, 281 (79.3 %) – had metabolic syndrome, 90 (25.4 %) – type 2 diabetes mellitus (type 2 DM), 161 (45.45 %) – impaired glucose tolerance. Thyroid disease was diagnosed in 37 (10.4 %) patients, 11 (3.1 %) patients had hypothyroidism. In the postoperative period, paroxysms of atrial fibrillation occurred in 83 (23.4 %) patients, of whom 70 (84.3 %) had type 2 DM and impaired glucose tolerance. Deep sternal infection occurred in 4 (4.4 %) patients with type 2 DM, for 3 (3.3 %) of them sternoplasty performed. Neurological complications – stroke and transient ischemic attack had 10 (2.8 %) patients among which 9 (90 %) had glucose metabolism disturbance. Acute renal failure occurred in 10 (2.8 %) patients, of whom 8 (80 %) had type 2 DM and pre-DM.

**Conclusions.** Despite the high predicted mortality on the EuroSCORE II scale – 8.82 %, the operative mortality in the study group was 0 %, which indicates a coordinated highly skilled Heart-team work, timely verification of comorbid conditions and the involvement of related specialists.

**Key words:** high risk, coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, metabolic syndrome, coronary artery bypass grafting.



## Рисунок до статті О.К. Гогаєвої та співавторів

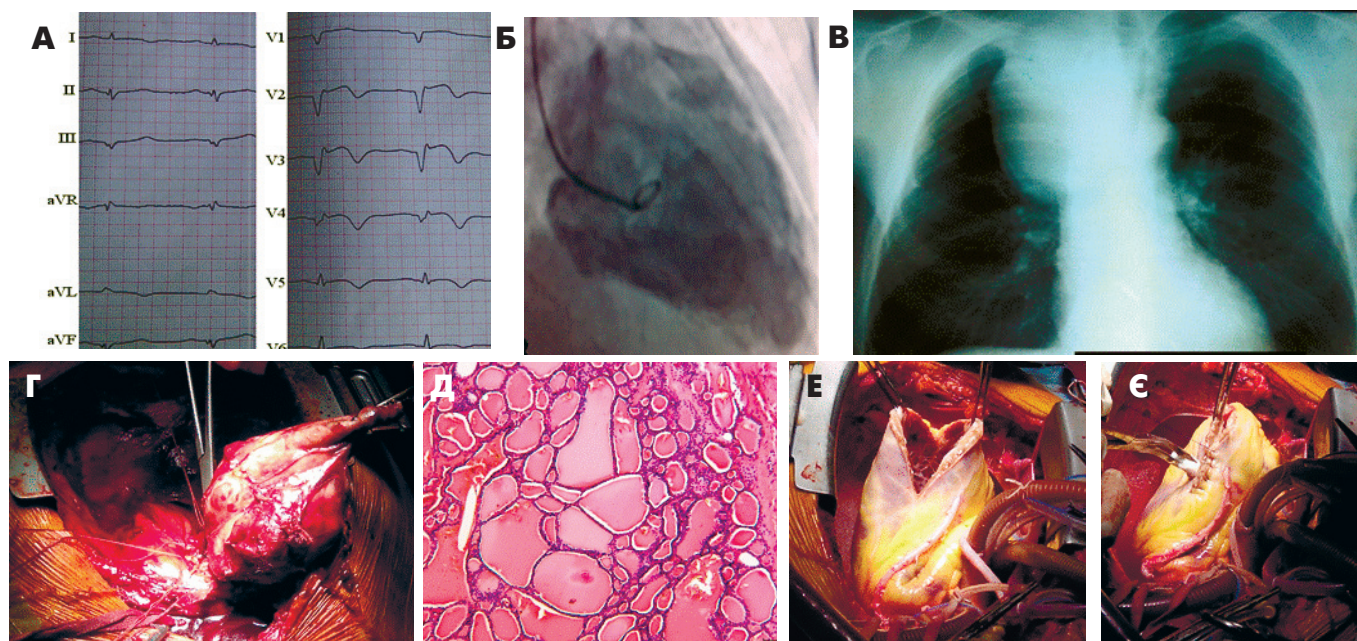


Рис. 2. Дані пацієнта 3., 56 років. А – ЕКГ-ознаки тромбованої аневризми ЛШ; Б – аневризма ЛШ за даними вентрикулографії; В – рентгенографія органів грудної клітки із загруднинним зобом (у прямій проекції); Г – гемітиреоїдектомія; Д – гістологічне дослідження; забарвлення гематоксиліном-еозином (мікроскопічні ознаки великофолікулярної аденоми щитоподібної залози з вогнищами клітинної проліферації залозистого епітелію, з утворенням сосочкових гіллястих структур, без ознак злоякісного росту); Е – резекція аневризми ЛШ з тромбектомією; Є – пластика ЛШ.

## Рисунки до статті Г.І. Ємця та співавторів

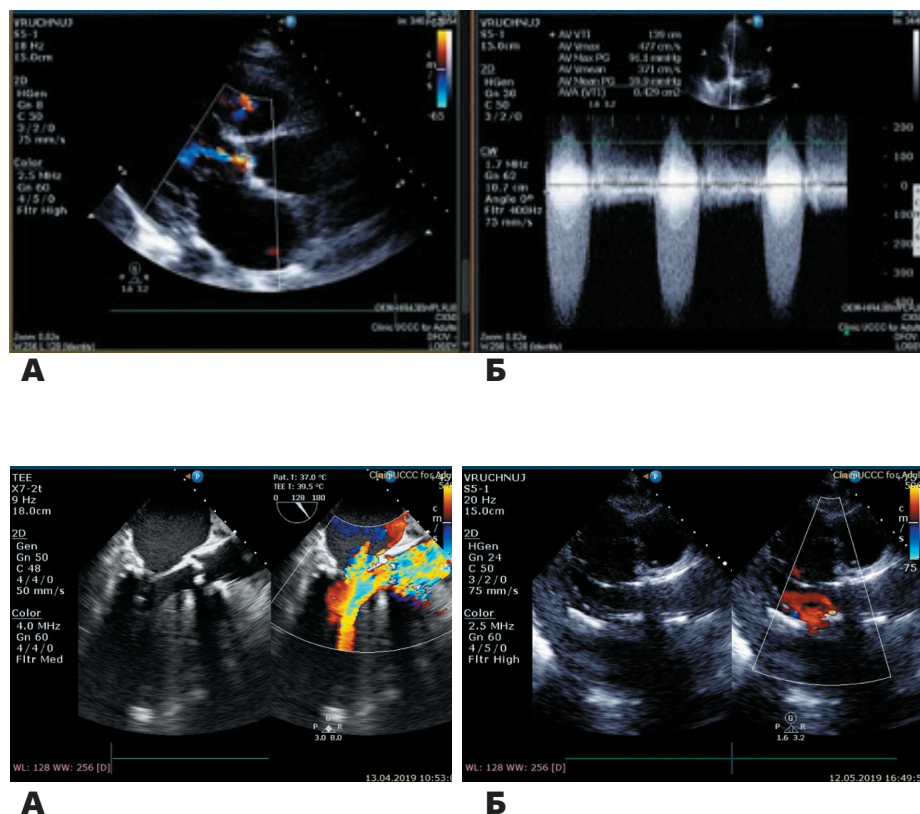


Рис. 2. Трансторакальне ехокардіографічне дослідження пацієнтки С. Виразений аортальний стеноз із центральним потоком та кальцинозом стулок аортального клапана перед проведенням процедури TAVI (А). Показники безперервно-хвильової доплерографії аортального клапана: пікова швидкість, середній та максимальний градієнти, інтеграл лінійної швидкості потоку (Б).

Рис. 3. Трансезофагеальна ехокардіографія пацієнтки К.: А – до процедури. Візуалізовано виразений аортальний стеноз на кальцинованому клапані з ексцентричним потоком; Б – перед виписуванням 30-та доба, результат імплантації клапана XPrand – тривіальна параклапанна недостатність.

## Частота геріатричного синдрому немічності у хворих на гіпертонічну хворобу в похилому та старечому віці

Л.М. Єна, Г.М. Христофорова, М.Г. Ахаладзе, О.Г. Гаркавенко

ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ

**Мета роботи** – визначити частоту і тяжкість синдрому немічності у хворих похилого та старечого віку з неускладненою гіпертонічною хворобою (ГХ) за допомогою геріатричних інструментів.

**Матеріали і методи.** У 120 хворих віком 60–89 років з ГХ II стадії здійснено опитування за анкетною FRAIL і модифікованим фенотипом Frailty, проведено фізичне тестування за Короткою батареєю тестів фізичного статусу.

**Результати та обговорення.** Частота виявлення синдрому немічності у хворих на ГХ суттєво залежала від застосованого методу і становила 17,2; 10,9 і 11,1 % за анкетною FRAIL, фенотипом Frailty і Короткою батареєю тестів фізичного статусу відповідно. Найчастішою формою порушення фізичного стану у хворих на неускладнену ГХ у похилому і старечому віці була пренемічність, реєстрація якої, залежно від методу діагностики, варіювала від 20,2 до 68,2 %. Частота синдрому немічності зростала з віком, цей синдром частіше реєстрували в жінок порівняно з чоловіками при визначенні за анкетною FRAIL і фенотипом Frailty.

**Висновки.** У пацієнтів похилого і старечого віку з неускладненою есенціальною гіпертензією виявлення геріатричного синдрому немічності залежить від використовуваних методів. Стан пренемічності виявився переважною формою фізичного розладу.

**Ключові слова:** гіпертонічна хвороба, похилий і старечий вік, геріатричні синдроми, синдром немічності, анкета FRAIL, фенотип Frailty, фізичний статус.

Фізичний стан людини похилого віку значною мірою впливає на результати антигіпертензивної терапії: прямий зв'язок між рівнем артеріального тиску (АТ) і ризиком ускладнень та смертності зберігається у старшому віці, але ця асоціація може бути втраченою або, більше того, зворотною в слабких людей з геріатричним синдромом (ГС) немічності [12].

ГС – термін для визначення хронічних порушень здоров'я, відмінних від загальноприйнятих понять «хвороба» і «синдром». Серед численних ГС особливе місце посідає ГС Frailty, який перекладається як дряхлість, немічність, крихкість, астения тощо. Консенсус щодо його діагностування як фізичного стану визначає такі складові: втомлюваність, втрату маси тіла, сили і маси м'язів, порушення рухливості, уповільнення ходьби, зменшення фізичної активності [7].

Розвиток ГС немічності поєднується з ризиком вираженої втрати функціональних можливостей, здатності до самообслуговування, формуванням повної залежності від сторонньої допомоги. Він асоціює зі зменшенням тривалості життя, високим ризиком ятрогенії, низькою прихильністю до медикаментозної терапії. У хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) цей синдром визнаний як предиктор недостатнього контролю підвищеного АТ, високого ризику побічних реакцій [5, 10]. Усвідомлення значущості ГС знайшло відображення в рекомендаціях з діагностики й лікування АГ та цукрового діабету для пацієнтів старечого віку, де ГС немічності виступає фактором, який зумовлює зміни в лікуванні [6].

Хоча АГ, як і інші хронічні захворювання, і власне старечий вік вважаються основними детермінантами розвитку ГС немічності, метааналіз

досліджень (4 лонгітудинальні та 23 одномоментні) продемонстрував суперечливість результатів [17]. Так, частота синдрому немічності у хворих з АГ становила понад 14 %, водночас майже 72 % немічних людей страждали на АГ. За наявності синдрому немічності вибір лікування серцево-судинних захворювань загалом і АГ зокрема є проблемним. За умов відсутності значущої доказової бази прийнятним вбачається консенсус. Як приклад, у зв'язку зі швидким зростанням популяції «найстаріших людей» у Китаї розроблено консенсус щодо їх лікування з наголосом на такі складові ГС, як немічність, деменція, ортостатична гіпотензія [11].

Часткова зворотність ГС обумовлює пріоритетність виявлення їх на початкових стадіях. Це вбачається актуальним з огляду на те, що світ продовжує старішати, і сучасним демографічним трендом є збільшення швидкими темпами когорти людей віком 80 років і старших [13].

**Мета роботи** – визначити частоту і тяжкість синдрому немічності у хворих похилого та старечого віку з неускладненою гіпертонічною хворобою за допомогою геріатричних інструментів.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 110 хворих на ГХ (79 жінок та 31 чоловік, середній вік –  $(69,1 \pm 8,1)$  року), які перебували на стаціонарному лікуванні в умовах геріатричної клініки (відділ клінічної та епідеміологічної кардіології ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»).

Критерії залучення: вік 60–89 років, наявність підвищення АТ 1–2-го ступеня, ГХ II стадії, верифікованої відповідно до рекомендацій Всеукраїнської асоціації кардіологів України [1]. Усі пацієнти отримували стабільну терапію та були компенсовані за рівнем АТ.

Критерії вилучення: ускладнена ГХ, вторинна АГ, гострі стани, декомпенсація супутніх захворювань, психічні або онкологічні захворювання, неврологічні й ортопедичні хвороби, що обмежують фізичну активність, клінічно значущі зміни лабораторних аналізів.

Обстеження пацієнтів проводили за єдиною програмою після підписання інформованої згоди. Для проведення аналізу обстежені були розподілені на групи за віком згідно з класифікацією ВООЗ: похилий вік – 60–74 років (54 жінки та 26 чоловіків) та старечий вік – 75–89 років (25 жінок та 5 чоловіків). ГС немічності виявляли за допомогою двох найпоширеніших методів – за анкетною FRAIL і модифікованим фенотипом Frailty [7, 8, 16].

Використання саме анкетного варіанта фенотипу Frailty обумовлено його більшою адаптованістю до реальної практики, оскільки визначення швидкості ходьби визначає необхідність досить великого приміщення, корекції на стать і зріст, а вимірювання сили кистей рук потребує наступної корекції на стать та індекс маси тіла [7].

Фенотип Frailty діагностують за 5 критеріями: 1) ненавмисна втрата маси тіла; 2) виснаження, виражена стомлюваність (самооцінка); 3) зменшена сила кистей рук; 4) повільна швидкість ходьби; 5) суттєве зниження рівня фізичної активності (розрахунку енергії, що витрачається, згідно з анкетуванням). Шкала FRAIL оцінює п'ять показників: 1) втому; 2) витривалість; 3) рухливість; 4) наявність множинної патології; 5) втрату маси тіла. Оцінювання за обох методів здійснюється однотипно: за наявності трьох і більше балів виставляється оцінка «немічність», 1–2 бали – «пренемічність», тобто стан, що передує ГС немічності. При отриманні 0 балів хворі позначалися як «міцні».

Вивчали можливість використання виключно об'єктивних методів дослідження для діагностики синдрому немічності за допомогою Короткої батареї тестів фізичного статусу (The Short Physical Performance Battery) [9]. Оцінювали: 1) підтримання балансу (здатності стояти в положеннях ніг разом, пів тандем і тандем); 2) швидкість звичайної ходьби (час проходження дистанції 4 метри); 3) силу і витривалість нижніх кінцівок (час 5-разового вставання зі стільця і повернення в сидяче положення). Час (у секундах) реєстрували секундоміром з роздільною здатністю 1 с. Оцінки 0–4 бали присвоювали кожному субтесту на основі квантилів, які були встановлені у великих популяційних дослідженнях [4, 14]. Максимальна сума балів за результатами тесту становить 12 балів. Для оцінювання фізичної спроможності використовували класифікаційну шкалу [9]. Сума балів 0–3 класифікується як виражене фізичне обмеження, 4–6 балів – помірне обмеження, 7–9 балів – легке обмеження, 10–12 балів – мінімальне обмеження фізичного статусу. Результат 7 балів або менше є критерієм діагностики синдрому немічності.

Для статистичного аналізу використано пакет прикладних програм Statsoft Statistica 7.0. Оцінка показників за допомогою методу Колмогорова – Смірнова, показала, що дані не підлягали нормальному розподілу. Основні характеристики категоріальних показників отримані шляхом аналізу частот. Аналіз розбіжностей частот здійснено з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона або точного критерію Фішера. Для оцінки зв'язків використовували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Таблиця 1

**Частота виявлення синдрому немічності у хворих похилого та старечого віку з гіпертонічною хворобою (n=110)**

Група	Анкета FRAIL			Фенотип Frailty		
	Міцні (0 балів)	Пренемічні (1–2 бали)	Немічні (3–5 балів)	Міцні (0 балів)	Пренемічні (1–2 бали)	Немічні (3–5 балів)
60–74 років (n=80)	16,3 (13 %)	71,2 (57 %)	12,5 (10 %)	40,0 (32 %)	51,2 (41 %)	8,8 (7 %)
Жінки (n=54)	14,8 (8 %)	70,4 (38 %)	14,8 (8 %)	35,3 (19 %)	51,0 (28 %)	13,7 (7 %)
Чоловіки (n=26)	19,2 (5 %)	73,1 (19 %)	7,7 (2 %)	50,0 (13 %)	50,0 (13 %)	0
75–89 років (n=30)	10,0 (3 %)	60,0 (18 %)	30,0 (9 %)*	36,7 (11 %)	46,6 (14 %)	16,7 (5 %)
Жінки (n=25)	12,0 (3 %)	52,0 (13 %)	36,0 (9 %)	32 (8 %)	48,0 (12 %)	20,0 (5 %)
Чоловіки (n=5)	0	100 (5 %)	0 <sup>#</sup>	60 (3 %)	40,0 (2 %)	0 <sup>#</sup>
Загалом (n=110)	14,6 (16 %)	68,2 (75 %)	17,2 (19 %)	39,1 (43 %)	50,0 (55 %)	10,9 (12 %)

\* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих віком 60–74 роки ( $p < 0,05$ ). # – різниця показників статистично значуща порівняно з такими в жінок цієї категорії ( $p < 0,05$ ).

Статистично значущими вважали відмінності при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами опитування за анкетною FRAIL та фенотипом Frailty частота синдрому немічності відрізнялася залежно від віку, статі та застосованих методів дослідження (табл. 1).

При порівнянні двох методів діагностики встановлено статистично значущі розбіжності щодо частоти виявлення синдрому немічності. Сумарна оцінка 3–5 балів, що засвідчує наявність немічності, за анкетною FRAIL зареєстрована в 1,5 рази частіше, ніж за фенотипом Frailty. Водночас кількість міцних осіб суттєво (більш ніж удвічі) була більшою згідно з фенотипом Frailty порівняно з анкетною FRAIL. За обома методами в досліджуваній вибірці превалювали пренемічні особи – 50–68,2 %.

При аналізі вікових розбіжностей у загальній вибірці синдром немічності за анкетною FRAIL реєстрували майже вдвічі рідше у хворих похилого віку, ніж старечого ( $\chi^2=4,3$ ;  $p=0,04$ ). Водночас за умов застосування критеріїв фенотипу Frailty статистично значущих розбіжностей не встановлено ( $\chi^2=1,5$ ;  $p=0,2$ ).

У сукупній вибірці синдром немічності суттєво частіше визначався в жінок порівняно з чоловіками як за анкетною FRAIL ( $\chi^2=4,1$ ;  $p=0,04$ ), так і за критеріями фенотипу Frailty ( $\chi^2=6,3$ ;  $p=0,01$ ). Пренемічні особи становили більшість в обох вікових групах без статистично значущих розбіжностей за віком та статтю.

При застосуванні анкети FRAIL порівняно з фенотипом Frailty суттєво вища частота виявлення немічності й пренемічності може бути пов'язана з характером запитань. Аналіз розподілу пацієнтів залежно від відповіді на окремі запитання показав, що згідно з анкетною FRAIL більшість пацієнтів, як жінок, так і чоловіків, відповіли позитивно на запитання щодо почуття втоми (табл. 2).

Водночас позитивні відповіді на інші запитання реєструвалися з меншою частотою і суттєво відрізнялися залежно від статі опитаних. На запитання щодо можливості піднятися на один проліт сходів негативна відповідь була отримана лише у 4 осіб жіночої статі. На неспроможність пройти квартал вказували 11,8 %, з яких кожна шоста жінка і лише один чоловік. Втрату маси тіла більш ніж 5 %, яка опосередковано свідчить про розвиток саркопенії, відзначили майже 21 % обстежених – кожна 4-та жінка та кожен 10-й чоловік. Розподіл хворих у сукупній вибірці за наявності ознак ГС немічності при опитуванні за анкетною FRAIL залежно від віку та статі представлено на рис. 1.

Найчастіше (близько 80 %) пацієнти, незалежно від віку та статі, відзначали втому (перше запитання), тим не менше вони були спроможні піднятися на один проліт сходами (друге запитання). Суперечливими виглядають відповіді на друге запитання щодо третього: відповідь «Ні» на друге запитання давали особи похилого віку, а на третє запитання, яке стосується здатності пройти квартал, – особи старечого віку. Кількість осіб з високим рівнем поліморбідності (5 і більше захворювань) була порівнянною в обох вікових групах (відповідно 35 і 40 %) у осіб як жіночої, так і чоловічої статі (відповідно 39 та 32 %). Статистично

Таблиця 2

## Розподіл хворих залежно від відповіді «так» чи «ні» при використанні анкети FRAIL (n=110)

№	Запитання	«Ні»			«Так»		
		Жінки	Чоловіки	Разом	Жінки	Чоловіки	Разом
1	Чи відчуваєте ви втому?	20,3 (16 %)	19,36	20 (22 %)	79,8 (63 %)	80,7 (25 %)	80 (88 %)
2	Чи можете ви піднятися на один проліт сходів?	5,1 (4 %)	0	3,6 (4 %)	94,9 (75 %)	100 (31 %)	96,4 (106 %)
3	Чи можете ви пройти квартал?	15,2 (12 %)	3,3 (1 %)	11,8 (13 %)	84,8 (67 %)	96,8 (30 %)	88,2 (97 %)
4	Чи є у вас більше 5 хвороб?	62 (49 %)	67,7 (21 %)	63,6 (70 %)	38 (30 %)	32,3 (10 %)	36,4 (40 %)
5	Чи втратили ви більше 5 % маси тіла за останні 6 місяців?	74,7 (59 %)	90,3 (28 %)	79,1 (87 %)	25,3 (20 %)	9,7 (3 %)	20,9 (23 %)

значуще більше жінок порівняно з чоловіками і пацієнтів старечого віку порівняно з особами похилого віку повідомляли про значну ненавмисну втрату маси тіла, що може вказувати на зменшення м'язової маси і розвиток саркопенії.

На рис. 2 представлено розподіл пацієнтів похилого та старечого віку згідно з критеріями в групах фенотипу Frailty.

Найчастішим критерієм була слабкість у руках – у кожного третього пацієнта. Цей показник погіршувався з віком і реєструвався у кожного четвертого пацієнта похилого віку та майже в кожного другого – старечого віку. Вкрай рідко пацієнти вказували на уповільнення ходьби (близько 2 %), що відповідає даним обстеження геронтоло-

гічної когорти в дослідженні О.Н. Tkacheva та співавторів, у якому швидкість звичайної ходьби становила в середньому  $(1,0 \pm 0,2)$  м/с [15].

У більшості (75,7 %) обстежених фізичну активність оцінювали як помірну. Низький рівень фізичної активності реєстрували у 21 %. Високий рівень активності підтримували лише 3,3 % хворих. Загальну втомлюваність / виснаженість відзначали лише 10 % пацієнтів похилого віку і 20 % – старечого віку, що (і це ще раз слід підкреслити) в рази менше порівняно з анкетною FRAIL. Зменшення маси тіла, як і при використанні анкети FRAIL, реєстрували в кожного п'ятого пацієнта незалежно від віку (у 22,5 % у групі похилого віку і у 20 % у групі старечого віку).

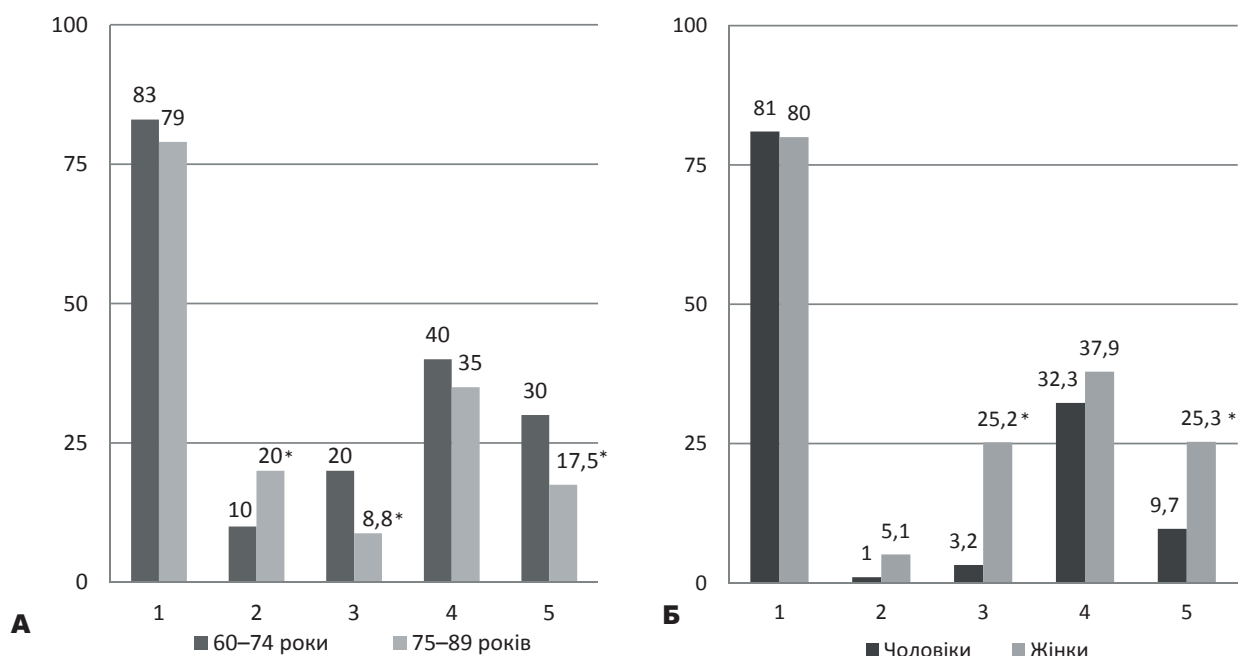


Рис. 1. Розподіл хворих у сукупній вибірці за наявності ознак геріатричного синдрому немічності за анкетною FRAIL залежно від віку (А) та статі (Б). 1, 2, 3, 4, 5 – номер запитання згідно з анкетною FRAIL. \* – різниця між групами статистично значуща ( $p < 0,05$ ).

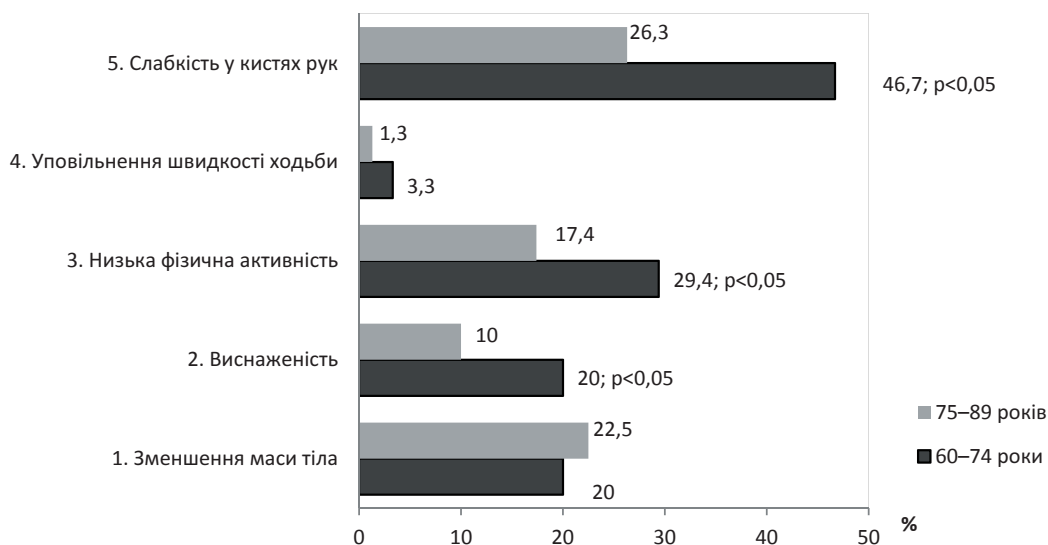


Рис. 2. Розподіл за критеріями фенотипу Frailty хворих похилого і старечого віку.

При стратифікації за ознакою статі найчастіше реєстрували слабкість у кистях рук – як у чоловіків, так і у жінок (рис. 3).

Частота реєстрації цього показника статистично значуще зростала з віком і становила 26,3 % в осіб віком 60–74 роки (25,9 % жінок і 26,8 % чоловіків) і 46,7 % в осіб віком більше 75 років (48 % жінок і 40 % чоловіків). В обох групах уповільнення швидкості ходьби відзначали вкрай рідко. Низьку фізичну активність реєстрували з однаковою частотою в чоловіків і жінок (кожна п'ята особа). Статистично значущі розбіжності встановлено відносно двох критеріїв – втомлюваності й втрати маси тіла, які відповідно у 18 і в 4 рази частіше спостерігалися в жінок.

Як метод об'єктивізації синдрому немічності може розглядатися оцінка з використанням Короткої батареї тестів фізичного статусу, результати якої статистично значуще відрізняються від

даних анкети FRAIL і модифікованого фенотипу Frailty (рис. 4).

Частота синдрому немічності в сукупній вибірці становила 11,1 %, пренемічності – 22,8 %. Збереження фізичної форми реєстрували в більшості (83,3 %) пацієнтів похилого віку і майже в половині (48 %) – старечого віку, що статистично значуще більше, ніж за анкетною FRAIL і фенотипом Frailty. Водночас отримана пряма, хоча і слабка, кореляційна залежність між результатами Короткої батареї тестів фізичного статусу та опитування як за анкетною FRAIL ( $r=0,25$ ;  $p=0,008$ ), так і фенотипом Frailty ( $r=0,27$ ;  $p=0,004$ ). Слід зауважити, що відмітною рисою Короткої батареї тестів фізичного статусу було те, що на тлі збереження вікової динаміки зростання частоти синдрому немічності не було статевих розбіжностей. Значною мірою це пояснюється корекцією на стать при оцінюванні результатів тесту [14].

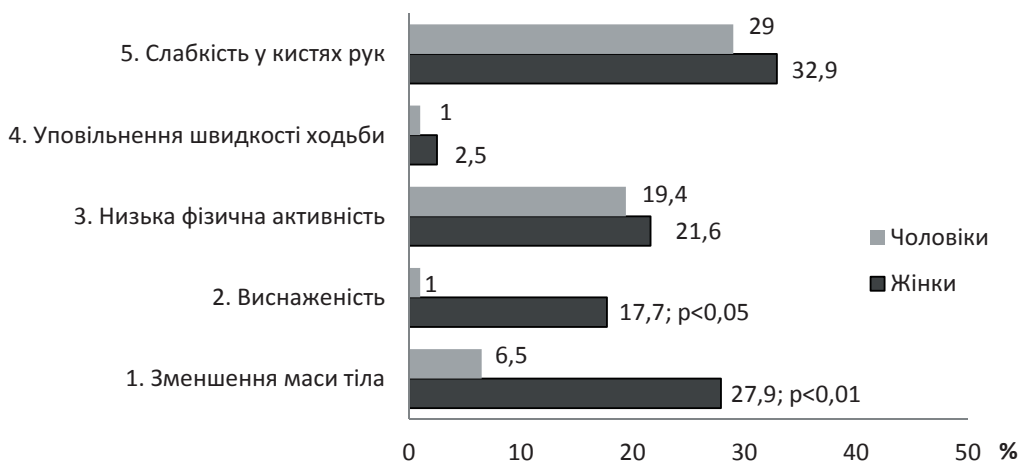


Рис. 3. Розподіл жінок та чоловіків згідно з критеріями фенотипу Frailty.

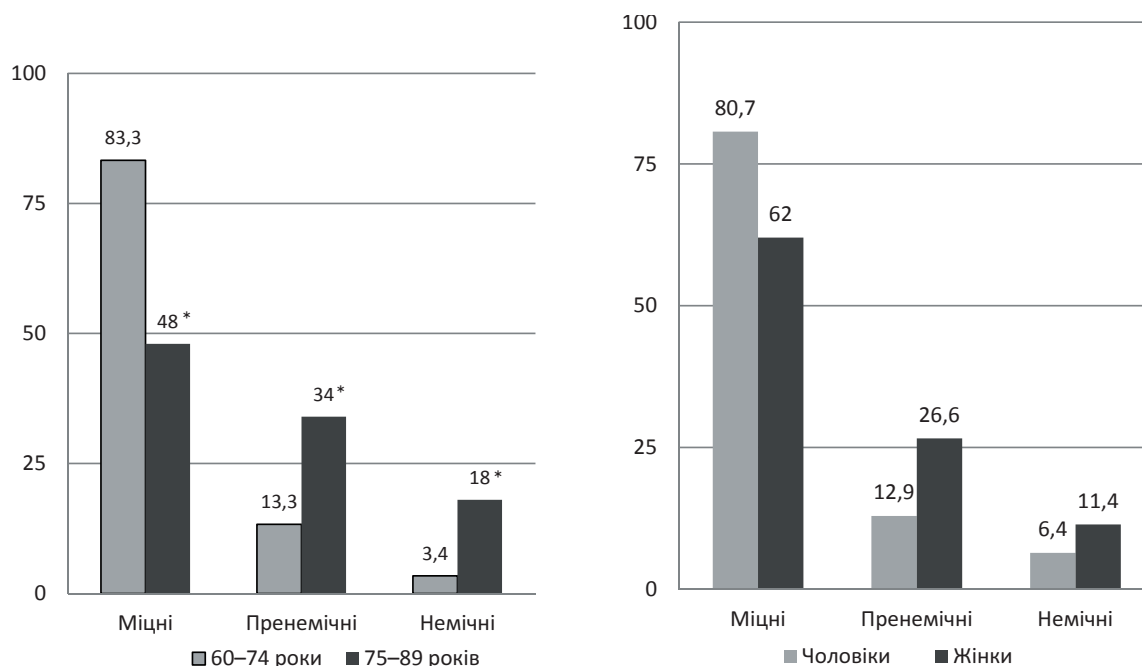


Рис. 4. Частота синдрому немічності у хворих на гіпертонічну хворобу за результатами Короткої батареї тестів фізичного статусу, стратифікована за віком (А) та статтю (Б). \* – різниця показників статистично значуща порівняно з такими у хворих віком 60–74 роки ( $p < 0,01$ ).

Одержані дані щодо частоти синдрому немічності за анкетною FRAIL, фенотипом Frailty і Короткою батареєю тестів фізичного статусу зіставні з результатами метааналізу за участю хворих з АГ, в якому його частота становила в середньому 14 % і варіювала в різних дослідженнях від 12 до 17 %: кількість людей із синдромом немічності зростала зі збільшенням віку і реєструвалася з більшою частотою в жінок [17].

Слід зауважити щодо невизначеностей, які склалися навколо ГС немічності (Frailty). На 2018 р. було описано близько 90 методів його визначення. Частина дослідників розглядають цей синдром як показник фізичного здоров'я й відокремлюють від «психоемоційного» і «соціального» Frailty, інші – описують як поєднання порушень фізичного, психоемоційного і соціального здоров'я. Неоднозначне бачення синдрому Frailty визначає і різні методологічні й методичні підходи до його виявлення [5, 18].

В Україні невизначеність щодо синдрому Frailty поширюється і на термінологію – окремі дослідники визначають його як «старечу астению», інші як ГС «крихкості», «дряклості», «фрейлті» [2, 3].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проект дослідження, огляд літератури, написання тексту, редактування – Л.Є., Г.Х.; збір матеріалу – О.Г., М.А.; статистичне опрацювання матеріалу – Г.Х.*

## ВИСНОВКИ

1. Найпоширенішою формою порушення фізичного стану у хворих на неускладнену гіпертонічну хворобу в похилому і старечому віці є рання стадія немічності – пренемічність. Частота виявлення синдрому немічності залежить від методу виявлення і становить 17,2; 10,9 і 11,1 % при використанні анкети FRAIL, фенотипу Frailty і Короткої батареї тестів фізичного статусу відповідно.

2. Частота синдрому немічності зростає з віком. Він частіше реєструється в жінок порівняно з чоловіками при діагностуванні за анкетною FRAIL і фенотипом Frailty.

3. Кореляція між результатами Короткої батареї тестів фізичного статусу і виявлення синдрому немічності за анкетною FRAIL і фенотипом Frailty засвідчує високий потенціал Короткої батареї тестів фізичного статусу як об'єктивного скринінгового методу.

4. Відсутність золотого стандарту діагностики синдрому немічності гостро ставить питання про консенсус щодо вибору методів його визначення, насамперед скринінгу, в Україні.

## Література

1. Артеріальна гіпертензія. Оновлена та адаптована клінічна настанова, заснована на доказах (2012 р.) Робоча група з артеріальної гіпертензії УАК // Артеріальна гіпертензія.– 2012.– Т 1, № 21.– С. 96–152.
2. Ена Л.М., Артеменко В.О., Христофорова А.М., Гаркавенко О.Г. Геріатрические синдромы // Проблемы старения и долголетия.– 2019.– Т. 28 (1).– С. 34–39.
3. Скибчик В.А., Бабляк С.Д. Синдром стареющей астении (Frailty) – сучасна проблема геронтологічної медицини // Журнал «Артеріальна гіпертензія».– 2018.– Т. 4 (60).– С. 12–18. doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770.
4. Bergland A., Strand B.H. Norwegian reference values for the Short Physical Performance Battery (SPPB): the Tromsø Study // BMC Geriatr.– 2019.– Vol. 19 (1).– P. 216. doi: 10.1186/s12877-019-1234-8.
5. Bergman H., Ferrucci L., Guralnik J. et al. Frailty: an emerging research and clinical paradigm – issues and controversies // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.– 2007.– Vol. 62.– P. 731–737. doi: 10.1093/gerona/62.7.731.
6. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (2).– P. 255–323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
7. Fried L.P., Tangen C.M., Walston J. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.– 2001.– Vol. 56.– P. 146–156. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146.
8. Gleason L.J., Benton E.A., Alvarez-Nebreda M.L. FRAIL Questionnaire Screening Tool and Short-Term Outcomes in Geriatric Fracture Patients // J. Am. Med. Dir. Assoc.– 2017.– Vol. 18 (12).– P. 1082–1086. doi: 10.1016/j.jamda.2017.07.005.
9. Guralnik J.M., Ferrucci L., Simonsick E.M. et al. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability // New Engl. J. Med.– 1995.– Vol. 332 (9).– P. 556–561. doi: 10.1056/NEJM199503023320902.
10. Kang M.G., Kim S.W., Yoon S.J. et al. Association between Frailty and hypertension prevalence, treatment, and control in the elderly Korean population // Sci Rep.– 2017.– Vol. 7.– P. 7542–7563.
11. Li J., Hu Y.X., Wang W. et al. Chinese Society of Geriatric Hypertension, Chinese Geriatrics Society. Chinese expert consensus on the management of hypertension in the very elderly // J. Geriatr. Cardiol.– 2016.– Vol. 13 (12).– P. 945–953. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.12.011.
12. Muller M., Smulders Y.M., de Leeuw P.W. et al. Treatment of hypertension in the oldest old: a critical role for Frailty? // Hypertension.– 2014.– Vol. 63 (3).– P. 433–441. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.00911.
13. Pimenta E., Oparil S. Management of hypertension in the elderly // Nat. Rev. Cardiol.– 2012.– Vol. 9 (5).– P. 286–296. doi: 10.1038/nrcardio.2012.27.
14. Puthoff M.L. Outcome measures in cardiopulmonary physical therapy: short physical performance battery // Cardiopulm. Phys. Ther. J.– 2008.– Vol. 19 (1).– P. 17–22.
15. Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Ostapenko V.S. et al. Prevalence of geriatric syndromes among people aged 65 years and older at four community clinics in Moscow // Clin. Interv. Aging.– 2018.– Vol. 9 (13).– P. 251–259. doi: 10.2147/CIA.S153389.
16. Tomás J.M., Sentandreu-Mañó T., Fernández I. Frailty Status Typologies in Spanish Older Population: Associations with Successful Aging // Int. J. Environ. Res. Public. Health.– 2020.– Vol. 17 (18).– P. 6772. doi: 10.3390/ijerph17186772.
17. Vetrano D.L., Palmer K.M., Galluzzo L. et al. Hypertension and Frailty: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open.– 2018.– Vol. 8 (12).– P. e024406. doi: 10.1136/bmjopen-2018-024406.
18. Wleklik M., Uchmanowicz I., Jankowska E.A. et al. Multidimensional Approach to Frailty // Front Psychol.– 2020.– Vol. 11.– P. 564. doi: 10.3389/fpsyg.2020.00564.

## Частота геріатрического синдрома немощности у больных гипертонической болезнью в пожилом и старческом возрасте

Л.М. Ена, А.М. Христофорова, Н.Г. Ахаладзе, О.Г. Гаркавенко

ГУ «Институт геронтологии имени Д.Ф. Чеботарева НАМН Украины», Киев, Украина

**Цель работы** – определить частоту и тяжесть синдрома немощности у больных пожилого и старческого возраста с неосложненной гипертонической болезнью (ГБ) при помощи геріатрических инструментов.

**Материалы и методы.** У 120 больных в возрасте 60–89 лет с ГБ II стадии проведен опрос по анкете FRAIL и модифицированному фенотипу Frailty, физическое тестирование с использованием Короткой батареи тестов физического статуса.

**Результаты и обсуждение.** Частота выявления синдрома немощности у больных ГБ существенно зависела от примененного метода и составляла 17,2; 10,9 и 11,1 % при использовании анкеты FRAIL, фенотипа Frailty и Короткой батареи тестов физического статуса соответственно. Превалирующей формой нарушения физического состояния у больных с неосложненной ГБ в пожилом и старческом возрасте была пренемощность, регистрация которой, в зависимости от метода диагностики, варьировала от 20,2 до 68,2 %. Частота синдрома немощности увеличивалась с возрастом, данный синдром чаще регистрировали у женщин по сравнению с мужчинами при измерении по анкете FRAIL и фенотипу Frailty.

**Выводы.** У пациентов пожилого и старческого возраста с неосложненной ГБ регистрация геріатрического синдрома немощности зависит от используемых методов. Состояние пренемощности оказалось преобладающей формой физического расстройства.

**Ключевые слова:** гипертоническая болезнь, пожилой и старческий возраст, геріатрические синдромы, синдром немощности, анкета FRAIL, фенотип Frailty, физический статус.



**Prevalence of Frailty syndrome in elderly hypertensive patients**

L.M. Yena, G.M. Khrystoforova, M.G. Akhaladze, O.G. Garkavenko

D.F. Chebotarev Institute of Gerontology of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to determine the frequency and severity of Frailty syndrome in elderly patients with essential hypertension on the basis of geriatric instruments.

**Materials and methods.** 120 elderly patients with uncomplicated essential hypertension were investigated by conducting a survey on the questionnaire FRAIL and modified phenotype Frailty, Short Physical Performance Battery.

**Results and discussion.** The frequency of Frailty syndrome in elderly hypertensive's significantly depend on the method used and was 17.2, 10.9 and 11.1 % while exploring the FRAIL questionnaire, the Frailty phenotype and the Short Physical Performance Battery, respectively. The predominant form of physical disorders was prefrail, its registration, depending on the method of diagnosis, varied from 20,2 % up to 68 %. The incidence of Frailty geriatric syndrome increased with age, it was more common in women than in men when measured by the FRAIL questionnaire and the Frailty phenotype.

**Conclusions.** In elderly patients with uncomplicated essential hypertension the registration of Frailty depends on the methods used. PreFrailty proved to be the predominant form of physical disorder.

**Key words:** essential hypertension, elderly, geriatric syndromes, Frailty, FRAIL Scale, Frailty phenotype, physical status.

# Особливості ехокардіографічної оцінки різних етапів транскатетерної імплантації аортального клапана трансапікальним доступом

Г.І. Ємець, О.В. Телегузова, Г.Б. Маньковський, А.В. Максименко,  
Є.Ю. Марушко, А.А. Довгалюк, А.А. Сокол, І.М. Ємець

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

**Мета роботи** – систематизувати відомості про ключові для кардіохірургів особливості ехокардіографічної оцінки етапів процедури транскатетерної імплантації аортального клапана (TAVI) та про її ефективність в осіб із вираженим стенозом аортального клапана, на підставі власного клінічного досвіду.

**Матеріали і методи.** Нами розпочато одноцентрове клінічне дослідження з оцінювання пристрою XPand та проведено аналіз первинних результатів. Пацієнтам, які відповідали критеріям залучення, було виконано повний спектр обстежень і проведено процедуру TAVI з використанням пристрою XPand. Визначено ключові для кардіохірурга параметри ехокардіографічного дослідження при TAVI, які впливають на формування подальшої тактики виконання процедури.

**Результати та обговорення.** Відповідно до визначених ехокардіографічних параметрів отримали первинні результати TAVI з використанням пристрою XPand у 7 пацієнтів, результат імплантації – задовільний. У 71,5 % пацієнтів відзначено відсутність недостатності після процедури, у 14,5 % – виявлено мінімальну недостатність. У однієї пацієнтки параклапанна недостатність була помірною. У всіх пацієнтів відзначено позитивну динаміку. Спостерігається статистично значуще поліпшення фракції викиду лівого шлуночка ( $p < 0,05$ ) та зниження середнього градієнта тиску на аортальному клапані ( $p < 0,01$ ).

**Висновки.** Ехокардіографічні параметри на всіх етапах TAVI трансапікальним доступом у осіб віком понад 75 років дозволяють контролювати виконання процедури та поліпшувати безпосередні результати. Перший досвід використання новітнього пристрою XPand для транскатетерної імплантації протеза аортального клапана підтверджує його ефективність та безпечність у пацієнтів похилого віку з вираженим аортальним стенозом.

**Ключові слова:** аортальний клапан, аортальний стеноз, транскатетерна імплантація аортального клапана, XPand, ехокардіографія.

Історичною подією, від якої розпочинається відлік формування нового підходу в лікуванні пацієнтів з вираженим аортальним стенозом (АС), є вперше опубліковані результати успішної імплантації біопротеза, вбудованого в каркас стента [8]. У 2002 р. А. Сribier та співавтори провели унікальну операцію транскатетерної імплантації аортального клапана (TAVI) 57-річному чоловікові з вираженим кальцинозом клапана та кардіогенним шоком. Із розвитком біомедичної науки та формуванням нових мультидисциплінарних тех-

нологій процедура TAVI набула широкої ретроспективи підходів та варіацій виконання.

На основі даних літератури стосовно визначення потреби в процедурі TAVI для країн Західної Європи та Північної Америки нами здійснено її прогноз для України. Так, R.L. Osnabrugge та співавтори [9] зазначають, що близько 290 тис. дорослих осіб у країнах Західної Європи та Північної Америки є потенційними кандидатами на проведення TAVI, відповідно до математичного моделювання потреби. При екстраполяції даних дослі-

дження R.L. Osnabrugge та співавторів на українську популяцію осіб віком понад 75 років (за офіційними даними перепису населення 2013 р. їх кількість становила близько 3 млн) кількість пацієнтів із симптомним вираженим АС теоретично становить близько 9,5 тис. осіб. Зазначена група потенційно може розглядатися як кандидати на проведення TAVI. Наведені нами розрахунки підтверджують актуальність і важливість запровадження цієї методики лікування АС в Україні.

На сьогодні у клінічній практиці використовуються різноманітні доступи імплантації протеза: трансфеморальний, трансапікальний, трансаксиллярний, трансаортальний та інші [3]. Кожен із зазначених підходів характеризується низкою переваг: 1) малоінвазивність, 2) зменшення загального періоду госпіталізації, 3) мінімізація інтраопераційного ризику та частоти виникнення ускладнень тощо. Водночас важливо наголосити, що кожен із доступів має низку недоліків, основні з яких наведені в *табл. 1*.

Як зазначають I. Pascual та співавтори [3], на сьогодні ухвалено консенсусне рішення щодо пріоритетних доступів TAVI та сформовано стійку парадигму їх використання. Передові позиції (зокрема у Великій Британії) посідає трансфеморальний доступ. Другим за поширеністю є метод, описаний J. Ye та співавторами [4] у 2006 р., – черезверхівкове TAVI. Для узагальнення зосередимо увагу саме на трансапікальному доступі, як на економічно ефективному та оптимальному для клінічного застосування в Україні. Добрий результат процедури залежить зокрема від відповідності пацієнта критеріям залучення в групу TAVI, які визначені європейськими й американськими профільними спільнотами [5]. Окрім того, коректність і обґрунтованість використання додаткових методів обстеження відіграють ключову роль у підготовці до процедури [6].

Особливе місце відводиться ехокардіографічному обстеженню пацієнта, яке визнане дослідженням вибору при підтвердженні діагнозу АС та плануванні TAVI [7]. Трансторакальна ехокардіографія (ТТЕ) дозволяє оцінити морфологію клапана, встановити ступінь його кальцифікації та фіброзу, виміряти ключові параметри при встановленні АС: площу відкриття аортального клапана, середній/піковий градієнт та черезклапанну швидкість. Нагадаємо, що АС вважається вираженим у разі таких показників: 1) площа відкриття аортального клапана менше  $1 \text{ cm}^2$  ( $< 0,6 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ ); 2) за наявності середнього градієнта тиску на клапані понад 40 мм рт. ст. [8]. Показник швидкості, розрахований як відношення швидкості на виносному тракці лівого шлуночка (ВТЛШ) та швидко-

Таблиця 1

**Основні недоліки доступів транскатетерної імплантації аортального клапана**

Доступ	Недоліки
Трансапікальний	Кровотеча внаслідок пункції верхівки Рубцювання верхівки Обструкція кровоплину Формування аневризми
Трансфеморальний	Дисекція Стеноз/тромбоз/оклюзія Формування псевдоаневризми Інфікування місця доступу Кровотеча з місця доступу Судинні ускладнення
Трансаксиллярний	Тромбоз <i>a. subclavia</i> Дисекція <i>a. subclavia</i> Стеноз <i>a. subclavia</i>
Трансаортальний	Ризик генералізованої інфекції Медіастиніти Рани та ураження правого шлуночка Псевдоаневризми

сті на аортальному клапані, також може використовуватися для визначення ступеня АС (при  $\leq 0,25$  – виражений). Поряд із цим, парадоксальний низькопотокний, низькоградієнтний (low-flow low-gradient) АС характеризується збереженою фракцією викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) та низьким індексом об'єму викиду ( $< 35 \text{ ml/m}^2$ ) [9]. Ехокардіографічні параметри серця є важливими орієнтирами для кардіохірурга. У формуванні маршруту оперативного втручання повна трансторакальна оцінка серця повинна виконуватися із визначенням розмірів і функціонального стану лівого та правого шлуночків, супутньої аортальної регургітації тощо. З огляду на рекомендації та дані літератури при ТТЕ необхідно заперечити наявність іншої клапанної патології, гіпертрофії міжшлуночкової перегородки з обструкцією ВТЛШ, апікальних тромботичних мас або перикардального кальцинозу [1]. Вказані ехокардіографічні «знахідки» слугують протипоказаннями до TAVI.

Бачення кардіохірурга в прийнятті рішення на доопераційному етапі стосовно вибору розміру протеза базується на повній оцінці комплексу аортального клапана та передбачає характеристику: 1) ВТЛШ, 2) кільця клапана, 3) стулок клапана, 4) діаметра синусів Вальсальви, 5) синотубулярного з'єднання, 6) позиції коронарних артерій. Ці параметри слугують орієнтирами для уникнення параклапанної недостатності, розриву кільця клапана або оклюзії коронарних артерій [2]. Окрім

того, найчастіше імплантація клапана відбувається таким чином: нижня частина стента фіксує клапан до ВТЛШ, середня – позиціонується на рівнях синусів Вальсальви та устя коронарних артерій, тоді як верхній сегмент стента прикріплюється до висхідної аорти.

Ранній інтраопераційний моніторинг і взаємодія між хірургом та кардіологом забезпечується за допомогою трансезофагеальної ехокардіографії (ТЕЕ). Т. Onishi та співавтори зазначають, що додаткова оцінка клапана відбувається в гібридній рентгеноопераційній перед початком процедури. Загальноприйнятою є тактика оцінювання гемодинаміки, повної переоцінки клапанного апарата серця, скоротливої здатності серця та визначення ступеня недостатності. Ранній операційний скринінг є важливим ще й для додаткової візуалізації мітрального клапана, а саме виявлення мітральної недостатності, яка може значно змінюватися під впливом механічного пошкодження жорстким провідником; при канюляції; унаслідок дисфункції ЛШ або підвищення артеріального тиску тощо.

При позиціонуванні провідника мультипланове зображення ТЕЕ дозволяє візуалізувати оптимальну траєкторію введення та відслідковувати його ретроградне проходження лівим шлуночком. Зазначимо, що при виконанні транспікальної імплантації додаткові позиції дають змогу встановити оптимальне місце для пункції верхівки та канюляції [12].

Пізній інтраопераційний моніторинг використовується для точної оцінки позиції клапана, форми, руху стулок, максимальної швидкості, ефективної площі отвору. Додатково ТЕЕ дає змогу виявити ускладнення, такі як: постпроцедуральний розрив кільця клапана, ушкодження мітрального клапана, перикардіальний випіт, дисфункцію ЛШ, дисекцію, клапанну недостатність тощо.

Таким чином, злагоджений та скоординований мультимодальний підхід при TAVI забезпечується зокрема ехокардіографічною підтримкою, яка є необхідним методом дослідження при виконанні цієї процедури.

**Мета роботи** – систематизувати відомості про ключові для кардіохірургів особливості ехокардіографічної оцінки етапів процедури транскатетерної імплантації аортального клапана та про її ефективність в осіб із вираженим стенозом аортального клапана, на підставі власного клінічного досвіду.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Дослідження є частиною одноцентрового клінічного дослідження, виконаного згідно зі стан-

дартами належної клінічної практики (Good Clinical Practice) і принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. У всіх пацієнтів було отримано письмову інформовану згоду.

Публікація висвітлює первинний пул отриманих даних та сформована на основі історій хвороби, протоколів хірургічних втручань, проведених у Клініці для дорослих НПМЦДКК МОЗ України в період із січня 2018 р. до грудня 2019 р.

Проаналізовано та відібрано 7 клінічних випадків процедури транспікальної TAVI з використанням пристрою XPand.

Критерії залучення пацієнтів у дослідження:

- вік понад 75 років;
- виражений АС дегенеративного генезу;
- II функціональний клас за NYHA;
- відповідність анатомічних критеріїв аортального клапана та відповідність розміру клапана згідно з інтраопераційними результатами комп'ютерної томографії (КТ) та ехокардіографії (ЕхоКГ);

– консенсусна згода heart team про те, що суб'єкт дослідження не підлягає хірургічному лікуванню або перебуває в групі високого хірургічного ризику через наявність супутньої патології.

Середній вік досліджуваних пацієнтів становив  $(84,14 \pm 6,45)$  року, всі пацієнти – жінки.

Автори виконали системний аналіз джерел літератури та провели порівняльну характеристику отриманих даних із власними клінічними спостереженнями.

Усім відібраним пацієнтам рутинно виконали повний спектр стандартних обстежень, включаючи лабораторні: загальний, біохімічний аналіз крові; інструментальні: ЕКГ, ЕхоКГ, коронарорентрикулографію для заперечення ішемічної хвороби серця, КТ-ангіографію аорти, судин малого таза та верхньої третини нижніх кінцівок (КТ-коронарографію). Нами запропонована схема ехокардіографічного оцінювання стану пацієнта при підготовці його до виконання процедури TAVI (рис. 1).

Після проведення необхідних обстежень та підготовки до процедури виконували TAVI транспікальним доступом. Використовували пристрій XPand, розроблений німецькими, французькими та українськими спеціалістами (G. Bortlein, R. Lange, C. Shriberg, G. Yemets, A. Sokol). Інтраопераційне ТЕЕ-оцінювання всіх етапів проводили за допомогою системи GE Vivid IQ, у ранній та пізній післяопераційний періоди, а також послідовно через 30 діб виконували ТТЕ-дослідження за допомогою апарата Philips CX 50. При проведенні процедури TAVI у всіх випадках було використано по 500 мл контрастної речовини.

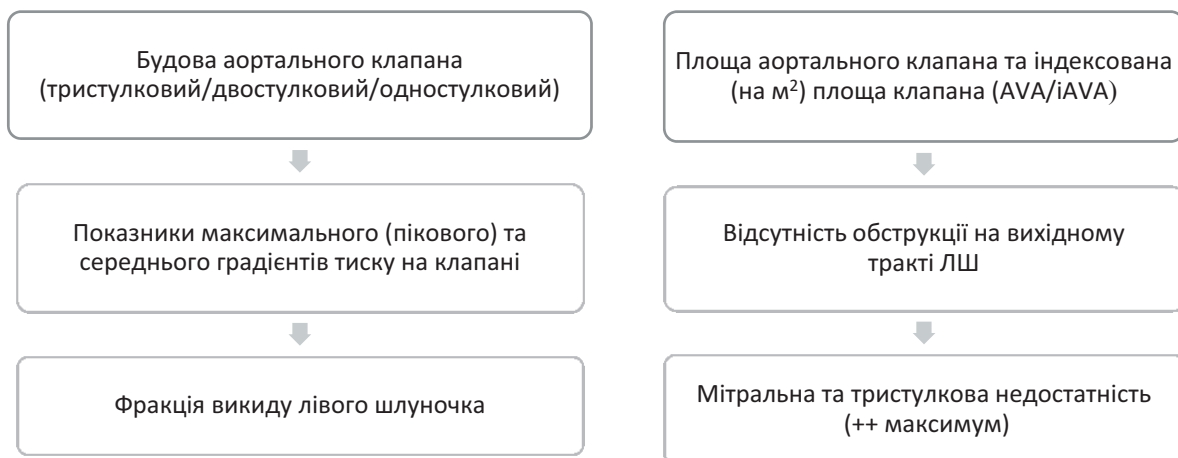


Рис. 1. Схема ехокардіографічного оцінювання стану пацієнта при підготовці його до проведення транскатетерної імплантації аортального клапана.

### Етапи процедури транскатетерної імплантації аортального клапана:

1. Інтубація трахеї зі штучною вентиляцією легень та встановлення ультразвукового датчика для ТЕЕ.

2. Катетеризація ЛШ через стегову артерію з проведенням венгерулографії та аортографії.

3. В окремому випадку проводилася балонна вальвулопластика аортального клапана через кальциноз.

4. Лівостороння мініторакотомія для отримання апікального доступу.

5. Доступ до верхівки серця, розміщення кисету з шовного матеріалу та тефлонових прокладок, пункція верхівки серця, заведення провідника через аортальний клапан у низхідну аорту.

6. Встановлення епікардіальних електродів.

7. Заведення системи доставки по провіднику, антеградне проходження через аортальний клапан у висхідну аорту. Позиціонування та імплантація клапана XPrand під флюороскопічним контролем на тлі частоті шлуночкової стимуляції.

8. Видалення системи доставки, контрольна ангіографія і черезстравохідна ехокардіографія для оцінювання позиції та функції клапана.

9. Проведення постдилатації протеза балонним катетером для поліпшення позиції протеза до кільця аортального клапана.

10. Закриття верхівки серця та розрізу за допомогою хірургічних швів.

### Характеристика та ехокардіографічні показники пацієнтів, яким було проведено TAVI

**Пацієнтка А.**, 97 років, маса тіла 65 кг, скарги на задишку в стані спокою, яка прогресує (IV функціональний клас за NYHA).

За даними ТТЕ виявили функціонально тристулковий аортальний клапан із вираженим стенозом та помірною недостатністю, індексом площі відкриття аортального клапана 0,4 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, середнім градієнтом тиску 94 мм рт. ст. на аортальному клапані. Скоротливість ЛШ – збережена, добра (ФВ 76 %), пацієнтка мала виражену легеневу гіпертензію (систоличний тиск у правому шлуночку 75 мм рт. ст.). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана – 23 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана становила 318 мм<sup>2</sup>. Важливим показником для імплантації протеза була відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій, що становила 14,8 мм для правої коронарної артерії та 12,9 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії виявлено атеросклероз коронарних артерій без стенозу з вираженим кальцинозом. Функція нирок помірно знижена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 51 мл/хв). Супутня патологія: цукровий діабет 2-го типу, медикаментозно компенсований.

**Пацієнтка Б.**, 76 років, маса тіла 84 кг, скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні, які виникли протягом останнього року (III функціональний клас за NYHA) та погіршувалися з часом. За даними ТТЕ виявили тристулковий аортальний клапан з вираженим стенозом та індексом площі відкриття аортального клапана 0,28 см<sup>2</sup>/м<sup>2</sup>, середнім градієнтом тиску 71 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ – збережена (ФВ 60 %), пацієнтка мала помірну легеневу гіпертензію (систоличний тиск у правому шлуночку 50 мм рт. ст.). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана становив 22 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана дорівнювала 399 мм<sup>2</sup>. Відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій становила 16 мм для

правої коронарної артерії та 11,3 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії не виявлено гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Функція нирок помірно знижена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 53 мл/хв). Супутня патологія: цукровий діабет 2-го типу, медикаментозно компенсований.

**Пацієнтка В.**, 78 років, маса тіла 75 кг, скарги на задишку при мінімальному фізичному навантаженні (III функціональний клас за NYHA), що погіршувалася з часом. За даними ТТЕ виявили тристулковий аортальний клапан, з індексом площі відкриття аортального клапана  $0,54 \text{ см}^2/\text{м}^2$  та середнім градієнтом тиску 34 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ – збережена, добра (ФВ 78 %). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана становив 23 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана дорівнювала  $292 \text{ мм}^2$ . Відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій становила 14,5 мм для правої коронарної артерії та 14,0 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій не виявлено. Функція нирок збережена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 85 мл/хв).

**Пацієнтка Г.**, 84 роки, маса тіла 79 кг. За даними ТТЕ виявили тристулковий аортальний клапан, з індексом площі відкриття аортального клапана  $0,6 \text{ см}^2/\text{м}^2$  та середнім градієнтом тиску 60 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ знижена (ФВ 43 %). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана становив 23 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана дорівнювала  $376 \text{ мм}^2$ . Під час коронарографії гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій не виявлено. Функція нирок знижена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 57 мл/хв). У пацієнтки наявне супутнє новоутворення піднижньощелепної залози.

**Пацієнтка Д.**, 82 роки, маса тіла 73 кг, скарги на перебої в роботі серця (без втрати свідомості) та задишку при навантаженні, що прогресує впродовж кількох років. На ЕКГ встановлено персистентну форму фібриляції передсердь, тахісistolічний варіант. За даними ТТЕ виявили тристулковий аортальний клапан з вираженим кальцинозом та ознаками аортосклерозу, індекс площі відкриття аортального клапана  $0,9 \text{ см}^2/\text{м}^2$  та середній градієнт тиску 70 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ – збережена, добра (ФВ 52 %). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана становив 24 мм. За даними КТ органів грудної клітки з

внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана дорівнювала  $397 \text{ мм}^2$ . Відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій становила 13,5 мм для правої коронарної артерії та 12,0 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії виявлено гемодинамічно незначущий атеросклероз коронарних артерій. Функція нирок помірно знижена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 56 мл/хв). У пацієнтки діагностовано гіпотиреоз середнього ступеня тяжкості в стадії медикаментозної субкомпенсації.

**Пацієнтка Е.**, 78 років, маса тіла 75 кг, з анамнезу відомо, що впродовж останніх трьох років страждала на задишку при мінімальному фізичному навантаженні, яка прогресує (III функціональний клас за NYHA). За даними ТТЕ виявили функціонально тристулковий аортальний клапан із вираженим стенозом та помірною недостатністю, індексом площі відкриття аортального клапана  $0,3 \text{ мм}^2/\text{м}^2$  та середнім градієнтом тиску 121 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ – збережена, добра (ФВ 69 %), пацієнтка мала виражену легенеvu гіпертензію (сistolічний тиск у правому шлуночку 70 мм рт. ст.). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана – 21 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана становила  $349 \text{ мм}^2$ . Важливим показником для імплантації протеза була відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій, що становила 14,8 мм для правої коронарної артерії та 12,9 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії не виявлено гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій. Функція нирок була збереженою (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 98 мл/хв).

**Пацієнтка Є.**, 86 років, маса тіла 70 кг, скарги на задишку при навантаженні, що прогресує впродовж кількох років. ТТЕ дозволила виявити тристулковий аортальний клапан з вираженим кальцинозом, індексом площі відкриття аортального клапана  $0,42 \text{ см}^2/\text{м}^2$  та середній градієнт тиску 87 мм рт. ст. Скоротливість ЛШ – збережена, добра (ФВ 56 %). За даними ТЕЕ діаметр кільця аортального клапана становив 23 мм. За даними КТ органів грудної клітки з внутрішньовенним контрастуванням площа кільця аортального клапана дорівнювала  $357 \text{ мм}^2$ . Відстань від кільця аортального клапана до устя коронарних артерій становила 13,0 мм для правої коронарної артерії та 12,5 мм для лівої коронарної артерії. Під час коронарографії виявлено інтактні коронарні артерії. Функція нирок знижена (кліренс креатиніну за формулою Кокрофта – Голта 40 мл/хв).

Таблиця 2

## Показники трансторакальної ехокардіографії пацієнтів до операції

Пацієнт	ФВ (4-камерна проекція), %	ФВ (2-камерна проекція), %	Максимальний градієнт на АК, мм рт. ст.	Середній градієнт на АК, мм рт. ст.	Пікова швидкість на АК, м/с	AVA/iAVA, мм <sup>2</sup> /м <sup>2</sup>
А	76	73	160	94	5,6	0,4
Б	76	74	122	71	5,6	0,6
В	43	40	95	60	4,9	0,6
Г	78	74	52	34	4,1	0,54
Д	56	53	123	87	5,6	0,3
Е	50	48	110	70	5,2	0,7
Є	63	60	216	121	7,2	0,6
Медіана	63	60	123	87	5,6	0,6

АК – аортальний клапан; AVA – площа відкриття аортального клапана; iAVA – індекс площі відкриття аортального клапана.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У всіх описаних нами випадках TAVI (n=7) результат імплантації – задовільний. Середня тривалість перебування у стаціонарі пацієнтів після TAVI становила (20,00±1,25) доби, післяопераційний період перебігав без особливостей та ускладнень.

**Ехокардіографічна оцінка (ТТЕ) до виконання процедури TAVI.** Нами було оцінено морфологію клапана, вираженість АС, включно з визначенням ФВ ЛШ, та основні показники (табл. 2), відповідно до рекомендацій Американського товариства ехокардіографії [4]. Ці показники враховують хірурги на етапі планування тактики втручання, вибору розміру протеза тощо. Відзначимо, що у всіх пацієнтів (n=7) аортальний клапан мав тристулкову будову.

На етапі планування процедури TAVI оцінено наявність/відсутність ознак кальцифікації аортального комплексу: ВТЛШ, стулок аортального клапана та проксимального відділу кореня аорти. Адекватна оцінка цих ознак слугує предиктором та прогностичним чинником виникнення післяпроцедурної аортальної недостатності, розриву кільця клапана, перфорації кореня, гематоми стінки аорти або її дисекції. Окрім того, недооцінення кальцинатів коронарного устя може призвести до коронарної обструкції. У всіх обстежених пацієнтів (n=7) виявлено помірний кальциноз (++) стулок аортального клапана без ознак кальцифікації інших структур аортального комплексу. Варто зазначити, вимірювання параметрів ВТЛШ проводили в середині систоли в момент кардіального циклу перед

відкриттям стулок аортального клапана, для уникнення асоційованих ускладнень. На *рис. 2* (див. кольорову вкладку на с. 33) наведено передопераційну ТТЕ-картину пацієнтки С.

**Ехокардіографічна оцінка (ТТЕ) під час виконання процедури TAVI.** Основним інструментом, який використовувався нами під час процедури імплантації TAVI, була ТТЕ. У ранній операційний період базові морфологічні та гемодинамічні вимірювання у 4- та 5-камерних позиціях виконувалися для оцінки розміру камер серця, скоротливої здатності стінок та визначення потоку регургітації мітрального клапана. Так, у 85,7 % пацієнтів (n=6) було виявлено мінімальну мітральну недостатність, у 14,3 % (n=1) – невелику мітральну недостатність.

У всіх пацієнтів імплантація клапана відбувалася під контролем ТТЕ. На цьому етапі пальпаторно визначається зона входження системи доставки в ділянці верхівки серця. Одразу після заведення пристрою XPrand у визначену позицію оцінювали первинні показники руху стулок, максимальної швидкості потоку на протезі, середній та піковий градієнти, а також ефективну площу отвору. У всіх досліджуваних випадках позиціонування клапана було задовільне та не вимагало додаткової балонної дилатації. Окрім того, під час ТТЕ одномоментно оцінювали наявність ускладнень у вигляді аортальної регургітації, шлуночкової дисфункції, розриву кільця клапана або дисекції. Серед обстежених пацієнтів лише у двох (28,5 %) було виявлено невелику параклапанну недостатність, у решти пацієнтів – параклапанної недостатності не виявлено або вона була мінімальною.

Таблиця 3

**Показники трансторакальної ехокардіографії після процедури транскатетерної імплантації аортального клапана**

Показник	Величина показника (M±σ)
Пікова швидкість, м/с	1,9±0,3
Середній градієнт тиску, мм рт. ст.	10,0±2,1
Швидкісний доплерівський індекс	0,51±0,12
Ефективна площа отвору >1,6 см <sup>2</sup>	1,34±0,45

**Ехокардіографічна оцінка (ТГЕ) після процедури TAVI.** У перші години після виконання TAVI усім пацієнтам проведено трансторакальне ультразвукове дослідження, відповідно до The Valve Academic Research Consortium (VARC) 2. Оцінювали наявність/відсутність невідповідності між розміром протеза та гемодинамічними потребами пацієнта (на основі ефективної площі отвору), зниження функціонального статусу клапана за рахунок: 1) стенозу, 2) недостатності, 3) тромбозу. Також оцінювали швидкісний доплерівський індекс для заперечення клапанної дисфункції (рис. 3, див. кольорову вкладку на с. 33). Отримані показники відображають безпосередній задовільний результат TAVI із застосуванням пристрою XRand (табл. 3).

Окрім того, проведено послідовне обстеження всіх пацієнтів через 1 та 6 міс після виконання процедури TAVI. Позитивну динаміку відзначено у всіх пацієнтів. Спостерігається статистично значуще поліпшення ФВ ЛШ ( $p < 0,05$ ). Середній градієнт тиску на аортальному клапані статистично значуще нижчий, ніж перед процедурою ( $p < 0,01$ ),

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: написання проєкту статті – Г.Є., О.Т.; збір матеріалу – Г.Є., О.Т., Г.М., Є.М., А.Д.; огляд літератури – Г.Є., О.Т., А.С.; редагування статті – А.М., Г.Є., І.Є.*

**Література**

- Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Echocardiographic assessment of valve stenosis; EAE/ASE recommendations for clinical practice // J. Am. Soc. Echocardiogr.– 2009.– Vol. 22 (1).–P. 1–23. doi: 10.1016/j.echo.2008.11.029.
- Baumgartner H., Hung J., Bermejo J. et al. Recommendations on the Echocardiographic Assessment of Aortic Valve Stenosis: A Focused Update from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2017.– Vol. 18 (3).–P. 254–275. doi: 10.1093/ehjci/jew335.
- Brown J.M., O'Brien S.M. ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38 (36).– P. 2739–2791. doi: 10.1093/eurheartj/ehx391.
- Holmes D.R., Mack M.J. Transcatheter valve therapy: a professional society overview from the American College of Cardiology Foundation and the Society of Thoracic Surgeons // Ann. Thorac. Surg.– 2011.– Vol. 92.– P. 380–389. doi: 10.1016/j.athoracsur.2011.05.067.
- Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)

та статистично незначуще нижчий порівняно з результатами раннього післяопераційного ультразвукового дослідження.

**ВИСНОВКИ**

1. Варіабельність доступів транскатетерної імплантації протеза аортального клапана в осіб віком понад 75 років є важливим показником залежності від клінічної потреби та особливостей пацієнта. Однак, попри широкий спектр інструментів, неодмінним елементом оцінки етапів процедури транскатетерної імплантації протеза аортального клапана є ехокардіографічне дослідження.

2. Перший досвід використання новітнього пристрою XRand для транскатетерної імплантації протеза аортального клапана підтверджує його ефективність та безпечність у пацієнтів похилого віку з вираженим аортальним стенозом. Відзначимо, що унікальна морфологія клапана – структурні елементи сітки стента, що випинають, – «руки» (arms), розташовані в його центральній частині, забезпечують надійну фіксацію та коректне позиціонування. Вище перелічені особливості поряд поліетилентерефталатовим покриттям мінімізують ризик виникнення параклапанної недостатності. Таким чином, пристрій XRand є новітнім кроком в оптимізації будови систем для транскатетерної імплантації протеза аортального клапана.

3. На основі рекомендацій та загальноприйнятих протоколів ехокардіографічного оцінювання транскатетерної імплантації протеза аортального клапана нами запропоновано ключові ультразвукові параметри, важливі для прийняття рішення кардіохірургом на різних етапах процедури.



- // Eur. Heart J.– 2012.– Vol. 33.– P. 2451–2496.
6. Muraru D., Badano L.P., Vannan M. et al. Assessment of aortic valve complex by three-dimensional echocardiography: a framework for its effective application in clinical practice // Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.– 2012.– Vol. 13.– P. 541–555. doi: 10.1093/ehjci/jes075.
  7. Mylotte D., Martucci G., Piazza N. Patient selection for transcatheter aortic valve implantation: an interventional cardiology perspective // Ann. Cardiothorac. Surg.– 2012.– Vol. 1 (2).– P. 206–215. doi: 10.3978/j.issn.2225-319X.2012.06.08.
  8. Onishi T., Sengoku K., Ichibori Y. et al. The role of echocardiography in transcatheter aortic valve implantation // Cardiovasc. Diagn. Ther.– 2018.– Vol. 8 (1).– P. 3–17. doi: 10.21037/cdt.2018.01.06.
  9. Osnabrugge R.L., Kappetein A.P., Reynolds M.R., Cohen D.J. Cost-effectiveness of transcatheter valvular interventions: economic challenges // EuroIntervention.– 2013.– Vol. 9 (Suppl.).– P. S48–54. doi: 10.4244/EIJV9SSA10.
  10. Pascual I., Carro A., Avanzas P. et al. Vascular approaches for transcatheter aortic valve implantation // J. Thorac. Dis.– 2017.– Vol. 9 (Suppl. 6).– P. S478–S487. doi: 10.21037/jtd.2017.05.73.
  11. Pibarot P., Dumesnil J.G. Low-flow, low-gradient aortic stenosis with normal and depressed left ventricular ejection fraction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 60.– P. 1845–1853. doi: 10.1016/j.jacc.2012.06.051.
  12. Staubach S., Franke J., Gerckens U. et al. Impact of aortic valve calcification on the outcome of transcatheter aortic valve implantation: results from the prospective multicenter German TAVI registry // Catheter. Cardiovasc. Interv.– 2013.– Vol. 81.– P. 348–355. doi: 10.1002/ccd.24332.
  13. Ye J., Cheung A., Lichtenstein S.V. et al. Transapical aortic valve implantation in humans // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 2006.– Vol. 131.– P. 1194–1196. doi: 10.1016/j.jtcvs.2006.01.026.

### **Особенности эхокардиографической оценки различных этапов транскатетерной имплантации аортального клапана трансапикальным доступом**

**Г.И. Ємець, А.В. Телегузова, Г.Б. Маньковский, А.В. Максименко, Е.Ю. Марушко, А.А. Довгалюк, А.А. Сокол, И.Н. Ємець**

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

**Цель работы** – систематизировать сведения о ключевых для кардиохирургов особенностях эхокардиографической оценки различных этапов процедуры транскатетерной имплантации аортального клапана (TAVI) и о ее эффективности, у лиц с выраженным стенозом аортального клапана, на основе собственного клинического опыта.

**Материалы и методы.** Нами положено начало одноцентрового клинического исследования по оценке устройства XPand и проведен первичный анализ результатов. Пациентам, которые соответствовали критериям включения, выполнили полный спектр обследований и проведена процедура TAVI с использованием устройства XPand. Определены ключевые для кардиохирурга параметры эхокардиографического исследования при TAVI, которые влияют на формирование дальнейшей тактики выполнения процедуры.

**Результаты и обсуждение.** В соответствии с определенными эхокардиографическими параметрами получили первичные результаты процедуры TAVI при помощи XPand у 7 пациентов, результат имплантации – удовлетворительный. У 71,5 % пациентов отмечено отсутствие параклапанной недостаточности, у 14,5 % – выявлена минимальная недостаточность. У одной пациентки параклапанная недостаточность была умеренной. У всех пациентов отмечена положительная динамика. Наблюдали статистически значимое улучшение фракции выброса левого желудочка ( $p < 0,05$ ) и снижение среднего градиента на аортальном клапане ( $p < 0,01$ ).

**Выводы.** Эхокардиографические параметры на всех этапах процедуры TAVI трансапикальным доступом у лиц в возрасте старше 75 лет позволяют контролировать выполнение процедуры и улучшать непосредственные результаты. Первый опыт использования нового устройства для транскатетерной имплантации протеза аортального клапана XPand подтверждает его эффективность и безопасность у пациентов пожилого возраста с выраженным аортальным стенозом.

**Ключевые слова:** аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана, XPand, эхокардиография.

**Features of echocardiographic assessment on transcatheter aortic valve implantation multiple stages****G.I. Yemets, O.V. Telehuzova, G.B. Mankovsky, A.V. Maksymenko, Ye.Yu. Marushko, A.A. Dovgalyuk, A.A. Sokol, I.M. Yemets**

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

**The aim** – to systematize information on key features of echocardiographic evaluation of transcatheter aortic valve implantation (TAVI) procedure stages and their effectiveness in cardiac surgery, in patients with severe aortic valve stenosis.

**Materials and methods.** We initiated a single-center clinical study to evaluate the XPand device and initial analysis of the primary results was performed. Patients met the inclusion criteria underwent a full range of examinations and TAVI procedures using the XPand device. The key parameters for echocardiographic examination in TAVI, which influence the formation of further procedure strategy, have been determined for the cardiac surgeon.

**Results and discussion.** Based on the determined echocardiographic parameters, we obtained the primary outcomes of TAVI XPand in patients (n=7), the result of implantation was good. Minimal paravalvular insufficiency absence was found in 71.5 % of patients and minimal insufficiency in 14,5 %. In one patient to moderate insufficiency was observed. There was a statistically significant improvement in the ejection fraction ( $p<0.05$ ) and a decrease in the mean gradient at the aortic valve ( $p<0.01$ ).

**Conclusions.** Echocardiographic parameters at all TAVI stages in patients over 75 years allow to control the implementation of the procedure and to improve the immediate post procedural outcome. The first experience of using the novel device for transcatheter implantation of the XPand aortic valve prosthesis confirms its effectiveness and safety in elderly patients with severe aortic stenosis.

**Key words:** aortic valve, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation, XPand, echocardiography.

# Рекомендовані розрахункові норми часу на проведення функціональних досліджень

## Рекомендації робочої групи з функціональної діагностики Всеукраїнської асоціації кардіологів України<sup>1</sup>

**Пояснювальна записка.** Проект рекомендацій щодо розрахункових норм часу на проведення функціональних досліджень було розроблено робочою групою з підготовки нормативних документів з функціональної діагностики охорони здоров'я, підпорядкованих МОЗ України, НАМН України та керівників кафедр системи післядипломного навчання лікарів, де здійснюється викладання функціональної діагностики. Завдання щодо підготовки цього документа було визначено Наказом МОЗ України № 670/65 від 31.07.2013 р. «Про організацію та роботу системи функціональної діагностики у закладах охорони здоров'я України», зареєстрованим у Міністерстві юстиції України 20.08.2013 р. за № 1437/23969. Воно обумовлено величезною потребою державних і приватних закладів охорони здоров'я у визначенні часових орієнтирів при застосуванні багатьох нових методів дослідження, які з'явилися за останні десятиліття. Ці методи входять до переліку кваліфікаційних вимог до лікарів з функціональної діагностики різних кваліфікаційних категорій згідно з Наказом МОЗ України № 768 від 26.07.2016 р. «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників. Випуск 78 «Охорона здоров'я». У 2016–2017 рр. рекомендації пройшли громадське обговорення як проект відповідного наказу МОЗ України, котрий повинен замінити попередній нормативний документ щодо розрахункових норм часу на функціональні дослідження, виданий ще у 1988 р. У 2020 р. настанови було додатково обговорено та доповнено робочою групою з функціональної діагностики Всеукраїнської асоціації кардіологів України із залученням фахівців суміжних спеціальностей. Проект схвалено на засіданні Генеральної асамблеї Всеукраїнської асоціації кардіологів України в рамках XXI Національного конгресу кардіологів України 25 вересня 2020 року.

### **<sup>1</sup> Склад робочої групи**

Коваленко В.М. (голова робочої групи) – директор ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», академік НАМН України, доктор медичних наук, професор

Жарінов О.Й. – завідувач кафедри функціональної діагностики НМАПО імені П.Л. Шупика, експерт МОЗ України за напрямками «Кардіологія. Ревматологія. Дитяча кардіоревматологія. Функціональна діагностика», доктор медичних наук, професор

Сичов О.С. – керівник відділу аритмій серця ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», головний спеціаліст з функціональної діагностики НАМН України, доктор медичних наук, професор  
Динник О.Б. – головний лікар ТОВ «Інститут еластографії», експерт МОЗ України за напрямками «Радіологія. Ультразвукова діагностика. Рентгенологія. Радіонуклідна діагностика. Променева терапія», кандидат медичних наук

Долженко М.М. – завідувач кафедри кардіології НМАПО імені П.Л. Шупика, експерт МОЗ України за напрямками «Кардіологія. Ревматологія. Дитяча кардіоревматологія. Функціональна діагностика», доктор медичних наук, професор

Єпанчинцева О.А. – керівник відділу діагностики патології серця та магістральних судин ДУ «Інститут серця МОЗ України», експерт МОЗ України за напрямками «Кардіологія. Ревматологія. Дитяча кардіоревматологія. Функціональна діагностика», професор

Іванів Ю.А. – професор кафедри променевої діагностики ФПДО Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, доктор медичних наук, професор

Кондратова Т.В. – завідувач відділу ультразвукової та функціональної діагностики Київського міського консультативно-діагностичного центру, експерт з функціональної діагностики ДЗОЗ КМДА

Крахмалова О.О. – керівник відділу кардіопульмонології ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», доктор медичних наук, професор

Осовська Н.Ю. – завідувач кафедри терапевтичних дисциплін та сімейної медицини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор

Сіренко Ю.М. – керівник відділу симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», доктор медичних наук, професор

Целуйко В.Й. – завідувач кафедри кардіології і функціональної діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти, доктор медичних наук, професор

Чеботарьова Л.Л. – завідувач відділення функціональної діагностики ДУ «Інститут нейрохірургії імені А.П. Ромоданова НАМН України», доктор медичних наук, професор

Яруліна Д.Б. – завідувач відділення функціональної діагностики КП «Полтавська обласна клінічна лікарня імені М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради»

Ячник А.І. – головний науковий співробітник клініко-функціонального відділення ДУ «Національний інститут фізіотерапії і пульмонології імені Ф.Г. Яновського НАМН України», доктор медичних наук, професор

№ п/п	Назва дослідження	Час на 1 дослідження (хв)	Кількість медсестер, необхідних при дослідженні	Умовні одиниці затрат праці (1 одиниця – 15 хв)
1	ЕКГ у 12 відведеннях	17	1	1,13
2	Ритмографія без навантажувальних проб з ручною обробкою матеріалу	15	1	1
3	Ритмографія після функціональних та медикаментозних навантажувальних проб і психотерапевтичних тестів (1 одиниця на тест)	15	1	1
4	Кардіоінтервалографія (гістограма) з комп'ютерним аналізом вегетативного забезпечення серцевої діяльності	15	1	1
5	Додаткові ЕКГ (3 відведення)	5	1	0,33
6	Ургентні ЕКГ, які дезорганізують роботу	30	1	2
7	ЕКГ у палаті	30	1	2
8	Велоергометрія / тредміл	60	1	4
9	ЕКГ з медикаментозним навантаженням (первинно)	30	1	2
10	ЕКГ з медикаментозним навантаженням (додаткова реєстрація) – кожен етап	15	1	1
11	Дистанційне ЕКГ-дослідження і телеметрія	40	1	2,66
12	Черезстравохідна ЕКГ та кардіостимуляція (ЧПЕКС)	60	1	4
13	ЕхоКГ (М- і В-режими)	30	1	2
14	ЕхоКГ з доплерівським аналізом	45	1	3
15	ЕхоКГ з аналізом функції двох і більше клапанів серця і тканинною доплерографією	60	1	4
16	Повторне ЕхоКГ-обстеження з метою контролю окремих структур чи параметрів	15	1	1
17	Черезстравохідна ЕхоКГ	60	1	4
18	Черезстравохідна ЕхоКГ з фармакологічною пробою чи введенням контрастного засобу	75	2	5
19	Стрес-ехокардіографія	90	2	6
20	Пренатальна доплерехокардіографія	45	1	3
21	Амбулаторне монітування артеріального тиску	55	1	3,66
22	Холтерівське монітування ЕКГ	60	1	4
23	Капіляроскопія мінімально двох ділянок	20	1	1,33
24	Дуплексне сканування (доплерографія) вен / артерій / верхніх кінцівок	45	1	3
25	Дуплексне сканування (доплерографія) вен / артерій / нижніх кінцівок	60	1	4
26	Транскраніальне дуплексне сканування (ТКДС) судин головного мозку / Дуплексне сканування (доплерографія) брахіоцефальних судин	60	1	4
27	Визначення функції ендотелію (ендотеліальної дисфункції) / товщини комплексу інтіма – медіа	33	1	2,2

Продовження таблиці

28	Лазерна доплерівська флоуметрія (одна ділянка)	15	1	1
29	Реоенцефалографія (4 відведення, 2 ділянки) у спокої	40	1	2,66
30	Реоенцефалографія з функціональними та медикаментозними навантажувальними пробами (1 відведення, 2 ділянки)	60	1	4
31	Реовазографія одного сегмента на двох кінцівках у спокої	25	1	1,66
32	Реовазографія одного сегмента на двох кінцівках після функціональних або медикаментозних проб	10	1	0,66
33	Реовазографія одного сегмента на двох кінцівках з проведенням функціональної або медикаментозних проб	35	1	2,33
34	Плетизмографія кінцівок з функціональними пробами	35	1	2,33
35	Ехоенцефалографія	15	1	1
36	Електроенцефалографія з функціональними пробами, візуальним аналізом	60	1	3,66
37	Електроенцефалографія з функціональними пробами, комп'ютерним аналізом	75	1	3,66
38	Реєстрація викликаних потенціалів:	60		
	• зорові викликані потенціали	60	1	4
	• акустичні викликані потенціали	60	1	4
	• соматосенсорні коркові викликані потенціали	60	1	4
	• моторні викликані потенціали	60	1	4
	• когнітивні викликані потенціали	60	1	4
39	Електроміографія (ЕМГ) голкова з комп'ютерним аналізом:			
	• 2 м'язи	60	1	4
	• 4 м'язи	85	1	5,65
40	Електронейроміографія (ЕМГ): стимуляційна			
	• 2 нерви	40	1	2,66
	• 4 нерви	50	1	4
41	Електроміографія:			
	• реєстрація Н-рефлексу	50	1	3,4
	• або мигального рефлексу	50	1	3,4
	• або F-хвилі	50	1	3,4
42	Електроміографія (ЕМГ):			
	• декремент-тест	60	1	4
	• з медикаментозною пробою	90	1	6
	• з джитер-аналізом	90	1	6
43	Спірографія	15	1	1
44	Пневмотахометрія	15	1	1
45	Комплексне дослідження функції зовнішнього дихання з функціональними пробами з визначенням ступеня вентиляційної недостатності	40	1	2,66
46	Спіроергометрія	90	1	6
47	Полісомнографія	120	1	8

Продовження таблиці

48	Скринінгова оцінка респіраторних розладів, порушень дихання уві сні	60	1	4
49	Риноманометрія з фармакологічними пробами	60	1	4
50	Бодиплетизмографія	15	1	1
51	Дослідження дифузійної здатності легень	20	1	1,33
52	Термографія комп'ютерна (1 ділянка)	25	1	1,66
53	Фетальний кардіомоніторинг	10	1	0,66

## Примітки

1.1. Розрахункова денна норма навантаження лікаря функціональної діагностики закладів охорони здоров'я 2-го і 3-го рівня незалежно від тривалості робочого дня становить 23 умовних одиниці або 5 год 45 хв (1 умовна одиниця відповідає дослідженню тривалістю 15 хв).

1.2. Решта робочого часу відводиться на:

- ведення та аналіз звітно-облікової документації, складання статистичних звітів;
- експертну оцінку якості ведення медичної документації для забезпечення бездефектної роботи відділення;
- контроль за виконанням комплексних та індивідуальних планів роботи;
- участь у клінічних розборах складних випадків і консультативну допомогу лікарям суміжних спеціальностей;
- самовдосконалення шляхом участі у проведенні семінарських занять лікарів і середнього медичного персоналу згідно з планом-графіком відділення (кабінету) та комплексного плану закладу охорони здоров'я;
- адміністративно-господарчу діяльність;
- участь у семінарах і конференціях усіх рівнів, впровадження нових методик функціональних досліджень та їх модифікацій.

1.3. У закладах охорони здоров'я 2-го та 3-го рівня:

- 1.3.1. при дослідженні дітей норми часу збільшуються на 10 %;
- 1.3.2. при дослідженні післяопераційних і тяжких хворих норми часу збільшуються на 25–50 %, залежно від стану пацієнтів;

1.3.3. на процедуру телеконсультування (дистанційні методи аналізу зазначених методів функціональної діагностики) відводиться додатково 15 хв. Залік часу йде як стороні, що надсилає дані, так і стороні, що проводить аналіз;

1.3.4. при впровадженні нових методик і видів функціональних досліджень або лікувальних маніпуляцій норми часу встановлюються адміністрацією лікувально-профілактичного закладу на основі хронометражу та обов'язково погоджуються з експертом з функціональної діагностики області (міста) і затверджуються за підпорядкуванням.

1.4. Ехокардіографічне обстеження можуть виконувати лікарі з функціональної діагностики, лікарі з ультразвукової діагностики або лікарі-кардіологи, які освоїли методику дослідження і пройшли курси тематичного вдосконалення з ехокардіографії.

1.5. Дуплексне сканування (доплерографію) судин можуть проводити лікарі з функціональної діагностики, лікарі з ультразвукової діагностики або лікарі-кардіологи, лікарі-невропатологи, судинні хірурги, які освоїли методику і пройшли курси тематичного вдосконалення з дуплексного сканування судин (доплерографії).

1.6. Нейрофізіологічні діагностичні дослідження можуть виконувати лікарі з функціональної діагностики, лікарі-неврологи або психіатри, які освоїли методику дослідження і пройшли курси тематичного вдосконалення.

# Визначення міокардіальної роботи – нова концепція неінвазивної оцінки систолічної функції лівого шлуночка

М.Ю. Колесник

Запорізький державний медичний університет

Оцінювання систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) – це обов'язковий компонент діагностики захворювань серцево-судинної системи. Для цього в клінічній практиці використовують фракцію викиду та глобальну поздовжню деформацію ЛШ. Обидва показники мають низку обмежень, зокрема залежність від постнавантаження. В огляді описано нову методику неінвазивної оцінки глобальної та сегментарної скоротливості міокарда на основі розрахунку міокардіальної роботи, що проводиться за аналізом кривих «тиск-деформація». Головною перевагою технології є можливість врахування умов постнавантаження на базі традиційного вимірювання артеріального тиску на плечовій артерії. Представлено характеристику ключових параметрів методики (індекс глобальної роботи, глобальна конструктивна робота, глобальна ефективна та неефективна робота) та їх нормативні значення. Окремо описані етапи проведення аналізу й обмеження методики. Висвітлені результати основних пілотних досліджень з вивчення показників міокардіальної роботи при різних серцево-судинних захворюваннях. Представлені можливості методики щодо характеристики сегментарної функції ЛШ при повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса з метою відбору пацієнтів для кардіоресинхронізуювальної терапії та подальшого оцінювання її ефективності. Проаналізовано діагностичне й прогностичне значення параметрів міокардіальної роботи при артеріальній гіпертензії, гострих і хронічних формах ішемічної хвороби серця, гіпертрофічній і дилатаційній кардіоміопатії, хронічній серцевій недостатності. Описані приклади застосування методики для оцінювання ефективності терапії в пацієнтів з недостатністю кровообігу. Визначені потенційні переваги параметрів міокардіальної роботи над іншими маркерами систолічної функції ЛШ, такими як фракція викиду та глобальна поздовжня деформація. Огляд проілюстровано клінічними прикладами використання методики при різних серцево-судинних захворюваннях із власної практики.

**Ключові слова:** міокардіальна робота, скоротливість, систолічна функція, лівий шлуночок.

Оцінювання систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) – це невід'ємний компонент діагностики всіх методів серцево-судинної візуалізації. Уже кілька десятиліть поспіль систолічну функцію ЛШ оцінюють за розрахунком фракції викиду (ФВ). Незважаючи на численні дослідження, що підтверджують важливість цього показника, ФВ лише опосередковано може вказувати на стан скоротливості та має численні концептуальні, технічні й клінічні обмеження [23]. Останнім часом розроблено чимало альтернатив-

них показників систолічної функції ЛШ. За спільними рекомендаціями 2015 р. з оцінювання камер серця Європейської асоціації фахівців із кардіоваскулярної візуалізації та Американського товариства фахівців з ехокардіографії до таких параметрів відносять фракцію укорочення та глобальну поздовжню деформацію [18]. Останній параметр уже активно використовується в клінічній практиці та має незалежну від ФВ прогностичну цінність. Головною перевагою глобальної поздовжньої деформації ЛШ є більша чутливість на ранніх ста-

діях захворювання, коли значення ФВ перебувають у межах норми.

Проте глобальна поздовжня деформація також має певний перелік обмежень, серед яких окремо можна виділити вплив умов перед- і постнавантаження. Метааналіз 24 досліджень з установами нормативних значень деформації визначив її залежність від показників систолічного артеріального тиску (АТ) [31]. Нова методика неінвазивної оцінки міокардіальної роботи дозволяє враховувати постнавантаження ЛШ, що може бути потенційною перевагою над традиційними параметрами систолічної функції ЛШ.

### Концепція міокардіальної роботи

Загальновідомо, що робота розраховується як добуток сили та відстані, а одиницею вимірювання є джоуль (1 джоуль = 1 ньютон · 1 метр). Класичний приклад – підйом вантажу на певну висоту. По відношенню до серцевого м'яза роботою вважається переміщення об'єму крові ( $V$ ) проти тиску в аорті ( $P$ ). Також додається робота, необхідна для прискорення крові. У фізіологічних умовах частка останньої становить 1 % від загальної роботи серця, тому для спрощення можна нею знехатати. Таким чином, роботу міокарда можна представити такою формулою [3]:

$$A = 133 \cdot P \cdot V,$$

де  $A$  – робота ЛШ у джоулях,  $P$  – середній систолічний тиск на виході з ЛШ (у нормі – 100 мм рт. ст., 1 мм рт. ст. відповідає  $133 \text{ Н/м}^2$ ),  $V$  – ударний об'єм у  $\text{м}^3$ . Отже, в здоровому серці робота ЛШ за один цикл становить:

$$133 \cdot 100 \text{ мм рт. ст.} \cdot 70 \cdot 10^{-6} \text{ м}^3 = 0,931 \text{ Дж.}$$

Концепція розрахунку міокардіальної роботи не є новою. В експериментальних дослідженнях 70-х років минулого століття було встановлено, що за даними інвазивного вимірювання гемодинаміки ЛШ під час катетеризації можна побудувати специфічні криві «тиск-об'єм» [2]. Якщо представити динаміку цих показників упродовж серцевого циклу в системі координат, то утворюється фігура у вигляді прямокутника або петлі. Площа цієї фігури відображує роботу ЛШ та тісно корелює з потребою міокарда в кисні [28]. Проте цей метод потребував інвазивного підходу, тому не міг бути широко впровадженим у клінічну практику. Альтернативним варіантом пропонувалося визначати замість об'єму зміну довжини сегментів ЛШ із побудовою кривих «тиск-довжина», але це також вимагало катетеризації порожнин серця [10].

Розвиток сучасних методик неінвазивної серцево-судинної візуалізації, зокрема спекл-трекінг ехокардіографії, дозволив на новому рівні повернутися до концепції визначення міокардіальної

роботи. Зокрема, група вчених Університетської клініки Осло (2012) запропонувала оцінювати міокардіальну роботу за побудовою кривих «тиск-деформація» [27]. Перший параметр – тиск у ЛШ – визначають за рівнем систолічного АТ у плечовій артерії класичним осцилометричним методом. Другий параметр кривої – поздовжню деформацію – оцінюють з використанням двовимірної спекл-трекінг ехокардіографії. За допомогою спеціального програмного забезпечення крива «тиск-деформація» ЛШ нормалізується до періодів серцевого циклу. Криві можуть бути побудовані для всіх сегментів ЛШ, що характеризуватиме внесок кожного з них у глобальну скоротливість.

Валідизацію методики проведено в експериментально-клінічному дослідженні із залученням моделей різних патологічних процесів. Зокрема, в експериментальній частині одній групі собак було індуковано повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса, а іншій – ішемію. Тиск у ЛШ визначали інвазивно мікроманометром, а деформацію міокарда двома методами – мікросонометрією (вживленням п'єзокристалів у ендокард) як золотий стандарт та спекл-трекінг ехокардіографією. Спостерігали високу кореляцію ( $r=0,96$ ) площі під кривими «тиск-деформація», отриманих двома різними методологічними підходами.

У клінічну частину залучили пацієнтів з ішемічною та неішемічною серцевою недостатністю. Частина хворих мала повну блокаду лівої ніжки пучка Гіса. Тиск у ЛШ визначали за рівнем систолічного АТ у плечовій артерії із паралельною інвазивною оцінкою. Встановлено високу кореляцію ( $r=0,99$ ) отриманих даних при використанні різних методів визначення тиску в ЛШ. Значення площі під кривими «тиск-деформація» сегментів ЛШ тісно корелювали з регіональною метаболічною потребою, оціненою методом позитронно-емісійної томографії із 18-фтордезоксиглюкозою ( $r=0,81$ ).

### Методологія розрахунку міокардіальної роботи

Глобальна міокардіальна робота оцінюється за кривими «тиск-деформація» на основі усереднення регіонарних кривих для кожного із 17 сегментів ЛШ, нормалізованих до часових періодів серцевого циклу. В аналізі можна умовно виділити такі етапи:

1. Визначення часових інтервалів серцевого циклу. Нульовою точкою відліку вважається момент закриття мітрального клапана, з якого починається період ізоволюметричного скорочення (рис. 1, див. кольорову вкладку на с. 65). Тиск у ЛШ різко збільшується, а деформація залишається



Таблиця

**Основні показники міокардіальної роботи та їх нормативні значення**

Показник	Характеристика показника	Нормативні значення		
		Дослідження NORRE (n=226)	Дослідження STAAB (n=779)	Дослідження Rennes (n=115)
Індекс глобальної роботи (GWI, global work index), мм рт. ст. %	Уся робота ЛШ від моменту закриття мітрального клапана до його відкриття, що визначається як площа під кривою «тиск-деформація»	1896±308	2209±307	1926±247
Глобальна конструктивна робота (GCW, global constructive work), мм рт. ст. %	Робота ЛШ, що сприяє вигнанню крові в аорту. Включає скорочення міокарда в період вигнання та розтягнення в період ізвольомеричного розслаблення	2232±331	2430±351	2224±229
Глобальна неефективна робота (GWW, global wasted work), мм рт. ст. %	Робота ЛШ, що не сприяє вигнанню крові в систолу. Відображує патологічне розтягнення міокарда в систолу та скорочення в період ізвольомеричного розслаблення	78 (52–122)	74 (54–101)	90 (61–123)
Глобальна ефективна робота (GWE, global work efficiency), %	Відношення конструктивної роботи до суми конструктивної та неефективної роботи	96 (94–97)	96 (95–97)	96 (94–97)

Дані представлені у вигляді середнього арифметичного та стандартного відхилення або медіани та міжквартильного розмаху.

ся майже незмінною. Наступним є період вигнання, що триває від моменту відкриття аортального клапана до його закриття. Деформація починає поступово збільшуватися (значення стають більш негативними) та досягає пікових значень у момент, коли починає знижуватися тиск у ЛШ. Це початок періоду ізвольомеричного розслаблення, під час якого деформація залишається незмінною. Тиск у ЛШ швидко знижується. Коли він стає меншим, ніж у лівому передсерді, відкривається мітральний клапан. Цикл завершується розслабленням ЛШ, деформація повертається до вихідних значень. Для встановлення вказаних часових інтервалів у імпульсно-хвильовому доплерівському режимі фіксуються спектри трансмітрального та аортального потоку. Альтернативою є візуальна оцінка руху клапанів та фіксація кадрів із відповідним періодом серцевого циклу.

2. Аналіз поздовжньої деформації ЛШ. Проводиться на основі спекл-трекінг ехокардіографії. Отримуються зображення чотирикамерної, трикамерної та двокамерної апікальної позиції з високою частотою кадрів (60–80 за 1 хв) та якісною візуалізацією всіх сегментів у трьох послідовних серцевих циклах. Особлива увага приділяється отриманню перерізів без «вкороченої» верхівки ЛШ, оскільки це завищує показники регіонарної деформації в апікальних сегментах. За допомогою програмного забезпечення в автоматичному або напівавтоматичному режимі встановлюються кон-

тури міокарда ЛШ та розраховуються показники деформації.

3. Вимірювання АТ. Виконується методом сфигмоманометрії на плечовій артерії в горизонтальному положенні хворого під час проведення ехокардіографії.

4. Побудова кривих «тиск-деформація» за допомогою програмного забезпечення для всіх 17 сегментів ЛШ із представленням результату у вигляді глобальної кривої, кругових діаграм та розрахованих індексів міокардіальної роботи.

### **Параметри та індекси міокардіальної роботи, нормативні значення**

Авторами методики запропоновано кілька індексів, що характеризують міокардіальну роботу. Вони дозволяють оцінювати не тільки загальну роботу ЛШ, а і її ефективність. Референтні значення цих індексів у практично здорових осіб визначали у трьох дослідженнях – NORRE, Rennes та STAAB [12, 22, 25]. У таблиці наведено визначення основних параметрів міокардіальної роботи та їх нормативні значення. Не встановлено суттєвого впливу віку, статі та площі поверхні тіла на показники міокардіальної роботи. У всіх дослідженнях відзначалася висока відтворюваність оцінюваних параметрів.

Окремий інтерес становлять індекси, що визначають ефективність систолічної функції

ЛШ. У фізіологічних умовах усі сегменти ЛШ скорочуються та розслаблюються синхронно і здійснюють приблизно однаковий внесок у забезпечення належного ударного об'єму. Таку роботу називають конструктивною. Так, у здорових осіб глобальна конструктивна робота близька до 100 %. Водночас при патологічних процесах може відбуватися розтягнення певних сегментів у період систоли або продовження періоду їх скорочення після закриття аортального клапана. Така робота вважається гемодинамічно неефективною. Неінвазивна методика оцінки роботи серця за аналізом кривих «тиск-деформація» дає також змогу розрахувати баланс між ефективною та неефективною роботою ЛШ.

На рис. 2 (див. кольорову вкладку на с. 65) наведено результати дослідження в практично здорового чоловіка віком 45 років. На круговій діаграмі представлені локальні значення міокардіальної роботи для кожного із 17 сегментів ЛШ. Привертає увагу наявність базально-апикального градієнта з максимальними значеннями у верхівкових сегментах. Індекс глобальної роботи (GWI) – 2344 мм рт. ст. %, глобальна конструктивна робота (GCW) – 2348 мм рт. ст. %, глобальна неефективна робота (GWW) – 144 мм рт. ст. %, глобальна ефективна робота (GWE) – 94 %.

## Обмеження методики

Основні обмеження можна умовно розділити на дві категорії:

1) обмеження методу спекл-трекінг ехокардіографії. Насамперед, це потреба у високій якості візуалізації та наявності регулярного ритму. На сьогодні методика не застосовується у хворих із фібриляцією та нерегулярною формою тріпотіння передсердь, а також при частій екстрасистолії. Потрібно звертати увагу на те, що навіть за умов синусового ритму необхідно обирати для аналізу кліпи із майже ідентичною частотою скорочень серця;

2) обмеження, пов'язані з точністю оцінки тиску в ЛШ за неінвазивним вимірюванням АТ на плечовій артерії. Не рекомендується використовувати методику за наявності асиметрії АТ на верхніх кінцівках понад 20 мм рт. ст. Рутинне застосування не показане у хворих із альтернативними причинами збільшення постнавантаження – аортальним стенозом та обструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії. У двох дослідженнях із паралельним проведенням катетеризації ЛШ як золотого стандарту також вказувалося на статистично значущі відмінності, особливо у хворих із підвищенням АТ 2-го і 3-го ступеня. Однак за рахунок інтеграції отриманих даних до часових

інтервалів серцевого циклу це суттєво не впливає на загальну точність методу [7].

## Клінічне застосування методики неінвазивної оцінки міокардіальної роботи

### Оцінка диссинхронії міокарда та відбір кандидатів для кардіоресинхронізувальної терапії

При типовій повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса відбувається значний перерозподіл внеску різних сегментів ЛШ у глобальну скоротливість. Як правило, рання активація базального та середнього сегмента міжшлуночкової перегородки є гемодинамічно неефективною і компенсується надлишковою роботою бічної стінки ЛШ [1].

На рис. 3 (див. кольорову вкладку на с. 65) у пацієнтки з блокадою лівої ніжки пучка Гіса індекс глобальної роботи ЛШ є зниженим та дорівнює 931 мм рт. ст. %. Робота базального нижньоперегородкового сегмента має негативне значення (–117 мм рт. ст. %), що вказує на повну неефективність його скорочення. Водночас базальний передньобічний сегмент демонструє значення роботи 1229 мм рт. ст. %, що перебільшує середнє арифметичне значення та компенсує септальні сегменти.

Ще в пілотному дослідженні К. Russell та співавторів у пацієнтів з блокадою лівої ніжки пучка Гіса зафіксовано значне зниження роботи септальних сегментів порівняно з бічними ( $(402 \pm 539)$  мм рт. ст. % проти  $(1315 \pm 473)$  мм рт. ст. %;  $p < 0,05$ ) [27]. Відповідний нерівномірний розподіл між сегментами визначали при оцінюванні потреби міокарда в кисні методом позитронної емісійної томографії із 18-фтордезоксиглюкозою. Використання кардіальної ресинхронізувальної терапії (КРТ) дозволяло суттєво зменшити сегментарну неоднорідність у контексті міокардіальної роботи.

У дослідженні J. Vesega та співавторів було відстежено зміни міокардіальної роботи у 21 пацієнта через 8 міс після імплантації ресинхронізувального пристрою [29]. Визначено, що в респондерів суттєво знижувався відсоток неефективної роботи септальних сегментів. У бічних сегментах статистично значущих змін не зафіксовано. Незалежними предикторами позитивної відповіді на КРТ у цьому дослідженні визначені вихідний процент неефективності септальних сегментів та індекс порушень локальної скоротливості.

Група дослідників на чолі з E. Galli оцінювали роль параметрів міокардіальної роботи як предикторів відповіді на КРТ у 97 пацієнтів із серцевою недостатністю різного генезу, що мали показання до імплантації ресинхронізувальних пристроїв згідно з чинними рекомендаціями [13]. За резуль-

татами мультिवаріантного аналізу, вихідна глобальна конструктивна робота більше 1057 мм рт. ст. % та наявність специфічного патерну руху перегородки septal flash визначені незалежними предикторами позитивної відповіді на цей метод лікування.

В іншому мультицентровому спостереженні у 130 хворих встановлено, що вже протягом першого тижня після процедури імплантації кардіоресинхронізувального пристрою суттєво нормалізується сегментарна однорідність ЛШ за параметрами міокардіальної роботи [8]. Гострий перерозподіл у роботі перегородки та бічної стінки після процедури корелював зі зворотним ремоделюванням ЛШ.

Важливість урахування постнавантаження за наявності диссинхронії була підкреслена в оригінальному клініко-експериментальному дослідженні J. Allen та співавторів [4]. У 11 асимптомних хворих із повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса та 11 здорових добровольців оцінювали міокардіальну роботу на тлі штучного збільшення постнавантаження вправами із ручним динамометром у комбінації з накладанням манжет на кінцівки. У пацієнтів із диссинхронією визначали більше відносно зниження як ФВ, так і глобальної поздовжньої деформації ЛШ порівняно з практично здоровими особами. При аналізі міокардіальної роботи було встановлено, що ці зміни відбуваються через повну втрату ефективності септальних сегментів. Подібні результати були отримані в експериментальній частині дослідження на моделі збільшення постнавантаження шляхом констрикції аорти собакам. Автори роблять висновок, що коливання АТ можуть суттєво впливати на значення ФВ ЛШ при повній блокаді лівої ніжки пучка Гіса. Це потрібно враховувати в пацієнтів-кандидатів на КРТ, оскільки за чинними рекомендаціями значення ФВ менше 35 % є одним із критеріїв відбору на цей апаратний метод лікування.

Отже, методика неінвазивної оцінки міокардіальної роботи може використовуватися як для відбору пацієнтів, так і для визначення ефективності КРТ.

### **Артеріальна гіпертензія**

Враховання постнавантаження може бути особливо перспективним при оцінюванні систолічної функції ЛШ у хворих із підвищеним АТ.

У дослідженні J. Chan та співавторів встановлено статистично значуще підвищення індексу міокардіальної роботи у хворих із підвищенням АТ 2-го і 3-го ступеня (сistolічний АТ  $\geq 160$  мм рт. ст.) порівняно з практично здоровими особами [7]. Ймовірно, це відображає компенсаторний механізм підтримки належної систолічної функції ЛШ при збільшеному постнавантаженні. При цьому

ефективність скорочення залишилася незмінною внаслідок симетричного збільшення як конструктивної, так і неефективної роботи міокарда. Варто зазначити, що за рівнем ФВ ЛШ та глобальної поздовжньої деформації групи в цьому дослідженні не відрізнялися.

В іншому дослідженні порівнювали вплив ізометричного навантаження ручним динамометром в учасників із підвищеним і нормальним рівнем АТ. Незважаючи на вищі показники міокардіальної роботи у хворих з артеріальною гіпертензією в стані спокою, приріст при фізичному навантаженні в цих пацієнтів був статистично значуще меншим, що вказує на відносно обмежений функціональний резерв ЛШ [17].

Окремо аналізувалися регіонарні особливості міокардіальної роботи у хворих з артеріальною гіпертензією та локальним потовщенням базального сегмента міжшлуночкової перегородки [19]. Діагностичним критерієм вважали відношення товщини базального до середнього сегмента перегородки понад 1,4. Визначено, що існує базально-апикальний перерозподіл із максимальними значеннями міокардіальної роботи в сегментах верхівки. Найнижчі сегментарні значення визначалися в базальному сегменті перегородки із локальним потовщенням. Ці особливості не залежали від вихідного рівня АТ.

### **Гострий коронарний синдром**

Можливість використання параметрів міокардіальної роботи на предмет прогнозування оклюзії коронарної артерії оцінювали у 126 пацієнтів із гострим коронарним синдромом (ГКС) без елевації сегмента ST [5]. Порівняльний аналіз проводили з іншими ехокардіографічними параметрами – ФВ ЛШ, глобальною та регіональною поздовжньою деформацією ЛШ. Наявність 4 сусідніх сегментів з індексом міокардіальної роботи менше 1700 мм рт. ст. % дозволяла ідентифікувати хворих із підтвердженою гострою оклюзією коронарної артерії з чутливістю 81 % та специфічністю 82 %. Це перевищувало діагностичну інформативність параметрів порівняння. Автори роблять висновок, що неінвазивна оцінка міокардіальної роботи потенційно може бути цінним інструментом для визначення групи хворих з ГКС без елевації ST, яким обов'язково потрібно проводити коронароангіографію.

В іншому дослідженні оцінювали предиктори несприятливого ремоделювання ЛШ (збільшення кінцеводіастолічного об'єму  $\geq 20$  %) у 350 пацієнтів через 3 міс після ГКС з елевацією сегмента ST [21]. Значення регіонарного індексу міокардіальної роботи менше 1129 мм рт. ст. % в басейні інфарктзалежної артерії було незалежним предиктором ремо-

делювання ЛШ поряд із рівнем тропоніну Т та вихідним значенням кінцеводіастолічного об'єму.

У дослідженні Р. Meimoun та співавторів спостерігали 93 пацієнтів з інфарктом міокарда передньої локалізації [24]. Параметри міокардіальної роботи визначали в перші 48 год після госпіталізації. Значення конструктивної роботи ураженого сегмента < 831 мм рт. ст. % свідчило про високий ризик невідновлення його функції через 3 міс після індексної події. Більше того, в цих пацієнтів спостерігали підвищений ризик таких ускладнень, як розвиток серцевої недостатності та тромбоз верхівки ЛШ.

Інша група авторів визначили, що через 3 міс після ГКС з елевацією сегмента ST усі параметри міокардіальної роботи є статистично значуще нижчими у хворих із несприятливим ремоделюванням ЛШ [20]. Врахування цієї інформації може потенційно дозволити виділяти групи ризику серед пацієнтів після перенесеного інфаркту міокарда та своєчасно проводити корекцію лікувальної тактики.

Інформативність методики оцінювали також при стабільній ішемічній хворобі серця з метою діагностики стенозуювального ураження коронарних артерій. У 115 хворих із показаннями до планової коронарографії виконували неінвазивну оцінку міокардіальної роботи [9]. У всіх учасників дослідження відзначали ФВ ЛШ понад 55 % у спокої, нормальну сегментарну скоротливість та відсутність болю під час обстеження. Індекс глобальної міокардіальної роботи був статистично значуще нижчим у пацієнтів, що мали стеноз понад 70 % хоча б однієї коронарної артерії. Водночас глобальна поздовжня деформація ЛШ була зниженою лише в пацієнтів із трисудинним ураженням. Оптимальною точкою розподілу в цій роботі встановлено значення індексу глобальної міокардіальної роботи менше 1810 мм рт. ст. % (чутливість 92 %, специфічність 51 %).

Можливість використання методу для підвищення інформативності стрес-ехокардіографії з фізичним навантаженням оцінювали в роботі А. Vogt та співавторів [6]. При негативному тесті індекс глобальної міокардіальної роботи збільшувався на 54 % під час навантаження (з 2296 мм рт. ст. % до 3523 мм рт. ст. %), а ефективність залишалася на рівні 96 %. Однак у хворих з індукованою ішемією індекс міокардіальної роботи знижувався в уражених сегментах, а ефективність зменшувалася з 93 до 87 %. Відносно збільшення індексу глобальної міокардіальної роботи на 25 % мало чутливість 90 % та специфічність 85 % із високою точністю діагностичної моделі (площа під кривою 0,94 (0,87–0,99)).

Таким чином, неінвазивна оцінка міокардіальної роботи може бути перспективним діагностичним інструментом при різних формах ішемічної хвороби серця.

### **Гіпертрофічна кардіоміопатія**

При цьому захворюванні ФВ, як правило, не відображає реальну систолічну функцію ЛШ. У дослідженні Е. Galli та співавторів глобальна конструктивна робота була статистично значуще зниженою у хворих з необструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії ((1599±423) мм рт. ст. % проти (2248±249) мм рт. ст. % у групі контролю;  $p < 0,0001$ ), незважаючи на нормальні значення ФВ ЛШ [14]. Паралельно хворим проводили магнітно-резонансну томографію з метою оцінювання міокардіального фіброзу. В мультиваріантному аналізі глобальна конструктивна робота менше 1623 мм рт. ст. % (площа під кривою 0,80; 95 % довірчий інтервал 0,66–0,93;  $p < 0,0001$ ) стала єдиним предиктором фіброзу ЛШ із чутливістю 82 % та специфічністю 67 %. До того ж, встановлено кореляцію показника глобальної конструктивної роботи з піковою потребою в кисні при проведенні кардіопульмонального навантажувального тесту.

Групою нідерландських дослідників проведено довгострокове спостереження 110 пацієнтів із необструктивною формою гіпертрофічної кардіоміопатії [16]. Встановлено, що всі індекси міокардіальної роботи є статистично значуще нижчими порівняно з такими в осіб групи контролю. Зафіксовано негативну кореляцію з товщиною стінок ЛШ та тривалістю комплексу QRS. Пацієнти зі значенням індексу конструктивної роботи менше медіани (1730 мм рт. ст. %) мали гірший прогноз упродовж 5-річного терміну спостереження за первинною комбінованою кінцевою точкою «смерть від усіх причин / трансплантація серця / госпіталізація з приводу серцевої недостатності / перервана раптова серцева смерть / імплантація кардіовертера-дефібрилятора».

### **Дилатаційна кардіоміопатія**

У дослідженні за участю пацієнтів із дилатаційною кардіоміопатією індекс глобальної міокардіальної роботи виявився вдвічі нижчим в осіб з неішемічною етіологією захворювання ((1078±506) мм рт. ст. %) порівняно з таким в осіб групи контролю ((1900±165) мм рт. ст. %;  $p < 0,001$ ) [7]. Ще більш виражена редукція параметра визначалася при ішемічній кардіоміопатії – (916±452) мм рт. ст. %. Глобальна неефективна робота була статистично значуще вищою за наявності ішемічної етіології ((226±128) мм рт. ст. %;  $p < 0,001$ ) порівняно з контролем ((74±24) мм рт. ст. %).

Загальна ефективність міокардіальної роботи знижувалася однаковою мірою до 83 % незалежно від етіології серцевої недостатності.

На рис. 4 (див. кольорову вкладку на с. 65) представлено результати визначення параметрів міокардіальної роботи у пацієнта із симптомною дилатаційною кардіоміопатією ішемічного генезу без порушень провідності. Індекс глобальної роботи (GWI) – 486 мм рт. ст. %, глобальна конструктивна робота (GCW) – 700 мм рт. ст. %, глобальна неефективна робота (GWW) – 241 мм рт. ст. %, глобальна ефективна робота (GWE) – 73 %, що засвідчує виражене зниження всіх показників міокардіальної роботи.

### Хронічна серцева недостатність

У ретроспективному дослідженні проаналізовано прогностичну цінність показників міокардіальної роботи у 508 хворих із серцевою недостатністю та ФВ ЛШ  $\leq 40\%$  [30]. Композитна первинна точка охоплювала смерть від усіх причин та госпіталізацію з приводу декомпенсації кровообігу. Період спостереження становив 12 міс. Пацієнти з індексом глобальної міокардіальної роботи  $< 750$  мм рт. ст. % мали втричі вищий ризик (відносний ризик 3,33; 95 % довірчий інтервал 2,31–4,80), ніж пацієнти з показником  $\geq 750$  мм рт. ст. %. Цей параметр мав незалежне від клінічних та ехокардіографічних предикторів прогностичне значення, включаючи ФВ та глобальну поздовжню деформацію ЛШ.

В іншому дослідженні у 79 хворих із хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та зниженою ФВ ЛШ (середній вік –  $(66 \pm 12)$  років; ФВ ЛШ –  $(28 \pm 9)\%$ ) спостерігали пацієнтів не менше 1 року на тлі базисної терапії із залученням сакубітрілу/валсартану [11]. Виявлено статистично значуще збільшення глобальної конструктивної роботи ЛШ (з  $(1023 \pm 449)$  до  $(1424 \pm 484)$  мм рт. ст. %;  $p < 0,0001$ ) та ефективності (з 87 (78–90) до 90 (86–95) %;  $p < 0,0001$ ) на тлі цього лікування. Після врахування розмірів, ФВ ЛШ та міокардіальної ефективності тільки конструктивна робота менше 910 мм рт. ст. % (площа під кривою 0,81;  $p < 0,0001$ ) виявилася єдиним предиктором несприятливих подій (відносний ризик 11,09 (1,45–98,94);  $p = 0,002$ ).

Можливість моніторингу ефективності лікування хворих із ХСН оцінювали в інших дослід-

*Конфлікту інтересів немає.*

### Література

1. Колесник М.Ю. Сучасні підходи до неінвазивної діагностики дисинхронії міокарда // Кардіологія та кардіохірургія: безперервний професійний розвиток.– 2019.– № 2.– С. 53–68. doi.org/10.30702/ccs.201905.02.0045367.
2. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение.– М.: Медицина, 1976.– 463 с.

3. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. В 3-х томах, Т. 2. Пер. с англ. – М.: Мир, 1996. – 313 с.
4. Aalen J., Storsten P., Remme E.W. et al. Afterload hypersensitivity in patients with left bundle branch block // *JACC Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 12 (6). – P. 967–977. doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.025.
5. Boe E., Russell K., Eek C. et al. Non-invasive myocardial work index identifies acute coronary occlusion in patients with non-ST-segment elevation-acute coronary syndrome // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (11). – P. 1247–1255. doi: 10.1093/ehjci/jev078.
6. Borrie A., Goggin C., Ershad S. et al. Noninvasive myocardial work index: characterizing the normal and ischemic response to exercise // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (10). – P. 1191–1200. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.003.
7. Chan J., Edwards N.F.A., Khandheria B.K. et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure – strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 20 (1). – P. 31–39. doi: 10.1093/ehjci/jev131.
8. Duchenne J., Aalen J. M., Cvijic M. et al. Acute re-distribution of regional left ventricular work by cardiac resynchronization therapy determines long-term remodeling // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Vol. 21 (6). – P. 619–628. doi: 10.1093/ehjci/jeaa003.
9. Edwards N.F., Scalia G.M., Shiino K. et al. Global myocardial work is superior to global longitudinal strain to predict significant coronary artery disease in patients with normal left ventricular function and wall motion // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2019. – Vol. 32 (8). – P. 947–957. doi: 10.1016/j.echo.2019.02.014.
10. Forrester J.S., Tyberg J.V., Wyatt H.L. et al. Pressure-length loop: a new method for simultaneous measurement of segmental and total cardiac function // *J. Applied Physiol.* – 1974. – Vol. 37 (5). – P. 771–775. doi: 10.1152/jappl.1974.37.5.771.
11. Bouali Y., Donal E., Gallard A. et al. Prognostic usefulness of myocardial work in patients with heart failure and reduced ejection fraction treated by sacubitril/valsartan // *Am. J. Cardiol.* – 2020. – Vol. 125 (12). – P. 1856–1862. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.03.031.
12. Galli E., John Matthwes B., Rousseau C. et al. Echocardiographic reference ranges for myocardial work in healthy subjects: A preliminary study // *Echocardiography.* – 2019. – Vol. 36 (10). – P. 1814–1824. doi: 10.1111/echo.14494.
13. Galli E., Leclercq C., Hubert A. et al. Role of myocardial constructive work in the identification of responders to CRT // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2017. – Vol. 19 (9). – P. 1010–1018. doi: 10.1093/ehjci/jex191.
14. Galli E., Vitel E., Schnell F. et al. Myocardial constructive work is impaired in hypertrophic cardiomyopathy and predicts left ventricular fibrosis // *Echocardiography.* – 2018. – Vol. 36 (1). – P. 74–82. doi: 10.1111/echo.14210.
15. Gonçalves A.V., Galrinho A., Pereira-Da-Silva T. et al. Myocardial work improvement after sacubitril-valsartan therapy // *J. Cardiovasc. Med.* – 2020. – Vol. 21 (3). – P. 223–230. doi: 10.2459/jcm.0000000000000932.
16. Hiemstra Y.L., Bijl P.V.D., Mahdiui M.E. et al. Myocardial work in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: implications for outcome // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (10). – P. 1201–1208. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.010.
17. Kuznetsova T., D’hooge J., Kloch-Badelek M. et al. Impact of hypertension on ventricular-arterial coupling and regional myocardial work at rest and during isometric exercise // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2012. – Vol. 25 (8). – P. 882–890. doi: 10.1016/j.echo.2012.04.018.
18. Lang R.M., Badano L.P., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2015. – Vol. 16 (3). – P. 233–271. doi.org/10.1093/ehjci/jev014.
19. Loncaric F., Marciniak M., Nunno L. et al. Distribution of myocardial work in arterial hypertension: insights from non-invasive left ventricular pressure-strain relations // *Int. J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. – Epub ahead of print. PMID: 32789553. doi: 10.1007/s10554-020-01969-4.
20. Lustosa R.P., Bijl P.V.D., Mahdiui M.E. et al. Noninvasive myocardial work indices 3 months after ST-Segment elevation myocardial infarction: prevalence and characteristics of patients with postinfarction cardiac remodeling // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (10). – P. 1172–1179. doi: 10.1016/j.echo.2020.05.001.
21. Lustosa R.P., Fortuni F., Bijl P.V.D. et al. Left ventricular myocardial work in the culprit vessel territory and impact on left ventricular remodeling in patients with ST-segment elevation myocardial infarction after primary percutaneous coronary intervention // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2020. Epub ahead of print. PMID: 32642755. doi: 10.1093/ehjci/jeaa175.
22. Manganaro R., Marchetta S., Dulgheru R. et al. Echocardiographic reference ranges for normal non-invasive myocardial work indices: results from the EACVI NORRE study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2018. – Vol. 20 (5). – P. 582–590. doi: 10.1093/ehjci/jev188.
23. Marwick T.H. Ejection fraction pros and cons: JACC state-of-the-art review // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72 (19). – P. 2360–2379. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.2162.
24. Meimoun P., Abdani S., Stracchi V. et al. Usefulness of noninvasive myocardial work to predict left ventricular recovery and acute complications after acute anterior myocardial infarction treated by percutaneous coronary intervention // *J. Am. Soc. Echocardiogr.* – 2020. – Vol. 33 (10). – P. 1180–1190. doi: 10.1016/j.echo.2020.07.008.
25. Morbach C., Sahiti F., Tiffe T. et al. Myocardial work – correlation patterns and reference values from the population-based STAAB cohort study // *PLOS ONE.* – 2020. – Vol. 15 (10). – P. e0239684. doi: 10.1371/journal.pone.0239684.
26. Przewlocka-Kosmala M., Marwick T.H., Mysiak A. et al. Usefulness of myocardial work measurement in the assessment of left ventricular systolic reserve response to spironolactone in heart failure with preserved ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.* – 2019. – Vol. 20 (10). – P. 1138–1146. doi: 10.1093/ehjci/jev027.
27. Russell K., Eriksen M., Aaberge L. et al. A novel clinical method for quantification of regional left ventricular pressure-strain loop area: a non-invasive index of myocardial work // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33 (6). – P. 724–733. doi: 10.1093/eurheartj/ehs016.
28. Suga H. Total mechanical energy of a ventricle model and cardiac oxygen consumption // *Am. J. Physiol. Heart and Circ. Physiol.* – 1979. – Vol. 236 (3). – P. 498–505. doi: 10.1152/ajpheart.1979.236.3.h498.
29. Vecera J., Penicka M., Eriksen M. et al. Wasted septal work

- in left ventricular dyssynchrony: a novel principle to predict response to cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2016.– Vol. 17 (6).– P. 624–632. doi: 10.1093/ehjci/jew019.
30. Wang C-L., Chan Y-H., Wu VC-C. et al. Incremental prognostic value of global myocardial work over ejection fraction and global longitudinal strain in patients with heart failure and reduced ejection fraction // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2020.– Epub ahead of print. PMID: 32820318. doi: 10.1093/ehjci/jeaa162.
31. Yingchoncharoen T., Agarwal S., Popovic Z.B. et al. Normal ranges of left ventricular strain: a meta-analysis // *J. Am. Soc. Echocardiogr.*– 2013.– Vol. 26 (2).– P. 185–191. doi: 10.1016/j.echo.2012.10.008.

## **Определение миокардиальной работы – новая концепция неинвазивной оценки систолической функции левого желудочка**

**М.Ю. Колесник**

Запорожский государственный медицинский университет

Оценка систолической функции левого желудочка (ЛЖ) является обязательным компонентом диагностики заболеваний сердечно-сосудистой системы. Для этого в клинической практике используются фракция выброса и глобальная продольная деформация ЛЖ. Оба показателя имеют ряд ограничений, в том числе зависимость от постнагрузки. В обзоре представлено описание новой методики неинвазивной оценки глобальной и сегментарной сократимости миокарда на основе расчета миокардиальной работы, который проводится по анализу кривых «давление-деформация». Главным преимуществом технологии является возможность учета условий постнагрузки на основе традиционного измерения артериального давления на плечевой артерии. Представлена характеристика ключевых показателей методики (индекс глобальной работы, глобальная конструктивная работа, глобальная эффективная и неэффективная работа) и их нормативные значения. Отдельно описаны этапы проведения анализа и ограничения методики. Освещены результаты основных пилотных исследований по изучению параметров миокардиальной работы при различных кардиоваскулярных заболеваниях. Представлены возможности методики для характеристики сегментарной функции ЛЖ при полной блокаде левой ножки пучка Гиса с целью отбора пациентов для кардиоресинхронизирующей терапии и последующей оценкой ее эффективности. Проанализировано диагностическое и прогностическое значение параметров миокардиальной работы при артериальной гипертензии, острых и хронических формах ишемической болезни сердца, гипертрофической и дилатационной кардиомиопатии, хронической сердечной недостаточности. Описаны примеры использования методики в оценке эффективности терапии у пациентов с недостаточностью кровообращения. Определены потенциальные преимущества параметров миокардиальной работы над другими маркерами систолической функции ЛЖ, как фракция выброса и глобальная продольная деформация. Обзор проиллюстрирован клиническими примерами использования методики при различных сердечно-сосудистых заболеваниях из собственной практики.

**Ключевые слова:** миокардиальная работа, сократимость, систолическая функция, левый желудочек.

## **Estimation of myocardial work – a new concept of non-invasive left ventricular systolic function assessment**

**М. Yu. Kolesnyk**

Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

Assessment of left ventricular (LV) systolic function is a mandatory component of cardiovascular diseases diagnostics. In clinical practice, the main parameters are the ejection fraction and LV global longitudinal strain. Both parameters have a number of limitations, including dependence on afterload. This review describes a new technique for non-invasive assessment of global and segmental myocardial contractility based on the calculation of myocardial work by analyzing pressure-strain curves. The main advantage of the technique is the ability to take into account the afterload conditions by the traditional measurement of blood pressure on the brachial artery. The characteristics of the key parameters of the methodology (global work index, global constructive work, global effective and wasted work) as well as their normative values are presented. The stages of the analysis and the limitations of the method are described separately. The results of the main pilot studies of myocardial work parameters in various cardiovascular diseases are presented. Possibilities of the technique for characterizing LV segmental function in left bundle branch block, selection of patients for cardiac resynchronization therapy with subsequent response assessment are presented. The diagnostic and prognostic value of the parameters of myocardial work in arterial hypertension, acute and chronic forms of ischemic heart disease, hypertrophic and dilated cardiomyopathy, chronic heart failure are analyzed. The possibilities of the technique in assessing the effectiveness of therapy in patients with heart failure are described. Potential advantages of the parameters of myocardial work over other markers of LV systolic function, such as ejection fraction and global longitudinal strain, have been determined. The review is illustrated with clinical examples of the use of the technique for various cardiovascular diseases from our own practice.

**Key words:** myocardial work, contractility, systolic function, left ventricular.

Рисунки до статті М.Ю. Колесника

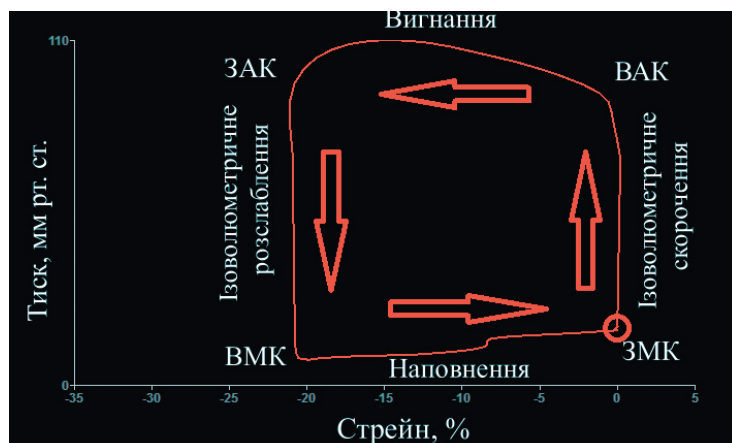


Рис. 1. Графік «тиск-деформація». Початок циклу позначено червоним колом. ЗМК – закриття мітрального клапана; ВАК – відкриття аортального клапана; ЗАК – закриття аортального клапана; ВМК – відкриття мітрального клапана. Детальніше в тексті.

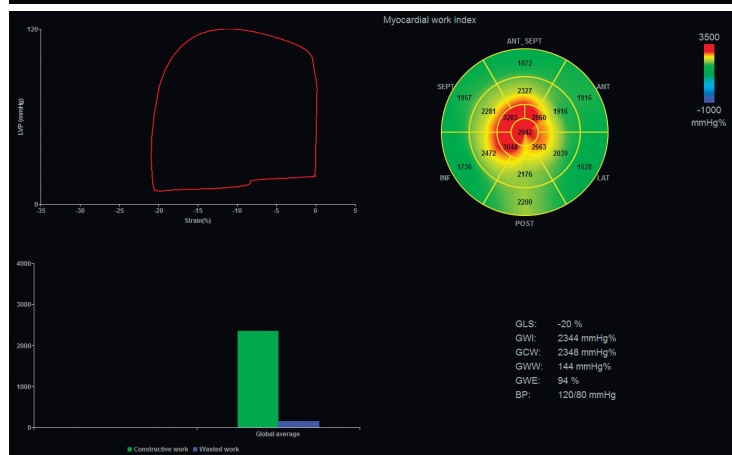


Рис. 2. Показники міокардіальної роботи в нормі. Власне спостереження. Ліва верхня частина – графік «тиск-деформація»; права верхня частина – кругова діаграма із сегментарними значеннями міокардіальної роботи; ліва нижня частина – співвідношення глобальної конструктивної роботи (зелений стовпчик) та глобальної неефективної роботи (синій стовпчик); права нижня частина – результати розрахунків. Детальніше в тексті.

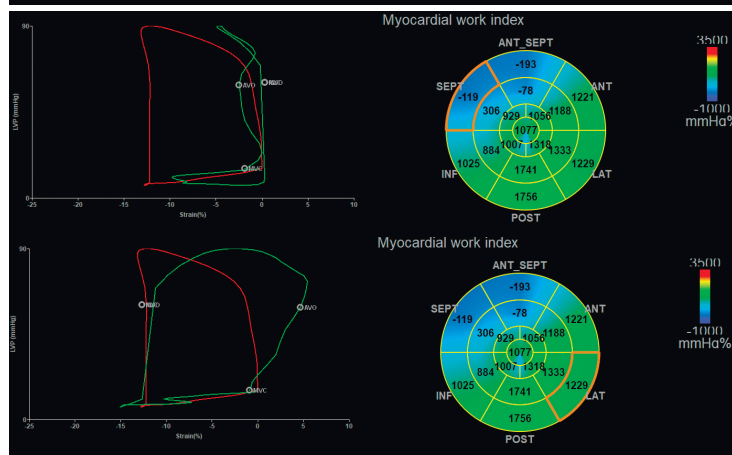


Рис. 3. Графіки «тиск-деформація» та кругова діаграма індексу міокардіальної роботи демонструють значні відмінності в роботі базального нижньо-перегородкового сегмента (зелений контур, верхня частина рисунка) та базального бічного сегмента (зелений контур, нижня частина рисунка) у пацієнтки з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса порівняно з глобальною кривою (червоний контур). Власне спостереження. Детальніше в тексті.

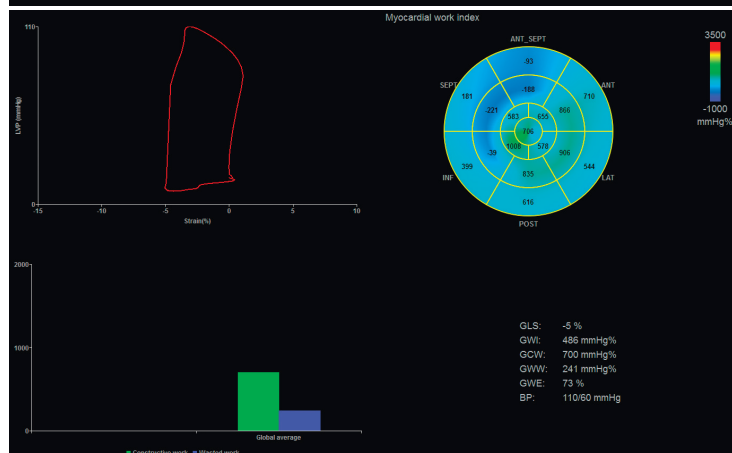


Рис. 4. Показники міокардіальної роботи в пацієнта із симптомною дилатаційною кардіоміопатією. Власне спостереження. Ліва верхня частина – графік «тиск-деформація»; права верхня частина – кругова діаграма із сегментарними значеннями міокардіальної роботи; ліва нижня частина – співвідношення глобальної конструктивної роботи (зелений стовпчик) та глобальної неефективної роботи (синій стовпчик); права нижня частина – результати розрахунків. Детальніше в тексті.



## Кардіоваскулярна токсичність у хворих на рак грудної залози: діагностика, лікування, профілактика

С.М. Кожухов<sup>1</sup>, Н.В. Довганич<sup>1</sup>, І.І. Смоланка<sup>2</sup>, О.Ф. Лигирда<sup>2</sup>,  
О.А. Яринкіна<sup>1</sup>, О.М. Іванкова<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup> Національний інститут раку МОЗ України, Київ

За останні десятиліття виживання хворих на рак грудної залози (РГЗ) значно поліпшилося завдяки прогресу медикаментозного лікування та вдосконаленню радіаційних технологій. Класична хіміотерапія, яка базується переважно на антрациклінах, а також таргетна терапія та імунотерапія підвищили шанси на виживання в пацієнтів із РГЗ. Однак як відомі хіміотерапевтичні засоби, так і деякі нові молекули можуть викликати серцево-судинні побічні ефекти, які потенційно погіршують прогноз. Механізми серцево-судинних ускладнень дуже варіюють залежно від виду сполук, і можуть супроводжуватися тимчасовою дисфункцією кардіоцитів або індукувати незворотне пошкодження міокарда. Хворі на РГЗ є потенційно пацієнтами високого ризику кардіотоксичності, оскільки вони отримують комбіноване протипухлинне лікування, тому потребують ретельного кардіомоніторингу, особливо пацієнти з наявними серцево-судинними захворюваннями чи численними факторами ризику. З практичної точки зору це можливо внаслідок тісної співпраці кардіологів і онкологів. Стратифікація ризику серцево-судинних ускладнень до початку протипухлинного лікування, індивідуалізований підбір терапії, моніторинг функції серця для раннього виявлення ускладнень, а також вчасне застосування кардіопротекторної терапії, з метою як профілактики, так і лікування ускладнень, сприятимуть поліпшенню виживання та якості життя у хворих на РГЗ.

**Ключові слова:** рак грудної залози, кардіоваскулярна токсичність, кардіомоніторинг.

Злоякісні новоутворення грудної залози посідають провідне місце в структурі захворюваності та смертності жіночого населення як у світі, так і в нашій країні. Щорічно в Україні із 160 тис. нових випадків онкозахворювань на рак грудної залози (РГЗ) хворіють понад 15 тис. жінок, серед них майже половина – це пацієнтки працездатного віку [1].

Зростання захворюваності на РГЗ привело до вдосконалення наявних і розроблення нових технологій лікування. Сучасні схеми лікування РГЗ за умови раннього виявлення хвороби дають можливість вилікувати рак у 95 % жінок на I стадії захворювання і у 80 % – на II стадії. Збільшується частка хворих із подовженим терміном безрецидивного перебігу РГЗ.

Однак при значному підвищенні ефективності лікування суттєвим недоліком протипухлинної терапії (ППТ) є кардіоваскулярна токсичність, яка не завжди дозволяє провести комплексне лікування у визначеному обсязі та у відповідні терміни. В окремих випадках можуть виникати серцево-судинні ускладнення, спричинені як основним захворюванням, так і коморбідними станами пацієнта. Ці ускладнення можуть призвести до погіршення якості життя та зменшення його тривалості в потенційно вилікованих пацієнтів.

Кардіоваскулярна токсичність є другою причиною захворюваності та смертності хворих на РГЗ безпосередньо після самого онкологічного захворювання [11, 16].

Таблиця

**Серцево-судинні ускладнення, асоційовані з використанням протипухлинних препаратів у хворих на рак грудної залози**

Серцево-судинне ускладнення	Протипухлинний препарат
СН	Доксорубіцин, епірубіцин, трастузумаб, бевацизумаб, пертузумаб, циклофосфамід, доцетаксел, паклітаксел
ІХС	5-флуороурацил, капецитабін, цисплатин, карбоплатин, бевацизумаб, паклітаксел, доцетаксел, циклофосфамід
АГ	Бевацизумаб, доксорубіцин, паклітаксел, доцетаксел
Перикардит	Доксорубіцин, циклофосфамід, променева терапія
Тромбози	Тамоксифен, бевацизумаб
Аритмії	Паклітаксел, доцетаксел, капецитабін, доксорубіцин, епірубіцин, цисплатин, циклофосфамід, 5-флуороурацил, гемцитабін

ІХС – ішемічна хвороба серця.

Найчастішими виявами кардіотоксичності ППТ у хворих на РГЗ є систолічна дисфункція міокарда та серцева недостатність (СН), артеріальна гіпертензія (АГ), ішемія міокарда, аритмії та тромбоемболії [12, 51] (таблиця).

Лікування РГЗ залежить від гістологічного типу пухлини, імуногістохімічного статусу, стадії захворювання та поширення (місцево поширена чи метастатична), попередньої терапії раку та пов'язаної з нею токсичності, віку, менопаузального статусу та наявності супутньої патології [10].

Більшість хворих на РГЗ отримує комплексну ППТ з використанням поліхіміотерапії (ПХТ), хірургічного лікування та променевої терапії (ПТ).

Комбінація різних методів лікування потенціює кардіотоксичні вияви, тому при призначенні ППТ необхідно виявляти і враховувати, насамперед, фактори ризику (ФР) можливих серцево-судинних ускладнень.

ПТ є важливою складовою комплексного лікування хворих на РГЗ, проте її негативний вплив на серцево-судинну систему може виникати відтерміновано, навіть через кілька років [14]. Слід зазначити, що ПТ, особливо в комбінації з хіміотерапією, яка містить антрацикліни, суттєво збільшує частоту ускладнень, зокрема СН. Крім того, доведений негативний вплив ПТ на клапанний апарат серця, а також коронарні судини з розвитком ІХС [33]. Основними ФР кардіотоксичності, асоційованої з ПТ, є загальна доза опромінення  $\geq 30$  Гр або  $\geq 2$  Гр на добу, опромінення середостіння та зони серця, лікування антрациклінами, серцево-судинні ФР [27].

Хіміотерапію отримують більше 80 % хворих на РГЗ. На сьогодні існує понад 30 схем хіміотерапії, більшість із яких є ефективнішими порівняно з монотерапією. У клінічній практиці більшість хворих на РГЗ отримують ПХТ на основі антрациклі-

нових антибіотиків, а саме доксорубіцину та епірубіцину, які входять до основних протоколів лікування РГЗ [10].

Переважаюча частка пацієнток із РГЗ на ранніх стадіях у комплексному лікуванні за радикальною програмою отримує не більше 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину. Проте при використанні доксорубіцину навіть у кумулятивних дозах 240–450 мг/м<sup>2</sup> у 13 % хворих спостерігається порушення систолічної функції лівого шлуночка (ЛШ) з виникненням СН та інших клінічних виявів кардіотоксичності [27]. Крім того, за наявності кількох ФР (стать, вік, ПТ, супутня патологія – ІХС, цукровий діабет, АГ) частота ураження міокарда може суттєво збільшуватися навіть при дозах доксорубіцину, менших ніж 300 мг/м<sup>2</sup> [8, 27].

Ризик виникнення кардіотоксичних ускладнень особливо відчутно зростає при використанні доксорубіцину в кумулятивній дозі  $> 450$  мг/м<sup>2</sup> [11]. Встановлено, що зі збільшенням кумулятивної дози понад 550 мг/м<sup>2</sup> частота кардіотоксичності підвищується до 26 %, при сумарній дозі понад 700 мг/м<sup>2</sup> сягає 48 % [8, 11, 44].

Сумарна максимальна доза антрациклінів може відрізнятися в різних пацієнтів залежно від наявності або відсутності ФР виникнення кардіотоксичності. Такими факторами є, зокрема, швидкість введення препаратів, ПТ зони середостіння, вік, жіноча стать, одночасне введення кількох препаратів із кардіотоксичною дією, наявність серцево-судинних захворювань в анамнезі, електролітний дисбаланс (гіпокаліємія, гіпомagneмія) [8, 12, 44, 51]. У ретроспективному аналізі трьох клінічних досліджень, які охопили 630 пацієнток, пролікованих доксорубіцином, S. Swain та співавтори довели, що ризик виникнення кардіотоксичності у хворих віком понад 65 років у 2,25 рази вищий, ніж у хворих віком менше 55 років [48].

Дозозалежна антрациклін-індукована кардіоміопатія є поширеним і добре вивченим серцево-судинним ускладненням хіміотерапії, для якої характерна дозозалежність, зазвичай незворотне пошкодження кардіоміоцитів унаслідок оксидативного стресу, що призводить до некрозу та апоптозу, ультраструктурні зміни при кардіальній біопсії [8, 47, 48, 51].

Кардіотоксичність унаслідок дії антрацикліну може бути ранньою (розвивається як після введення препарату, так і в терміни до 1 року) або відтермінованою (> 1 року), яка може маніфестувати навіть через кілька років після закінчення лікування.

На сьогодні застосування ПХТ на основі антрацикліну (доксорубіцин, епірубіцин) у комбінації з циклофосфамідом залишається стандартним у комплексному радикальному лікуванні РГЗ. Залежно від імуногістохімічного статусу пухлини, стадії, рецидиву захворювання, ці схеми ПХТ можуть доповнюватися застосуванням інших протипухлинних агентів (таксанів, трастузумабу) [10, 38]. Слід зазначити, що, за даними численних досліджень, використання таксанів одночасно з антрацикліном має більшу частку гематологічних і кардіотоксичних ускладнень порівняно з їх послідовним введенням при однакових показниках ефективності [46].

У хворих на РГЗ приблизно 20 % випадків становить HER2+ (human epidermal growth factor receptor 2) підтип, який характеризується високою агресивністю, відносною резистентністю до хіміотерапії та несприятливим прогнозом.

Поява таргетної терапії та імунотерапії сприяла різкому поліпшенню виживання хворих на РГЗ, проте наслідки їх впливу на серцево-судинну систему та методи запобігання ускладненням продовжують вивчати [12, 50, 51].

Таргетна терапія HER2+ РГЗ складається з використання моноклональних антитіл: трастузумабу (гуманізоване моноклональне антитіло), трастузумабу емтанзину, пертузумабу та бевацизумабу. Стандартом терапії хворих на РГЗ з гіперекспресією HER2+ є призначення в ад'ювантному режимі трастузумабу як при місцевих формах, так і при метастатичному варіанті завдяки його сприятливому впливу на прогноз [10, 15]. Зворотною стороною ефективності трастузумабу є його кардіотоксичність, а саме асимптомне зниження фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ) із наступним розвитком СН [15, 43].

Частота виникнення трастузумаб-асоційованої кардіотоксичності варіює залежно від організації дослідження. Частота дисфункції ЛШ становить 7–34 %, СН – 1–4 %, проте найбільша частота розвитку кардіотоксичності виявлена при вико-

ристанні трастузумабу після попереднього лікування антрациклінами [7]. У реальній клінічній практиці ризик розвитку СН набагато більший, оскільки в клінічні дослідження залучали переважно жінок молодого віку з низькою кількістю ФР та вилучали пацієнток старшого віку або із серцево-судинними ФР. На відміну від антрацикліну, кардіотоксичність на тлі терапії трастузумабом зазвичай одразу маніфестує і рідко буває відтермінованою, частіше є зворотною та не залежить від дози [17, 43, 51].

Персоналізація оцінки ризику серцево-судинних ускладнень ад'ювантної терапії трастузумабом надає потенційні переваги для хворих на РГЗ. Чітка стратифікація ризику може також визначати пацієнтів, які мають високий ризик розвитку систолічної дисфункції ЛШ та яким буде потрібен частіший моніторинг функції серця [12, 17, 43].

ФР розвитку кардіотоксичності під час лікування трастузумабом [17, 51]:

- попередній або теперішній прийом антрациклінів;
- короткі перерви між циклами антрациклінів і трастузумабом;
- АГ;
- похилий вік (> 65 років);
- індекс маси тіла > 30 кг/м<sup>2</sup>;
- дисфункція ЛШ (знижена ФВЛШ) в анамнезі;
- ПТ.

Протягом останніх років у лікуванні РГЗ використовують також інгібітори HER2+ трастузумаб емтанзину та пертузумаб, які є високоефективними і менш кардіотоксичними, проте їх дію на серцево-судинну систему ще недостатньо вивчено [23].

Малі молекули інгібітори CDK4/6, такі як рибоцикліб, пальбоцикліб та абемацикліб, показали здатність інгібувати ріст ER-позитивних клітин РГЗ, діють синергетично з антиестрогенами і можуть зменшувати ендокринну резистентність [18].

При застосуванні рибоциклібу спостерігали випадки венозних тромбоемболій, а також помірне подовження інтервалу QT, тому при його застосуванні рекомендується проводити моніторинг ЕКГ [18].

Незважаючи на досягнуті успіхи в лікуванні хворих на РГЗ, питання кардіотоксичності потребує розроблення чітких стандартів прогнозування її виникнення, діагностики та попередження, а впровадження їх у клінічну практику дозволить поліпшити якість життя цих хворих.

Оцінювання серцево-судинного ризику до початку ППТ має вирішальне значення для прогнозування кардіотоксичності та термінів моніторингу, а також своєчасного призначення кардіопротекторного лікування. Початкове оцінювання

ризик проводиться онкологами, проте пацієнтам з високим ризиком кардіотоксичності рекомендована консультація кардіолога/кардіоонколога перед початком ППТ. Оцінка ризику пацієнта складається з визначення наявності факторів, пов'язаних з біологією пухлини, біомаркерами, терапією раку, а також з особливостями та супутніми станами пацієнта [4, 31].

**Які хворі з РГЗ мають підвищений ризик розвитку серцевої дисфункції?** Підвищений ризик дисфункції міокарда ЛШ/СН мають пацієнти з РГЗ, які відповідають будь-якому з нижче наведених критеріїв [3, 4].

**Критерії ризику виникнення кардіотоксичності у хворих на РГЗ:**

- високі дози антрациклінів (доксорубіцин  $\geq 250$  мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин  $\geq 600$  мг/м<sup>2</sup>);

- високодозова ПТ ( $\geq 30$  Гр), при опроміненні зони серця;

- антрацикліни в менших дозах (доксорубіцин  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>) у комбінації з нижчою дозою ПТ ( $< 30$  Гр), але при опроміненні зони серця;

- лікування антрациклінами меншими дозами (доксорубіцин  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>) або трастузумабом окремо та наявність будь-якого з таких ФР:

- серцево-судинні ФР (два ФР): куріння, АГ, цукровий діабет, дисліпідемія та ожиріння під час або після завершення терапії,

- вік  $\geq 60$  років,

- порушення функції серця (наприклад, ФВЛШ 50–55%), інфаркт міокарда в анамнезі, вада серця тощо), виявлені до або під час лікування;

- лікування антрациклінами в менших дозах (доксорубіцин  $< 250$  мг/м<sup>2</sup>, епірубіцин  $< 600$  мг/м<sup>2</sup>), з наступним лікуванням трастузумабом.

Також виокремлюють пацієнтів з високим ризиком із підвищенням серцевих біомаркерів до початку терапії.

### **Основні кардіоваскулярні ускладнення протипухлинної терапії у хворих на рак грудної залози**

Дисфункція міокарда ЛШ та СН як вияви кардіотоксичності є найчастішими та найвагомішими ускладненнями ППТ, а також причиною зростання смертності у хворих на РГЗ. Клінічні вияви кардіотоксичної дисфункції ЛШ/СН можуть виникнути як під час лікування, так і через кілька років після його завершення [8, 12, 51].

Основними чинниками розвитку кардіотоксичності (дисфункції ЛШ та СН) на тлі лікування антрациклінами є: перевищення їх кумулятивної

дозы, поєднання з таксанами, трастузумабом, супутня або попередня ПТ, що охоплює ділянку серця, неврахування та відсутність корекції серцево-судинних ФР (АГ, цукровий діабет, ожиріння тощо), онкологічних ФР (антрацикліни та ПТ в анамнезі), наявність захворювань серця, ниркова недостатність, вік, жіноча стать, генетичні фактори [8, 12, 19, 22, 51].

Кумулятивна доза протипухлинних препаратів, насамперед антрациклінів, має розраховуватися не тільки на період запланованого лікування, а також з урахуванням попередньої протиракової терапії.

### **Діагностика кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка**

Основними методами для виявлення дисфункції серця внаслідок ППТ є ехокардіографія (ЕхоКГ) та магнітно-резонансна томографія (МРТ). ЕхоКГ – найпростіший та найдоступніший метод визначення функції серця. Дисфункція ЛШ унаслідок кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів визначається як зниження ФВЛШ більш ніж на 10 % до значення нижньої межі її норми. Граничне значення ФВЛШ унаслідок кардіотоксичної дії протипухлинних препаратів варіює від  $< 50$  % за даними рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ЄТК), Європейського товариства з медичної онкології (European Society for Medical Oncology, ESMO), що базуються на даних клінічних досліджень, та до значення  $< 53$  % згідно з рекомендаціями експертів з візуалізації [3, 40, 51].

Зниження ФВЛШ може бути асимптомним або з виявами ознак СН і потребує повторного обстеження пацієнта протягом 2–3 тижнів. З огляду на це оцінювання структурно-функціональних показників серця та ФВЛШ є дуже важливим до початку ППТ [12, 40, 51].

Останні кілька років для виявлення ранніх змін скоротливості міокарда досить широко використовують спекл-трекінг ЕхоКГ із оцінюванням деформації відповідних сегментів ЛШ. Показник глобальної повздовжньої систолічної деформації є предиктором зниження ФВЛШ. Зменшення цього параметра на більш як 15 % від вихідного рівня вважається патологічним і є маркером субклінічної дисфункції ЛШ. Останні дослідження підтверджують інформативність спекл-трекінг ЕхоКГ щодо раннього виявлення дисфункції ЛШ, спричиненої терапією раку [49].

МРТ є допоміжним методом обстеження для оцінювання структур серця та його функції, також може використовуватися для визначення причини дисфункції ЛШ при суперечливих результатах інших методів візуалізації.

Візуалізацію серця слід повторювати при подальшому моніторингу пацієнта для підтвердження нормалізації функції міокарда або виявлення ознак незворотної дисфункції ЛШ.

Особливо важливим є виявлення субклінічних порушень функції серця (наприклад, асимптомної дисфункції ЛШ), які можуть впливати на рішення щодо вибору хіміотерапії, показань до призначення кардіопротекторної терапії та термінів моніторингу пацієнтів із РГЗ.

Визначення біомаркерів пошкодження міокарда (тропоніни) та маркерів СН (натрійуретичні пептиди) може бути додатково використано для порівняння їх значень у динаміці. За даними окремих досліджень, підвищення рівня тропоніну I порівняно з нормальним його початковим рівнем у пацієнтів, яким було призначено високодозову комбіновану ППТ, може виокремити осіб з прогнозованим розвитком дисфункції міокарда ЛШ. Різні дослідження, зокрема D. Cardinale та співавторів, підтверджують необхідність використання тропоніну I у пацієнтів із РГЗ, які отримують хіміотерапію з високими дозами антрациклінів. Доведено, що найвищий ризик кардіотоксичності та найбільше зниження ФВЛШ було в групі пацієнтів, у яких рівні тропоніну I були підвищеними як у ранні терміни, так і після закінчення хіміотерапії [8, 9].

Використання рівнів мозкового натрійуретичного пептиду і N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду для діагностики СН є стандартом, а для хворих із кардіотоксичністю навіть незначне зростання їх рівня, може виявити пацієнтів з високим ризиком розвитку СН.

Необхідна частота обстежень (візуалізація серця, визначення біомаркерів) залежить від типу ППТ, кумулятивних доз одержуваних препаратів, їх комбінацій та тривалості лікування, а також наявного серцево-судинного ризику.

На основі показників методів візуалізації, спекл-трекінг ЕхоКГ та біомаркерів розроблено класифікацію токсичності міокарда, яка містить шість категорій з розподілом на «субклінічні» категорії [47] і вираженої кардіотоксичності [29]: 1) рання біохімічна кардіотоксичність; 2) рання функціональна кардіотоксичність; 3) рання змішана кардіотоксичність; 4) СН зі збереженою ФВЛШ ( $\geq 50\%$ ); 5) асимптомна дисфункція ЛШ (ФВЛШ  $< 50\%$ ); 6) симптомна СН із дисфункцією ЛШ (ФВЛШ  $< 50\%$ ) [35].

Рання ідентифікація пацієнтів з ризиком кардіотоксичності є основною метою кардіологів та онкологів, яка визначає персоналізований підхід у веденні пацієнтів із РГЗ на тлі ППТ.

У пацієнтів з високим ризиком серцево-судинних ускладнень до початку ППТ необхідно виконати обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, біомаркери) і прийняти рішення про подальшу тактику лікування. Для цього залучають кардіолога або кардіоонколога. У разі виявлення ознак кардіотоксичного серцево-судинного ускладнення, для призначення ефективної серцево-судинної терапії та вирішення питання про можливість проведення подальшої ППТ або змін у схемі хіміотерапії, пацієнт повинен бути оглянутий у центрі кардіоонкології або отримати консультацію кардіолога, який має досвід ведення таких пацієнтів. Подальший моніторинг функції серцево-судинної системи повинен здійснювати кардіоонколог.

Протягом останніх років було видано низку настанов та рекомендацій щодо клінічної практики та ведення хворих з онкопатологією із серцево-судинними ускладненнями ППТ. Основними документами, які обґрунтовують прийняття рішень щодо моніторингу та лікування пацієнтів, є рекомендації ЄТК, ESMO, Американського товариства з клінічної онкології (ASCO) та експертного консенсусу Американського товариства з ехокардіографії та Європейської асоціації з візуалізації серця (EACVI) [3, 4, 12, 40, 51].

Прогнозування розвитку кардіотоксичності у хворих на РГЗ та тактика ведення складаються з чотирьох ключових моментів: стратифікація ризиків (онкологічного та кардіологічного), діагностика та лікування серцево-судинних ускладнень на ранній стадії, профілактика розвитку кардіотоксичності (первинна або вторинна) [12, 21, 22, 51]. У всіх пацієнтів, які отримують ППТ препаратами з потенційно кардіотоксичною дією (антрацикліни, трастузумаб, інгібітори VEGF), необхідно здійснювати контроль стану серцево-судинної системи з метою раннього виявлення дисфункції ЛШ.

Згідно з останніми рекомендаціями ESMO запропонований алгоритм ведення хворих на рак з виявами кардіотоксичності, залежно від початкової ФВЛШ, а також при її зниженні внаслідок дії протипухлинних препаратів, а саме: зниження ФВЛШ на 10 процентних пунктів до  $> 50\%$ , зниження ФВЛШ на 10 процентних пунктів до  $< 50\%$ , зниження на 20 процентних пунктів, симптомна СН [12]. Однак встановлення діагнозу кардіотоксичності на основі симптомів СН або зниження ФВЛШ  $< 50\%$ , навіть асимптомного, є дуже відтермінованим, і часто на цій фазі пошкодження серця може бути незворотним, а застосування кардіопротекторної терапії не завжди може давати позитивний результат [8].

Наразі більшість дослідників наполягають на ранньому мультимодальному виявленні ознак кар-

діотоксичності, а саме за рівнем біомаркерів, деформацією і зниженням ФВЛШ на 10 % та/або до рівня 53 %, оскільки ФВЛШ < 50 % унаслідок ПХТ частіше супроводжувалася симптомною СН та відсутністю відновлення скоротливості ЛШ навіть при застосуванні кардіопротекторного лікування [9, 30, 40].

Оскільки хворі на РГЗ найчастіше отримують препарати з кардіотоксичною дією (антрацикліни, трастузумаб, інгібітори VEGF), у тому числі їх поєднання, доцільним може бути використання покрокового алгоритму оцінювання та моніторингу функції серця до початку, під час та після ППТ [2, 12, 30, 35, 40] (рисунки).

### **Ведення хворих на рак грудної залози, які лікувалися антрациклінами**

До призначення лікування антрациклінами пацієнт має пройти початкове обстеження для виявлення ФР або супутніх серцево-судинних захворювань та ЕхоКГ із визначенням систолічної функції ЛШ. У разі призначення високих доз антрациклінів, а також у пацієнтів з високим вихідним ризиком розвитку кардіотоксичності додаткове обстеження серця (ЕхоКГ) слід призначити при досягненні кумулятивної дози препарату (для доксорубіцину 240 мг/м<sup>2</sup>). Якщо на тлі ППТ відзначено зниження ФВЛШ більше ніж на 10 % та/або до значення нижньої межі її норми, необхідно виконати ЕхоКГ повторно через 2–3 тижні. При виявленні дисфункції ЛШ слід вирішити питання про можливе альтернативне лікування та призначення кардіопротекторної терапії. Також повторне обстеження функції ЛШ повинно проводитися наприкінці лікування, особливо, якщо в пацієнта є високий ризик розвитку ураження міокарда або якщо в подальшому буде призначений наступний препарат з потенційною кардіотоксичною дією. Визначення одного з біомаркерів (тропонін I або T, або натрійуретичний пептид) показано до початку та в процесі лікування. Це дозволить виявити пацієнтів з вищим ризиком кардіотоксичності і вчасно призначити кардіопротекторну терапію.

Пегільований ліпосомальний доксорубіцин є менш кардіотоксичним порівняно зі стандартним доксорубіцином і може бути розглянутий до застосування у хворих на РГЗ, які мають високий серцево-судинний ризик та потребують вищих доз антрациклінів. За даними досліджень, пегільований ліпосомальний доксорубіцин показав нижчий ризик як асимптомної, так і симптомної дисфункції ЛШ порівняно зі стандартним доксорубіцином [42].

### **Ведення пацієнтів, яким призначено інгібітори рецептора епідермального фактора росту людини (HER2)**

Згідно із сучасними рекомендаціями, більшість пацієнтів із HER2+ РГЗ отримують лікування трастузумабом або іншими інгібіторами HER2 (пертузумаб, трастузумаб емтанзин) протягом року.

Консультація кардіолога та початкове обстеження (ЕКГ, ЕхоКГ, виявлення ФР кардіотоксичності, біомаркери) показані всім хворим до призначення лікування інгібіторами HER2. У разі якщо лікування антрациклінами передують терапії інгібіторами HER2, кардіологічне спостереження необхідно починати до призначення антрациклінів.

Кардіомоніторинг (ЕхоКГ) рекомендований кожні 3 міс протягом антиHER2 терапії та через 1 міс після її завершення. Визначення рівня тропоніну I після кожного циклу ППТ показано тільки пацієнтам з високим ризиком.

Згідно з рекомендаціями Національного інституту вивчення раку (National Cancer Research Institute) визначено:

- при зниженні ФВЛШ < 45 % або більш як на 10 % від початкової до значень ФВЛШ між 45 % і 49 % введення трастузумабу зупиняють, необхідно призначити ІАПФ;
- трастузумаб може бути знову призначений, якщо ФВЛШ відновилося > 49 %;
- у разі зниження ФВЛШ < 50 %, але > 44 % прийом трастузумабу можна продовжити, але при одночасному призначенні ІАПФ;
- при тривалому зниженні ФВЛШ показана консультація кардіолога, необхідне призначення β-адреноблокаторів.

Для хворих на РГЗ із розвитком дисфункції ЛШ, яким необхідно продовжувати антиHER2 терапію, необхідно розглянути препарати з меншою кардіотоксичною дією. У дослідженні MARIANNE було показано ефективність та нижчий рівень розвитку дисфункції міокарда ЛШ для трастузумабу емтанзину окремо або в комбінації з пертузумабом порівняно з трастузумабом у поєднанні з таксанами у хворих із HER2 позитивним РГЗ. Обидва режими, що містили трастузумаб емтанзин, були ефективними та не поступалися трастузумабу щодо виживання без прогресування раку, при цьому виявлено меншу частоту випадків дисфункції ЛШ [37]. Отже, трастузумаб емтанзин може бути препаратом вибору для тих пацієнтів, які потребують тривалого лікування трастузумабом та мають високий ризик кардіотоксичності.

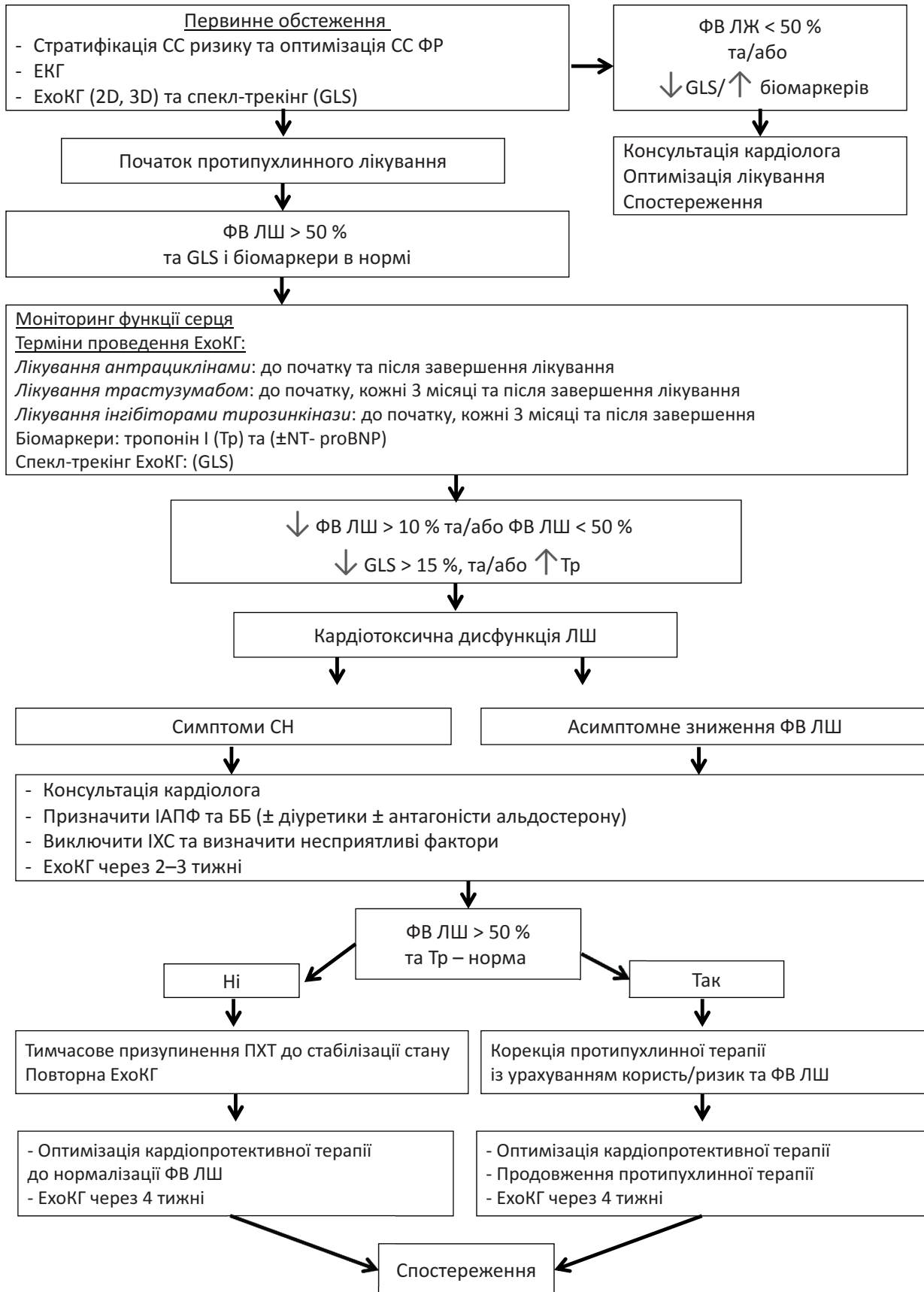


Рисунок. Алгоритм моніторингу пацієнтів, які отримують протипухлинну терапію препаратами з кардіотоксичною дією (GLS – глобальна повздовжня систолічна деформація; Тр – тропонін; ІАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; ББ – бета-адреноблокатори).

## Лікування кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка / серцевої недостатності

Лікування дисфункції ЛШ, спричиненої антрациклінами, на ранніх етапах часто має позитивні результати і приводить до відновлення функції серця. Так, у дослідженні D. Cardinale у 2625 пацієнтів, які лікувалися з приводу раку (середній вік –  $(50 \pm 13)$  року, ФВЛШ до початку лікування –  $(63 \pm 4)$  %, середній період спостереження після лікування – 5,2 року), у 9 % пацієнтів розвинулася кардіотоксична дисфункція ЛШ, у 98 % з яких ознаки кардіотоксичності було виявлено в перший рік лікування, а медіана розвитку дисфункції ЛШ після закінчення лікування становила 3,5 міс. Раннє призначення кардіопротекторної терапії (поєднання ІАПФ з  $\beta$ -адреноблокатором) дозволило досягти часткової або повної нормалізації функції серця (яка визначалася як приріст ФВЛШ на 5 % і  $> 50$  % або повернення до вихідного рівня) у 82 % пацієнтів протягом  $(8 \pm 5)$  міс лікування [8].

Слід зазначити, що лікування кардіотоксичності, діагностованої в пізні терміни, не було ефективним у відновленні скоротливої функції ЛШ [8, 44].

На сьогодні доказова база щодо використання кардіопротекторної терапії є відносно невеликою, і немає однозначних рекомендацій щодо конкретних молекул  $\beta$ -адреноблокаторів або ІАПФ. Однак були проведені дослідження, які продемонстрували переваги окремих препаратів. Так, карведилол і небіволлол показали кращий кардіопротекторний ефект у пацієнтів, які отримували терапію антрациклінами, тоді як при використанні метопрололу не було виявлено суттєвої користі [20, 24, 25]. Дані ретроспективного клінічного випробування (КВ) показали, що хворі на РГЗ, які приймали  $\beta$ -адреноблокатори, мали меншу частоту трастузумаб-асоційованої кардіотоксичності. Таким чином, застосування  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих на РГЗ може запобігати виникненню систолічної та діастолічної дисфункції ЛШ і асоціюється зі зменшенням частоти СН [24, 45].

Найкраще вивченим і найчастіше застосовуваним у клінічних дослідженнях ІАПФ є еналаприл, який має також високий рівень доказів для лікування СН. У дослідженні ICOS-ONE було показано, що стратегія первинної профілактики з еналаприлом була однаково ефективною, як і при його призначенні при підвищенні рівня тропоніну під час лікування антрациклінами [5].

У дослідженні MANTICORE-101 порівнювали периндоприл з бісопрололом для профілактики дисфункції ЛШ у пацієнтів з HER2+ РГЗ, які отримували трастузумаб. Жоден із препаратів не запобігав ремоделюванню ЛШ (за показником збільшення його кінцеводіастолічного розміру –

первинна кінцева точка КВ, проте використання обох препаратів асоціювалося зі збереженням функції ЛШ [39].

Згідно з дослідженням PRADA, кандесартан, який порівнювали з метопрололом, та призначали хворим на РГЗ із ад'ювантною хімотерапією, з трастузумабом або без нього, запобігав швидкому зниженню ФВЛШ за даними МРТ, проте в наступному рандомізованому КВ кардіопротекторний ефект кандесартану не був підтверджений у подібних групах хворих [20].

Лікування пацієнтів із кардіотоксичною дисфункцією серця внаслідок дії антрациклінів є обов'язковим із призначенням ІАПФ та/або  $\beta$ -адреноблокаторів, та має бути розпочато якнайраніше із титруванням препаратів до максимально переносимих доз із урахуванням рівня артеріального тиску та частоти скорочень серця.

У пацієнтів зі встановленою кардіотоксичністю, особливо із симптомною СН, лікування повинно відповідати рекомендаціям ЄТК із СН і передбачати, крім  $\beta$ -адреноблокаторів та ІАПФ, використання антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів [41]. Необхідно зазначити, що спіронолактон підвищує рівень прогестерону і, можливо, естрогену, тому слід уникати його в пацієнтів з естроген/прогестерон-позитивним типом РГЗ, а препаратом вибору в цьому випадку є еплеренон.

У хворих на РГЗ за наявності переважання ознак затримки рідини, а також збільшення порожнини серця, починають лікування з ІАПФ у поєднанні з діуретиками, за наявності тахікардії – з  $\beta$ -адреноблокаторами. Часто вдаються до призначення комбінації ІАПФ і  $\beta$ -адреноблокаторів, оскільки згідно з дослідженнями, використання, наприклад, еналаприлу з карведилолом приводило до скорішого відновлення ФВЛШ [6].

Лікування кардіотоксичної дисфункції ЛШ повинно здійснюватися необмежено довго, під контролем клінічного стану і переносимості лікування.

## Профілактика кардіотоксичної дисфункції лівого шлуночка та серцевої недостатності

Профілактика дисфункції ЛШ і СН, спричиненої антрациклінами та іншими препаратами, є критично важливою для пацієнтів з РГЗ, особливо молодого віку з прогнозованим виживанням протягом десятиліть після лікування.

### Первинна профілактика

Первинна профілактика кардіотоксичності полягає в контролі серцево-судинних ФР та лікуванні коморбідної патології, а також у зменшенні



прямого кардіотоксичного впливу препаратів. На прикладі антрациклінів, тобто класу препаратів із найбільш вираженим кардіотоксичним ефектом, для мінімізації її розвитку рекомендовано: уникати перевищення кумулятивної дози, використовувати менш токсичні аналоги (епірубіцин) та ліпосомальні форми (доксорубіцин), збільшувати час внутрішньовенної інфузії та між циклами [3, 4, 12, 51].

### **Вторинна профілактика**

Вторинна профілактика спрямована на пацієнтів з РГЗ з високим ризиком, які мають доклінічні ознаки кардіотоксичності (підвищення рівня біомаркерів, зниження показників деформації тощо).

У дослідженні ICOS-ONE, в якому пацієнтам, котрі приймали лікування антрациклінами, призначався еналаприл і як превентивне лікування, і як терапія при виникненні ознак кардіотоксичності, продемонстровано позитивні результати щодо незначного зниження ФВЛШ протягом періоду лікування, а також щодо відновлення ФВЛШ після завершення ППТ [5].

### **Дексразоксан**

Згідно з рекомендаціями ASCO у хворих на РГЗ дексразоксан використовується обмежено та рекомендований як кардіопротектор лише у хворих з метастатичною формою, які вже отримали більше 300 мг/м<sup>2</sup> доксорубіцину, оскільки він може впливати на зниження ефективності протипухлинної дії антрациклінів [32]. В Україні дексразоксан не зареєстрований.

## **Інші вияви кардіотоксичності**

### **Ішемічна хвороба серця**

Основними групами препаратів, з якими асоційовано виникнення ІХС у хворих на РГЗ, є:

- антиметаболіти (5-флуороурацил, капецитабін), вивченими кардіотоксичними механізмами яких є пошкодження судин ендотелію, коронарний спазм і незалежна ендотеліальна вазоконстрикція;
- препарати, що містять платину (цисплатин, карбоплатин);
- інгібітори судинного ендотеліального фактора росту (бевацизумаб);
- таксани (паклітаксел, доцетаксел);
- циклофосфамід.

Швидке прогресування ІХС у пацієнтів із РГЗ може виникати внаслідок дії антрациклінів та алкілувальних сполук (циклофосфамід), а також 5-флуороурацилу. Крім того, в пацієнтів з метаста-

тичною формою РГЗ використання капецитабіну може провокувати розвиток стенокардії.

Необхідно враховувати, що у хворих на РГЗ тривалий прийом (5 років) антиестрогенних препаратів, наприклад інгібіторів ароматази (екземестан, анастрозол, летрозол), може сприяти підвищенню рівня холестерину крові, а також порушенню обміну глюкози, що своєю чергою прискорює процес атерогенезу. Тому в цій когорті пацієнтів необхідним є ретельний контроль рівнів холестерину та глюкози крові, а також призначення статинотерапії.

Хворим на РГЗ, яким призначено флуорпіримідину (5-флуороурацил, капецитабін), слід регулярно проводити контроль ЕКГ для виявлення ішемії міокарда, за наявності цього ускладнення – розглянути питання щодо припинення хіміотерапії [51].

Лікування виявів ІХС у хворих на РГЗ має проводитися згідно із загальноприйнятими рекомендаціями, у випадку коронарного вазоспазму перевага надається використанню блокаторів кальцієвих каналів та нітратів.

Променева терапія, яка в більшості хворих на РГЗ становить 40–50 Гр, особливо при опроміненні лівої половини грудної клітки, може індукувати розвиток ІХС навіть через 510 років [33].

ФР кардіотоксичності, асоційованої з ПТ, є загальна доза > 30 Гр, лівобічне розташування пухлини та опромінення зони серця, молодий вік, використання антрациклінів та трастузумабу, наявність серцево-судинних ФР (цукровий діабет, куріння, АГ тощо).

Ендотеліальна дисфункція є ще одним негативним наслідком ПТ, що прискорює розвиток атеросклерозу, внаслідок поєднання патологічних змін стінок судин та порушень ендотеліальної функції. ПТ може також пошкоджувати клапани серця та навколоклапанні структури, що призводить до потовщення стулок, обмеження їх руху та кальцинації [51]. Показано, що в пацієнтів, які отримували хіміотерапію в поєднанні з ПТ, ризик розвитку патології клапанних структур був удвічі більшим порівняно з ізольованою ПТ [14, 33].

ЕхоКГ є методом вибору для виявлення серцево-судинних ускладнень, індукованих ПТ. ЕхоКГ необхідно проводити до і після ПТ для діагностики і моніторингу структур та функції серця, із оцінюванням порожнин серця, ФВЛШ, діастолічної функції ЛШ, патології клапанів та хвороб перикарда [12, 29, 51].

Пізні серцево-судинні наслідки ПТ можуть бути оцінені за допомогою як ЕхоКГ та стрес-ЕхоКГ, так і МРТ. Мультиспіральна комп'ютерна

томографія може неінвазивно виявляти та кількісно оцінювати стенозування коронарних артерій.

Тривалий моніторинг та проведення тестів з дозованим фізичним навантаженням є необхідним у цій когорті хворих.

### Тромбози

Пацієнтки із гормонзалежним РГЗ окремої вікової групи довготривало отримують ад'ювантне лікування тамоксифеном. У датському реєстрі жінок, які приймали тамоксифен (16 289 жінок) при 5-річному спостереженні, частота виникнення тромбозу становила 1,2 % порівняно з 0,5 % у жінок, які не приймали тамоксифен (відносний ризик 3,5; 95 % довірчий інтервал 2,1–6,0). Незважаючи на збільшення відносного ризику, абсолютний ризик не є високим, щоб виправдати профілактичне призначення антикоагулянтів. У хворих на РГЗ антикоагулянтна терапія при гормонотерапії тамоксифеном показана тільки в разі наявності в анамнезі венозних тромбемболій і призначається протягом усього періоду лікування [26].

### Артеріальна гіпертензія

АГ є ФР кардіотоксичності на тлі лікування антрациклінами. Доведено, що наявність АГ в анамнезі посилює токсичну дію доксорубіцину в 1,8 разу та сприяє розвитку СН. Виявлено, що АГ є предиктором розвитку СН у жінок похилого віку з РГЗ, які отримували терапію антрациклінами [11, 48].

АГ може дестабілізуватися під час комбінованого лікування, а також виникнути *de novo*, при використанні окремих таргетних препаратів, наприклад інгібітора VEGF бевацизумабу. Відповідно підвищений артеріальний тиск є побічним явищем і потребує корекції [34].

Лікування АГ є важливим як до початку, так і на всіх етапах ППТ. Як препарати першої лінії для лікування АГ у хворих на рак використовують ІАПФ, блокатори рецепторів ангіотензину II і дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів. Призначення недигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (дилтіазем, верапаміл) слід уникати для запобігання виникненню небажаних взаємодій ліків. Тіазидні діуретики слід використовувати з обережністю внаслідок ризику можливої гіперкаліємії та подовження інтервалу QT.

### Порушення ритму серця

Екстрасистолія та фібриляція передсердь частіше виникають при використанні антрациклінів, флуороурацилу, циклофосфаміду, таксанів. За даними низки досліджень, пацієнтки з РГЗ мають підвищений ризик фібриляції передсердь, який

залежить від віку та терміну з моменту встановлення діагнозу. Пацієнти віком до 60 років мають подвоєний ризик виникнення фібриляції передсердь протягом перших 6 міс після встановлення діагнозу, і ризик зростає зі збільшенням часу від моменту встановлення діагнозу. Пацієнти віком понад 60 років мають удвічі більший ризик, порівняно з пацієнтами молодшого віку [13].

Підходи до лікування фібриляції/тріпотіння передсердь вимагають рішень стосовно відновлення ритму, профілактики тромбоемболічних ускладнень і запобігання виникненню інсульту із застосуванням антикоагулянтів [51].

### Перикардити

У хворих на РГЗ перикардити трапляються з невеликою частотою і виникають більше як наслідок СН під впливом кардіотоксичних препаратів, або у хворих із метастатичним процесом у плеврі з випотом рідини в плевральну порожнину. Ще одна причина перикардиту – ПТ. Зазвичай такі перикардити асимптомні, можуть виникати навіть через 5–10 років після лікування, у 10–20 % хворих трансформуються у хронічний або констриктивний перикардит [29, 33].

### Моніторинг хворих на рак грудної залози після закінчення лікування

Необхідність тривалого спостереження пацієнтів із РГЗ після ППТ набуває все більшої актуальності, оскільки злоякісні новоутворення все частіше розглядають як хронічні захворювання.

Тривале спостереження є необхідним у хворих на РГЗ, які отримували в складі хіміотерапії антрацикліни та трастузумаб, а також ПТ, оскільки серцево-судинні ускладнення можуть маніфестувати як протягом першого року лікування, так і через 5–10 років після завершення ППТ [4, 12, 14, 51]. Важливо зазначити, що, крім регулярного спостереження під час лікування, необхідне тривале спостереження за асимптомними пацієнтами, а саме клінічна оцінка та контроль серцево-судинних ФР, щорічний огляд та ЕКГ. Для пацієнтів з високим ризиком – ЕхоКГ через 5 років, далі кожні 5 років, а також проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням кожні 5–10 років, для пацієнтів з низьким ризиком – ЕхоКГ через 10 років. Після закінчення ППТ хворі на РГЗ мають спостерігатися лікарем первинної ланки з метою моніторингу виникнення виявів кардіотоксичності або рецидиву раку.

У хворих на РГЗ має використовуватися мультидисциплінарний командний підхід (Cardio-Oncology Team) – об'єднання зусиль спеціалістів, а саме кардіолога, онколога, хіміотерапевта, проме-

невого терапевта тощо для якісного ведення та лікування пацієнтів з метою проведення протиракової терапії в повному обсязі та поліпшення виживання [36].

У ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» на базі відділу клінічної фармакології було створено Експертний консультативно-діагностичний центр кардіоонкології, який надає високоспеціалізовану кардіологічну допомогу онкологічним хворим з різних регіонів України; проводиться тісна співпраця з Національним інститутом раку МОЗ України, а також з іншими профільними установами.

У 2016–2019 рр. до центру кардіоонкології було скеровано понад 400 пацієнтів. РГЗ був найчастішою локалізацією злоякісного новоутворення – 55 %. Основними причинами звернення хворих на РГЗ до центру кардіоонкології є дисфункція ЛШ та СН, АГ, порушення ритму серця [28]. Центр кардіоонкології проводить кардіомоніторинг пацієнтів під час ППТ та після її завершення. На основі мультидисциплінарного підходу разом з онкологами, хімотерапевтами проводиться корекція ППТ залежно від функції серця.

## Висновки

Розвиток кардіоонкології поєднав суміжні дисципліни і сприяє тісній співпраці онкологів та кардіологів.

Хворі на рак грудної залози є потенційно пацієнтами з високим ризиком виникнення кардіоток-

сичності, оскільки вони отримують комбіноване протипухлинне лікування (поліхіміотерапія, таргетна терапія, променева терапія). Тому такі хворі потребують ретельного кардіомоніторингу, особливо пацієнти з наявними серцево-судинними захворюваннями або численними факторами ризику.

Ключовими задачами, які має вирішити кардіолог у веденні хворих на рак грудної залози, є:

- стратифікація серцево-судинних факторів ризику та ризику розвитку кардіотоксичної дії протипухлинної терапії;

- корекція супутньої патології (серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, порушення ритму серця, цукровий діабет, дисліпідемія тощо) до початку проведення протипухлинної терапії;

- створення плану персоніфікованого моніторингу при проведенні та після закінчення протипухлинної терапії;

- профілактика та лікування серцево-судинних ускладнень протипухлинної терапії (дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатності, тромбозів, ішемічної хвороби серця тощо).

Спільне ведення хворих із онкопатологією, особливо при використанні препаратів з потенційною кардіотоксичною дією, дає позитивні результати. Пацієнти отримують комплексне протипухлинне лікування в повному обсязі, завдяки якому вони можуть повністю виліковуватися від раку, або збільшитися термін безрецидивного перебігу, або продовжитися тривалість та поліпшиться якість їх життя.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція і проєкт статті – С.К., Н.Д.; збір матеріалу – Н.Д., І.С., О.Л., О.Я., О.І.; написання статті, формулювання висновків – С.К., Н.Д.*

## Література

1. Бюлетень Національного Канцерреєстру України № 20.– Київ, 2019.– 130 с.
2. Кожухов С.М., Довганич Н.В., Смоланка І.І. та ін. Стандарти надання медичної допомоги хворим із серцево-судинними ускладненнями внаслідок дії протипухлинних препаратів та променевої терапії. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– 4-те вид., переробл. і доповн.– К.: Моріон, 2020.– С. 217–237.
3. Alexandre J., Cautela J., Ederhy S. et al. Cardiovascular Toxicity Related to Cancer Treatment: A Pragmatic Approach to the American and European CardioOncology Guidelines // J. Am. Heart Assoc.– 2020.– Vol. 9.– P. e018403. doi: 10.1161/JAHA.120.018403.
4. Armenian S.H., Lacchetti C., Barac A. et al. Prevention and monitoring of cardiac dysfunction in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline // J. Clin. Oncol.– 2017.– Vol. 35.– P. 893–911. doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400.
5. Cardinale D., Ciceri F., Latini R. et al. ICOSONE Study Investigators. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Societyone trial // Eur. J. Cancer.– 2018.– Vol. 94.– P. 126–137.
6. Cardinale D., Colombo A., Bacchiani G. et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy // Circulation.– 2015.– Vol. 131.– P. 1981–1988.
7. Cardinale D., Colombo A., Torrisi R. et al. Trastuzumab induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of Troponin I evaluation // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol. 28.– P. 3910–3916.

8. Cardinale D., Iacopo F., Cipolla C.M. Cardiotoxicity of Anthracyclines // *Front. Cardiovasc. Med.*– 2020.– Vol. 7.– P. 26. doi:10.3389/fcvm.2020.00026.
9. Cardinale D., Sandri M.T., Martinoni A. et al. Myocardial injury revealed by plasma troponin I in breast cancer treatment with high dose chemotherapy // *Ann. Oncol.*– 2002.– Vol. 13.– P. 710–715. doi: 10.1093/annonc/mdf170.
10. Cardoso F., Senkus E., Costa A. et al. Clinical Practice Guidelines Slideset Advanced Breast Cancer; 2018. <https://www.esmo.org/content/download/181639/3308758/file/ClinicalPracticeGuidelinesSlidesetAdvancedBreastCancer.pdf>. Accessed March 6, 2019.
11. Curigliano G., Cardinale D., Dent S. et al. Cardiotoxicity of anticancer treatments: epidemiology, detection, and management // *CA Cancer J. Clin.*– 2016.– Vol. 66.– P. 309–325. doi: 10.3322/caac.21341.
12. Curigliano G., Lenihan D., Fradley M. et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations // *Ann. Oncology.*– 2020.– Vol. 31 (Issue 2). <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.023>.
13. D'Souza M., Smedegaard L., Madelaire C. et al. Incidence of atrial fibrillation in conjunction with breast cancer // *Heart Rhythm.*– 2019.– Vol. 16 (3).– P. 343–348.
14. Darby S.C., Ewertz M., McGale P. et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer // *New Engl. J. Med.*– 2013.– Vol. 368.– P. 987–998.
15. Debiasi M. et al. Efficacy of antiHER2 agents in combination with adjuvant or neoadjuvant chemotherapy for early and locally advanced HER2-positive breast cancer patients: a network metaanalysis // *Front. Oncol.*– 2018.– Vol. 8.– P. 156. doi: 10.3389/fonc.2018.00156.
16. Ewer M.S., Ewer S.M. Cardiotoxicity of anticancer treatments // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2015.– Vol. 12.– P. 620–625.
17. Ezaz G., Long J.B., Gross C.P., Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer // *J. Am. Heart Assoc.*– 2014.– Vol. 3 (1).– P. e000472. doi: 10.1161/JAHA.113.000472.
18. Finn R.S., Aleshin A., Slamon D.J. Targeting the cyclindependent kinases (CDK) 4/6 in estrogen receptorpositive breast cancers // *Breast Cancer. Res.*– 2016.– Vol. 18 (1).– P. 17.
19. Guenancia C., Lefebvre A., Cardinale D. et al. Obesity as a risk factor for anthracyclines and trastuzumab cardiotoxicity in breast cancer: a systematic review and metaanalysis // *J. Clin. Oncol.*– 2016.– Vol. 34 (26).– P. 3157–3165. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4846.
20. Gulati G., Heck S.L., Ree A.H. et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 1671–1680.
21. Hamo C.E., Bloom M.W., Cardinale D. et al. Cancer therapyrelated cardiac dysfunction and heart failure: Part 2: prevention, treatment, guidelines, and future directions // *Circ. Heart Fail.*– 2016.– Vol. 9.– P. e002843.
22. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P. et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardiooncology // *Mayo Clin. Proc.*– 2014.– Vol. 89.– P. 1287–1306.
23. Jacot W. et al. Efficacy and safety of trastuzumab emtansine (TDM1) in patients with HER2positive breast cancer with brain metastases // *Breast Cancer. Res. Treat.*– 2016.– Vol. 157.– P. 307–318. doi: 10.1007/s1054901638286.
24. Kalay N., Basar E., Ozdogru I. et al. Protective effects of carvedilol against anthracyclineinduced cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2006.– Vol. 48.– P. 2258–2262. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.052.
25. Kaya M.G., Ozkan M., Gunebakmaz O. et al. Protective effects of nebivolol against anthracyclineinduced cardiomyopathy: a randomized control study // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 167 (5).– P. 2306–2310. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.06.023.
26. Key N.S., Khorana A.A., Kuderer N.M. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Update // *J. Clin. Oncol.*– 2019.– JCO1901461.
27. Khouri M.G., Douglas P.S., Mackey J.R. et al. Cancer therapy induced cardiac toxicity in early breast cancer: addressing the unresolved issues // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126.– P. 2749–2763. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.100560.
28. Kozhukhov S., Dovganych N., Smolanka I., Lyhyrda O. Cardiooncology in Ukraine: experience at Strazhesko Institute of Cardiology // *Onco Review.*– 2018.– Vol. 8, N 3.– P. A65–A69.
29. Lancellotti P., Nkomo V.T., Badano L.P. et al. Expert Consensus for MultiModality Imaging Evaluation of Cardiovascular Complications of Radiotherapy in Adults: A Report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2013.– Vol. 14 (8).– P. 721–740. doi: 10.1093/ehjci/jet123.
30. López Sendón J., Álvarez Ortega C., Zamora Auñón P. et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapyinduced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41.– P. 1720–1729.
31. Lyon A.R., Dent S., Stanway S. et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the CardioOncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International CardioOncology Society // *Eur. J. Heart Failure.*– 2020. doi: 10.1002/ehf.1920.
32. Macedo A.V.S., Lyon A.R., Nascimento B.R. et al. Efficacy of dexrazoxane in preventing anthracycline cardiotoxicity in breast cancer // *J. Am. Coll. Cardiol. CardioOnc.*– 2019.– Vol. 1.– P. 68–79. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.003.
33. Paiva P.F., Soares A.A., Pinheiro G.S. et al. Heart valve injury induced by mediastinum radiotherapy in cancer treatment // *J. Pharmacy Pharmacology.*– 2018.– Vol. 6.– P. 578–586. doi: 10.17265/23282150/2018.06.004.
34. Pandey A.K., Singhi E.K., Arroyo J.P. et al. Mechanisms of VEGF (vascular endothelial growth factor) inhibitorassociated hypertension and vascular disease // *Hypertension.*– 2018.– Vol. 71.– P. e1–e8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10271.
35. Pareek N., Cevallos J., Moliner P. et al. Activity and outcomes of a cardiooncology service in the United Kingdom – a five-year experience // *Eur. J. Heart Fail.*– 2018.– Vol. 20.– P. 1721–1731. doi: 10.1002/ehf.1292.
36. Parent S., Pituskin E., Paterson D.I. The cardiooncology pro-

- gram: a multidisciplinary approach to the care of cancer patients with cardiovascular disease // *Can. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 32.– P. 847–851. doi: 10.1016/j.cjca.2016.04.014.
37. Perez E.A., Barrios C., Eiermann W. et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2 positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE Study // *J. Clin. Oncol.*– 2017.– Vol. 35.– P. 141–148. doi: 10.1200/JCO.2016.67.4887.
  38. Perez E.A., Suman V.J., Davidson N.E. et al. Cardiac safety analysis of doxorubicin and cyclophosphamide in the North Central Cancer Treatment Group Adjuvant Breast Cancer Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2008.– Vol. 26.– P. 1231–1238.
  39. Pituskin E., Mackey J.R., Koshman S. et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in CardioOncology Research (MANTICORE 101Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab Associated Cardiotoxicity // *J. Clin. Oncol.*– 2017.– Vol. 35 (8).– P. 870–877. doi: 10.1200/JCO.2016.68.7830.
  40. Plana J.C., Galderisi M., Barac A. et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 15.– P. 1063–1093.
  41. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (27).– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
  42. Rafiyath S.M., Rasul M., Lee B. et al. Comparison of safety and toxicity of liposomal doxorubicin vs. conventional anthracyclines: a meta-analysis // *Exp. Hematol. Oncol.*– 2012.– Vol. 1.– P. 10.
  43. Rochette L., Guenancia C., Gudjoncik A. et al. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms // *Trends. Pharmacol. Sci.*– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 326–348. doi: 10.1016/j.tips.2015.03.005.
  44. Sawyer D.B., Peng X., Chen B. et al. Mechanisms of anthracycline cardiac injury: can we identify strategies for cardio-protection? // *Prog. Cardiovasc. Dis.*– 2010.– Vol. 53.– P. 105–113.
  45. Seicean S., Seicean A., Alan N. et al. Cardioprotective effect of  $\beta$ -adrenoceptor blockade in patients with breast cancer undergoing chemotherapy: follow-up study of heart failure // *Circ. Heart Fail.*– 2013.– Vol. 6 (3).– P. 420–426. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.000055.
  46. Shao N., Wang S., Yao C. et al. Sequential versus concurrent anthracyclines and taxanes as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of phase III randomized control trials. // *Breast.*– 2012.– Vol. 21.– P. 389–393.
  47. Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J. et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. // *BMC Cancer.*– 2010.– Vol. 10.– P. 337–338.
  48. Swain S.M., Whaley F.S., Ewer M.S. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials // *Cancer.*– 2003.– Vol. 97.– P. 2869–2879.
  49. Thavendiranathan P., Poulin F., Lim K.D. et al. Use of Myocardial Strain Imaging by Echocardiography for the Early Detection of Cardiotoxicity in Patients During and After Cancer Chemotherapy A Systematic Review // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2014.– Vol. 63.– P. 2751–2768.
  50. Wang D.Y., Okoye G.D., Neilan T.G. et al. Cardiovascular toxicities associated with cancer immunotherapies // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2017.– Vol. 19.– P. 21. doi: 10.1007/s1188601708350.
  51. Zamorano J.L., Lancellotti P., Rodriguez Muñoz D. et al.; ESC Scientific Document Group. 2016 ESC position paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for Cancer Treatments and Cardiovascular Toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37.– P. 2768–2801. doi: 10.1093/eurheartj/ehw211.

### **Кардиоваскулярная токсичность у больных раком грудной железы: диагностика, лечение, профилактика**

**С.Н. Кожухов<sup>1</sup>, Н.В. Довганич<sup>1</sup>, И.И. Смоланка<sup>2</sup>, О.Ф. Лигирда<sup>2</sup>, Е.А. Ярынкина<sup>1</sup>, О.М. Иванкова<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Национальный научный центр “Институт кардиологии имени акад. Н.Д. Стражеско” НАМН Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальный институт рака МЗ Украины, Киев

За последние десятилетия выживаемость больных раком грудной железы (РГЖ) значительно улучшилась благодаря прогрессу медикаментозного лечения и усовершенствованию радиационных технологий. Классическая химиотерапия, которая базируется преимущественно на антрациклинах, а также таргетная терапия и иммунотерапия повысили шансы на выживание у пациентов с РГЖ. Однако как известные противоопухолевые средства, так и некоторые новые молекулы могут вызывать сердечно-сосудистые побочные эффекты, которые потенциально ухудшают прогноз. Механизмы кардиоваскулярных осложнений сильно варьируют в зависимости от вида лекарственного препарата и могут сопровождаться временной дисфункцией кардиомиоцитов или индуцировать необратимое повреждение миокарда. Больные РГЖ являются потенциально пациентами высокого риска кардиотоксичности, поскольку они получают комбинированное противоопухолевое лечение, поэтому требуют тщательного кардиомониторинга, особенно с имеющимися сердечно-сосудистыми

заболеваниями или многочисленными факторами риска. С практической точки зрения это возможно вследствие тесного сотрудничества кардиологов и онкологов. Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений до начала противоопухолевого лечения, индивидуализированный подбор терапии, мониторинг функции сердца для раннего выявления осложнений, а также своевременное применение кардиопротекторной терапии, как с целью профилактики, так и лечения осложнений, будут способствовать улучшению выживания и качества жизни у больных РГЖ.

**Ключевые слова:** рак грудной железы, кардиоваскулярная токсичность, кардиомониторинг.

### **Cardiovascular toxicity in breast cancer patient: diagnosis, treatment, prevention**

**S.M. Kozhukhov<sup>1</sup>, N.V. Dovganych<sup>1</sup>, I.I. Smolanka<sup>2</sup>, O.F. Lyhyrda<sup>2</sup>, O.Ya. Yarynkina<sup>1</sup>, O.M. Ivankova<sup>2</sup>**

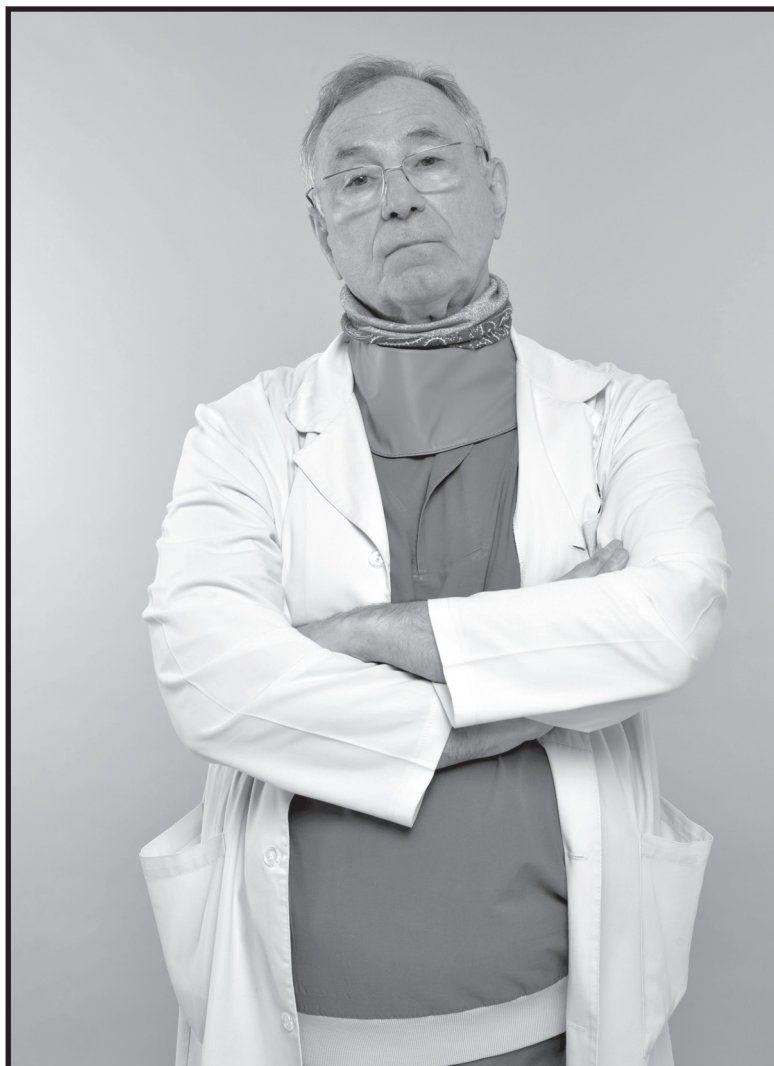
<sup>1</sup> National Scientific Center «M.D. Strazhesko Institute of Cardiology» of NAMS of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> National Cancer Institute of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Over the past decades, the survival of breast cancer patients has significantly improved with advances in drug treatment and radiation therapy. Classical chemotherapy based primarily on anthracyclines, as well as targeted therapy and immunotherapy, have increased survival in breast cancer patients. However, both conventional chemotherapeutic agents and some new molecules can cause cardiovascular side effects that potentially worsen prognosis. The mechanisms of cardiovascular complications vary greatly depending on the drug type, and may manifest by temporary cardiomyocyte dysfunction or induce irreversible myocardial damage. Breast cancer patients are at high risk of cardiotoxicity because they receive combined cancer treatment and therefore require careful monitoring of heart function, especially with pre-existing cardiovascular diseases or multiple risk factors. Practically, it is possible due to close cooperation between cardiologists and oncologists, resulting in risk stratification of cardiovascular complications before antitumor treatment, individualized therapy, monitoring for early detection of complications, as well as timely use of cardioprotective therapy, both for prevention and treatment of complications that will improve survival and quality of life in breast cancer patients.

**Key words:** breast cancer, cardiovascular toxicity, cardiomonitoring.

## Пам'яті Юрія Миколайовича Соколова (1944–2021)



26 січня 2021 року на 77-му році пішов із життя заслужений лікар України, почесний член Європейської асоціації кардіологів, завідувач відділу інтервенційної кардіології та рентгенохірургії ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор Юрій Миколайович Соколов.

Юрій Миколайович народився 14 серпня 1944 року в м. П'ятихатки Дніпропетровської області. У 1965–1970 роках навчався в Іркутському державному медичному інституті. З 1970 до 1972 року працював лікарем-хірургом ординатором в Іркутській обласній лікарні. У 1972 році вступив до аспірантури при кафедрі госпітальної

хірургії Іркутського державного медичного інституту і в 1975 році успішно захистив кандидатську дисертацію. У 1977 році молодий талановитий лікар був запрошений до Київського НДІ клінічної та експериментальної хірургії на посаду керівника відділу, де у 1982 році успішно захистив докторську дисертацію. У 1991 році Юрій Миколайович очолив щойно створений відділ інтервенційної кардіології в НДІ кардіології імені акад. М.Д. Стражеска.

Уся наукова та практична діяльність професора Юрія Миколайовича Соколова була присвячена одній із найактуальніших та найскладніших проблем кардіології – ішемічній хворобі серця. Першим успішним кроком у цьому напрямку став

ефективний внутрішньокоронарний тромболізіс у пацієнта з тромбозом коронарної артерії, який Юрій Миколайович власноруч провів у 1991 році. Від цього моменту почалося формування нової служби з механічної реперфузійної терапії в пацієнтів із гострим коронарним синдромом. На сьогодні за ініціативи та наполегливості Юрія Миколайовича подібні відділення для проведення реваскуляризації міокарда при гострому коронарному синдромі відкриті в багатьох містах України.

У 2011 році була створена Всеукраїнська громадська організація «Асоціація інтервенційних кардіологів України», головою правління якої незмінно був професор Ю.М. Соколов.

Юрій Миколайович разом із колегами був удостоєний Державної премії в галузі науки і техніки України за науково-практичну роботу «Попередження кардіоцеребральних ускладнень та раптової смерті». У 2010 році був нагороджений орденом «За заслуги» III ступеня.

За період понад 20 років Юрій Миколайович Соколов сформував науковий напрямок та школу інвазивних кардіологів в Україні. Він – автор численних наукових праць та монографій, був членом редколегії багатьох вітчизняних фахових видань, зокрема і членом редакцій-

ної колегії «Українського кардіологічного журналу».

Особливими рисами Юрія Миколайовича були внутрішня самодисципліна, вимогливість до себе та інших, які водночас поєднувалися з людською мудрістю, зваженим і об'єктивним ставленням до оточення.

До останніх днів Юрій Миколайович продовжував очолювати відділ інтервенційної кардіології та рентгенохірургії ДУ «ННЦ “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», щедро ділився з колегами своїми знаннями і життєвим досвідом.

Плідна, самовіддана праця, великий внесок у розвиток медичної науки, доброта та щирість Юрія Миколайовича завжди викликали вдячність і повагу людей, які його знали. Пам'ять про Юрія Миколайовича Соколова назавжди залишиться як приклад постійного служіння своєму обов'язку.

*Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України, редакційна колегія «Українського кардіологічного журналу» глибоко сумують з приводу смерті Юрія Миколайовича Соколова і висловлюють щире співчуття його рідним та близьким.*



## До відома авторів

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

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

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

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

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

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

6. У кінці статті слід представити інформацію щодо **конфлікту інтересів** (напр., «Автор повідо-

мляє про отримання гранту від компанії N на проведення дослідження», або «Дослідження здійснено за підтримки...», або «Конфлікту інтересів немає») та **участі кожного автора** в написанні статті – огляд літератури, збір матеріалу, написання проекту статті, редагування тексту тощо.

7. Стаття має бути набрана у програмі Microsoft Word гарнітурою Times New Roman, 14 пунктів, без табуляторів і переносів. Інтервал між рядками – півтора, поля з усіх боків по 2 см. До діаграм, зроблених за допомогою програм Microsoft Excel або Microsoft Graph, слід додавати таблиці даних.

8. Оригінальні статті повинні мати такі розділи: вступ; мета; матеріал і методи дослідження; результати та їх обговорення; висновки. Огляди, лекції, спостереження з практики можуть оформлюватися інакше. Виклад статті має бути чітким, зрозумілим, стислим.

9. Усі рисунки та фотографії мають бути чіткими й контрастними і додаватися в електронному вигляді у форматі *.tif* або *.jpg*. У підписах до мікрофотографій необхідно вказувати ступінь збільшення і метод фарбування. Таблиці повинні бути компактними, мати назву. Заголовки окремих граф повинні відповідати їх змісту. На всі рисунки й таблиці в тексті потрібно робити посилання.

10. До статті обов'язково потрібно надати резюме трьома мовами (українською, англійською, російською), яке має містити назву статті, прізвища та ініціали авторів, назву установи, ключові слова, мету, інформацію про матеріал і методи дослідження, основні результати і висновки. Резюме до оригінальних досліджень має бути структурованим. Обсяг резюме – 1800–3000 знаків з пробілами.

11. Список літератури (в оригінальних статтях – не більше 25 джерел, в оглядах літератури – не більше 40 джерел) слід складати виключно **в алфавітному порядку**: спочатку праці українською та російською мовою, потім іноземною (останні друкуються в оригінальній транскрипції). Якщо в наведеному джерелі літератури – п'ять і більше авторів, необхідно вказати трьох авторів і «та ін.». Після назви статті потрібно вказати назву журналу або збірника, рік, том, номер, сторінки (від і до), а після назви монографії – місто, видавництво, рік видання, загальну кількість сторінок.

**Якщо стаття має цифровий ідентифікатор DOI, його обов'язково слід зазначити наприкінці опису джерела.** На всі джерела літератури обов'язково потрібно робити цифрові посилання в тексті у квадратних дужках.

**12. Увага! Окремим блоком необхідно подавати список літератури латиницею (References), який дублюватиме перелік джерел в основному списку, але оформлюватиметься відповідно до вимог міжнародних баз даних.** Якщо в наведеному джерелі кількість авторів – п'ять і більше, то в списку References необхідно зазначити **прізвища всіх авторів без винятку**. Структура бібліографічного посилання для всіх джерел, які в основному списку подаються кирилицею, має виглядати так: всі автори (транслітерація), назва англійською (брати з англійського резюме), назва видання курсивом (транслітерація і англійський переклад), вихідні дані з позначеннями англійською мовою, вказівка на мову статті в дужках – (in Ukr.) або (in Russ.). Джерела, які в основному списку подають-

ся латиницею, повторюються в списку References, але розділові знаки ставляться згідно із зарубіжними бібліографічними стандартами.

13. Скорочення окремих слів, термінів (крім загальноприйнятих скорочень назв одиниць вимірювання, фізичних, хімічних і математичних величин) не допускається.

14. У статтях потрібно використовувати систему СІ і міжнародні назви фармакологічних препаратів. Комерційні назви препаратів можна вказувати лише у розділі «Матеріал і методи».

15. Журнал не публікує статей рекламного характеру та тих, які вже надруковані в інших виданнях.

16. Редакція залишає за собою право скорочувати і виправляти надіслані статті, а також публікувати їх у вигляді коротких повідомлень і анотацій.

17. Статтю потрібно надсилати в електронному вигляді – на адресу видавництва: 4w@4w.com.ua

### Зразки оформлення літературних джерел у списку використаної літератури<sup>1</sup>

Для статей кирилицею:

#### **Список 1 – Література** (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Назарчук О.А., Палій В.Г., Гончар О.О. та ін. Мікробіологічна оцінка ефективності сучасних антисептиків, антимікробних матеріалів // Клініч. фармація.– 2014.– Т. 18, № 4.– С. 8–11.

#### **Список 2 – References** (згідно зі стандартом СВЕ)

Nazarchuk OA, Paliy VG, Gonchar OO, Oliynyk DP, Nazarchuk GG, Paliy IG. The microbiological analysis of the effectiveness of modern antiseptics and antimicrobial materials. *Klinichna pharmatsiia [Clinical pharmacy]*. 2014;18(4):8–11(in Ukr.).

Для статей латиницею:

#### **Список 1 – Література** (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Thibault H., Piot C., Staat P. et al. Long-term benefit of postconditioning // *Circulation*.– 2008.– Vol. 117 (8).– P. 1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

#### **Список 2 – References** (згідно зі стандартом СВЕ)

Thibault H, Piot C, Staat P, Bontemps L, Sportouch C, Rioufol G, Cung TT, Bonnefoy E, Angoulvant D, Aupetit JF, Finet G, André-Fouët X, Macia JC, Raczka F, Rossi R, Itti R, Kirkorian G, Derumeaux G, Ovize M. Long-term benefit of postconditioning. *Circulation*. 2008;117(8):1037–1044. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.729780.

Для монографій кирилицею:

#### **Список 1 – Література** (згідно з ДСТУ ГОСТ 7.1:2006)

Дзяк Г.В., Жарінов О.Й. Фібриляція передсердь.– Київ: Четверта хвиля, 2011.– 192 с.

#### **Список 2 – References** (згідно зі стандартом СВЕ)

Dziak GV, Zharinov OI. Atrial fibrillation. Kyiv: Chetverta hvylya, 2011. 192 p. (in Ukr.).

<sup>1</sup> Список літератури має подаватися у двох примірниках: перший – згідно з вимогами ДСТУ ГОСТ 7.1:2006, другий – згідно зі стандартом СВЕ. Списки літератури латиницею публікуються на сайті журналу (www.ucardioj.com.ua).