

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

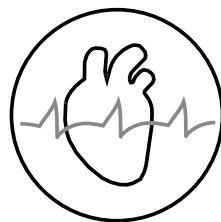
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том
28

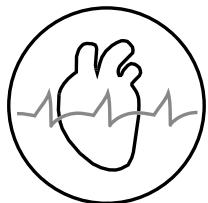
Номер
2

2021



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)

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 30.04.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 4

Передплатний індекс 74520

Зміст

Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

Ювілеї / Jubilees

Дмитро Деонисович Зербіно
(до 95-річчя від дня народження)

7 Dmytro Deonysovych Zerbino
(to the 95th anniversary)

Тетяна Володимирівна Талаєва
(до 60-річчя від дня народження)

9 Tetiana Volodymyrivna Talaieva
(to the 60th anniversary)

Оригінальні дослідження / Original research

Атеросклероз, ішемічна хвороба серця / Atherosclerosis, ischemic heart disease

Прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, протягом трьох років спостереження

**В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська,
Н.М. Терещенко, Л.М. Бабій,
О.В. Волошина, О.П. Погурельська**

11 Progression of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries in patients after myocardial infarction at 3-year follow-up

**V.O. Shumakov, I.E. Malynovska,
N.M. Tereshchenko, L.M. Babiy,
O.V. Voloshyna, O.P. Pogurelska**

Імунне запалення, клітинний і гуморальний імунітет у хворих з раннім розвитком ішемічної хвороби серця

О.М. Ломаковський

22 Immune inflammation, cellular and humoral immunity in patients with early development of coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

Аритмії серця / Cardiac arrhythmias

Ефективність кардіоверсії в пацієнтів з поєднанням фібриляції і тріпотіння передсердь

**Ю.В. Зінченко, Т.В. Міхалева,
О.Я. Ільчишина**

33 Effectiveness of restoration of sinus rhythm in patients with combined atrial fibrillation and atrial flutter

**Yu.V. Zinchenko, T.V. Mikhalieva,
O.Ya. Ilchyshyna**

Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Виявлення вторинних дисліпідемій у осіб з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією в українській популяції

О.І. Мітченко, Т.В. Колесник, В.Ю. Романов, К.О. Тімохова, Н.М. Чулаєвська, Г.А. Косова, А.В. Надюк

42 Detection of secondary dyslipidemia among people with «possible» familial hypercholesterolemia in Ukrainian population

O.I. Mitchenko, T.V. Kolesnik, V.Yu. Romanov, K.O. Timokhova, N.M. Chulaievskaya, G.A. Kosova, A.V. Nadyuk

Тромбози та емболії / Thrombosis and embolism

Рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ураження правого шлуночка у хворих з тромбоемболією легеневої артерії

В.Й. Целуйко, Л.М. Яковлева, С.М. Сухова, О.В. Радченко, Т.В. Пильова, А.С. Внукова, К.Ю. Кіношенко, М.І. Каравайцева

50 NT-proBNP level and lesion of the right ventricle in patients with pulmonary embolism

V.Y. Tseluyko, L.M. Yakovleva, S.M. Sukhova, O.V. Radchenko, T.V. Pylova, A.S. Vnukova, K.Yu. Kinoshenko, M.I. Karavaitseva

Огляди / Reviews

Ефективність серцевої ресинхронізувальної терапії у хворого з кардіомегалією: огляд літератури і клінічний випадок

О.Г. Несукай, Р.М. Кириченко, Т.М. Корнієнко, С.В. Чернюк, Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш, С.В. Лизогуб

58 Efficacy of cardiac resynchronization therapy in a patient with cardiomegaly: a review of the literature and a clinical case

E.G. Nesukay, R.M. Kirichenko, T.M. Kornienko, S.V. Cherniuk, E.Yu. Titov, J.J. Giresch, S.V. Lisohub

«Гіпертензія білого халата»: сучасний стан проблеми

К.Г. Уварова

71 White coat hypertension: current state of the issue

K.H. Uvarova

Інформація / Information

До відома авторів

79 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).

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

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

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

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

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

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

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

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



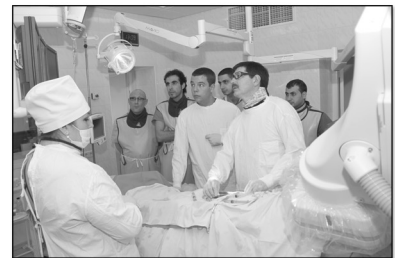
Директор – Коваленко В.М.,
академік НАМН України, д.м.н.,
професор, віце-президент НАМН

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

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

Центр є ініціатором імплементації інноваційних технологій діагностики та лікування.

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



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

Дмитро Деонисович Зербіно

(до 95-річчя від дня народження)



10березня виповнилося 95 років відомому українському вченому, патологу, академіку Національної академії медичних наук України, члену-кореспонденту НАН України, члену Міжнародної академії патології (США), академіку Академії екологічних наук України, заслуженому діячеві науки і техніки України, лауреату Державної премії України в галузі науки і техніки, доктору медичних наук, професору Дмитру Деонисовичу Зербіно.

Дмитро Деонисович народився 1926 р. у Луганську. У 1950 р. закінчив Чернівецький медичний інститут і пройшов шлях від старшого лаборанта до професора кафедри. У 1966 р. Д.Д. Зербіно було обрано завідувачем кафедри патологічної анатомії одного з найстаріших навчальних закладів в Україні – Львівського медичного інституту, який нині має назву Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (ЛНМУ). З 1896 р., від часу заснування, керівниками цієї кафедри були

відомі патологи – професори А. Обжут (1896–1910), З. Дмоховський (1910–1919), В. Новицький (1920–1941), а після війни, з 1945 р. – доктори медичних наук, професори М.В. Войно-Ясенецький (1945–1952) та Є.Г. Пальчевський (1952–1966). Очоливши кафедру, Дмитро Деонисович не зрадив традиціям і продовжив славний шлях своїх попередників. Завдяки його невтомній праці, організаторському таланту, вмінню побачити нове і перспективне в науці помітно активізувалися всі напрями діяльності кафедри і насамперед наукові дослідження. Д.Д. Зербіно завідував кафедрою майже 35 років (з 1966 до 2000 р.), потім очолював Інститут клінічної патології ЛНМУ (2000–2013), а з 2013 р. є директором Музею хвороб людини при Університеті, який має статус об'єкта національного надбання. У 1991 р. його було обрано членом-кореспондентом Національної академії наук України, у 2002-му – академіком Національної академії медичних наук України.

У дослідницькій роботі професора Д.Д. Зербіно превалюють проблеми клінічної патології судинної системи. Домінують чотири напрямки: дослідження патології лімфатичної системи; проблема васкулітів і ангіопатій; вивчення синдрому внутрішньосудинного зсідання крові; екологічна патологія.

Дмитро Деонисович – творець нового розділу патологічної анатомії – патоморфології лімфатичної системи. Він уперше обґрунтував теорію недостатності лімфатичної системи на підставі патоморфологічних змін; сформував принципово нові уявлення щодо шляхів і механізмів лімфогенного та гематогенного метастазування раку, відкрив нові феномени і явища в патології лімфатичної системи (старечі зміни й варикоз судин, лімфове-нозні шунти, резорбція лімфокапілярами пошкоджених ультраструктурних елементів кісток).

Багато уваги Дмитро Деонисович присвятив такій мало розробленій проблемі, як патологія судин неатеросклеротичного генезу (васкуліти й ангіопатії). У результаті висунуто концепцію про етіологічну роль ксенобіотиків у розвитку уражень судин. Підґрунтям для неї стали нові важливі факти, розкриті Д.Д. Зербіно: роль професії і професійного маршруту в розвитку системного артеріїту, облітераційного ендартеріїту, неспецифічного аортоартеріїту.

Екологічна патологія людини – надзвичайно важливий напрямок сучасних досліджень.

Вивчаючи ураження судин, Д.Д. Зербіно та його учні встановили етіологію низки васкулітів, у генезі яких мають важливе значення ксенобіотики (особливо важкі метали). Гіпотезу про роль ксенобіотиків в етіології та патогенезі ішемічної хвороби серця вперше оприлюднено на IV Конгресі кардіологів України у 1993 р.

Дмитро Деонисович не тільки сам завзято працює, а й надихає інших. Навколо нього згуртувалися такі ж ентузіасти в науці. Так сформувалася нині визнана наукова школа Д.Д. Зербіно. Під його керівництвом виконано 79 дисертацій, із них 20 докторських. Він автор 633 наукових статей. Свої дослідження Д.Д. Зербіно зосереджує не лише на суто професійних проблемах. Він зокрема розглядає роль науки в житті суспільства, феномен наукової школи та роль лідера в її створенні. Точка зору Дмитра Деонисовича на різні аспекти медичної науки надзвичайно авторитетна, а його публікації завжди привертають увагу медичної спільноти.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», численні учні та колеги щиро вітають шановного Дмитра Деонисовича з поважним ювілеєм, зичать міцного здоров'я, наснаги, бадьорості, подальших успішних планів і радості від життя.

Тетяна Володимирівна Талаєва

(до 60-річчя від дня народження)



У березні 2021 року відзначила ювілейну дату доктор медичних наук, професор, відомий учений у галузі фундаментальної кардіології, завідувач відділу клінічної фізіології та генетики ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», професор кафедри фармакології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Тетяна Володимирівна Талаєва.

Тетяна Володимирівна у 1984 році з відзнакою закінчила Вінницький медичний інститут імені М.І. Пирогова і з серпня 1984 року почала працювати лікарем-кардіологом у відділі аритмій Українського науково-дослідного інституту кардіології імені М.Д. Стражеска МОЗ України (нині – ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України»). У 1985 році перейшла до відділу патофізіології, де пододала шлях від молодшого

наукового співробітника до завідувача відділу. У 1989 р. захистила дисертацію на звання кандидата медичних наук за темою «Характер та механізми змін реактивності судинної стінки в умовах експериментального атеросклерозу». Протягом наступних 10 років Т.В. Талаєва провела велику кількість наукових клініко-експериментальних досліджень. Їх результати лягли в основу докторської дисертації «Модифіковані ліпопротеїни: механізми утворення та роль в атерогенезі», захищеної у 1999 р. З 2003 р. очолювала відділ патофізіології ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. У 2007 р. Т.В. Талаєвій присвоєне вчене звання професора зі спеціальності «кардіологія».

Під керівництвом Тетяни Володимирівни захищено 6 кандидатських дисертацій та 1 докторська дисертація. Т.В. Талаєва є членом вченої ради ННЦ «Інститут кардіології імені акад.

М.Д. Стражеска», спеціалізованої вченої ради Д 26.616.01, апробаційної ради Інституту фізіології НАН України.

З 2013 р. Тетяна Володимирівна Талаєва обіймала посаду заступника генерального директора, а з квітня 2015-го до серпня 2016-го – генерального директора ДП «Державний експертний центр» МОЗ України, заступника голови Форумного комітету МОЗ України.

Тетяна Володимирівна має понад 200 наукових публікацій, з них 5 монографій, розділи в Настанові з кардіології та Настанові з артеріальної гіпертензії, 2 посібники з етичних питань проведення клінічних досліджень лікарських засобів в Україні, 2 довідники з клінічних досліджень.

Основна увага в науково-дослідній роботі Тетяни Володимирівни зосереджена на вивченні патогенезу атеросклерозу, значущості та взаємозв'язку між його ліпідним та неліпідним компонентами. Серед найбільш пріоритетних питань – роль системного запалення, оксидативного стресу, перекисного окиснення ліпідів у модифікації ліпопротеїнів крові, підвищенні її атерогенного потенціалу, визначення взаємозв'язку між обміном ліпідів, ліпопротеїнів і глюкози. Головна увага в цій проблемі приділяється визначенню характеру взаємозв'язку між окремими компонентами метаболічного синдрому, а

також ролі запалення як фактора, що ініціює порушення метаболізму ліпідів та вуглеводів, становлення дисліпідемії та інсулінорезистентності. У відділі проводилися дослідження в межах Державної програми «Цукровий діабет». За результатами цієї роботи, які лягли в основу монографії, у 2005 р. Т.В. Талаєвій у складі групи авторів Президією НАН України присуджена премія імені М.Д. Стражеска. Нагороджена почесними грамотами НАН, МОЗ, НАМН України.

Останніми роками відділ під керівництвом Тетяни Володимирівни займається вивченням найбільш ранніх маркерів судинного атеросклеротичного ураження, дослідженням ролі певних клітинних субпопуляцій (клітин-попередників ендотеліоцитів, окремих субпопуляцій лімфоцитів та моноцитів) у патогенетичних механізмах розвитку гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця, аритмій серця, гіпертонічної хвороби, пошуком нових інформативних молекулярно-генетичних маркерів серцево-судинної патології.

Всеукраїнська асоціація кардіологів України, колектив ДУ «ННЦ «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска» НАМН України, редакційна колегія журналу «Український кардіологічний журнал», учні та колеги щиро вітають шановну Тетяну Володимирівну з ювілеєм, бажають міцного здоров'я, наснаги, реалізації всіх планів і сподівань.

Прогресування атеросклеротичного ураження коронарних артерій у хворих, що перенесли інфаркт міокарда, протягом трьох років спостереження

В.О. Шумаков, І.Е. Малиновська, Н.М. Терещенко, Л.М. Бабій,
О.В. Волошина, О.П. Погурельська

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

Мета роботи – вивчити і проаналізувати клініко-функціональні особливості та показники ліпідного обміну в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда (ІМ), залежно від прогресування атеросклерозу за даними повторної коронароангіографії (КАГ) при трирічному спостереженні.

Матеріали і методи. У дослідження проспективно залучено 91 пацієнта з первинним ІМ із зубцем Q, 47 з яких пройшли повну програму кардіореабілітації з фізичними тренуваннями, інші – комплекси лікувальної фізкультури та дистанційну ходьбу відповідно до терміну ІМ. За три роки КАГ проведено 38 пацієнтам, у 18 з яких встановлено прогресування атеросклеротичного процесу (1-ша група), у 20 – прогресування при КАГ не візуалізоване (2-га група); 53 пацієнти при стабільному задовільному стані відмовилися від повторної КАГ (3-тя група). Медикаментозне лікування проводили відповідно до сучасних рекомендацій з ургентним стентуванням інфарктзалежної коронарної артерії. Усім пацієнтам проведено дозоване тестування на велоергометрі, ехокардіографію, дослідження показників ліпідного обміну. Контрольні обстеження здійснено при виписуванні на 10–15-ту добу ІМ та в динаміці через 1 і 3 роки.

Результати та обговорення. Небажані серцево-судинні події (повторний ІМ, коронарне шунтування, рестеноз, нові гемодинамічно значущі стенози) виникали лише в 1-й групі: 7 – протягом першого року, 7 – протягом другого року, 14 – протягом третього року. У 2-й групі у перший тиждень виник тромбоз стента у 2 пацієнтів, ще двом – проведено коронарне шунтування за даними ургентної КАГ. За час спостереження у групі з прогресуванням атеросклерозу втричі збільшилася кількість пацієнтів з цукровим діабетом, також у них відзначено тенденцію до зростання індексу маси тіла. За результатами навантажувального тесту та ехокардіографії статистично значущих відмінностей у групах не встановлено, втім зафіксовано тенденцію до кращих результатів у динаміці спостереження в пацієнтів 2-ї групи без прогресування атеросклерозу. Показники холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ), були отримані на 5-ту–7-му добу високоінтенсивної статинотерапії та вважалися базисними. Найкращі показники зафіксовано в перші 6–12 міс після ІМ при ліпшому виконанні лікарських рекомендацій у наблизений до ІМ період. У групі пацієнтів з прогресуванням атеросклерозу максимальне зниження рівня ХС ЛПНЩ (до 2,10 (1,79–2,38) ммоль/л) спостерігали через 6 міс з подальшим зростанням через 1 та 3 роки до рівня, що перевищував базисний. Варіювання цього показника в пацієнтів без прогресування становило 1,85–2,02–1,83 ммоль/л, що наближалось до рекомендованих цільових рівнів (до 2019 р.).

Висновки. У групі з прогресуванням атеросклеротичного процесу за 3 роки спостереження збільшилася кількість пацієнтів з цукровим діабетом та відзначено тенденцію до зростання індексу маси тіла. Більшість пацієнтів відновлювала куріння вже наприкінці першого року після ІМ, але з подальшим припиненням через 3 роки, що свідчило про ефективність навчальної та психологічної складової кардіореабілітації в групі без прогресування

атеросклеротичного процесу. Результати ехокардіографії та рівень толерантності до фізичного навантаження на момент обстеження статистично значуще не відрізнялися в пацієнтів з прогресуванням атеросклеротичного процесу і без такого. Підтримання цільових рівнів ХС ЛПНЩ можливе лише за умови тривалої високоінтенсивної статинотерапії при контролі лікаря прихильності до всебічних рекомендацій III етапу кардіореабілітації при кожному контакті з пацієнтом.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, післяінфарктний перебіг, кардіореабілітація з фізичними тренуваннями, велоергометрія, ехокардіографія, ліпідний метаболізм, атеросклеротичний процес, коронароангіографія.

Госпітальний перебіг гострого інфаркту міокарда (ІМ) значною мірою обумовлений своєчасною реканалізацією інфарктзалежної коронарної артерії (КА) з ефективним відновленням кровотоку, адекватною перфузією та збереженням скоротливості міокарда. Крім цих важливих факторів та тих, що спричинені перенесеним ІМ, характер подальшого післяінфарктного періоду обумовлений багатьма іншими, які складають основу вторинної профілактики. Кардіореабілітації (КР) у цій стратегії належить першочергове місце, враховуючи початок її проведення одразу після стабілізації стану ще на етапі кардіореанімації [2, 4]. Ключовим є розуміння пацієнтом своєї хвороби, ставлення до неї, чітке слідування рекомендаціям лікаря стосовно медикаментозного лікування зі знанням цільових рівнів найважливіших лабораторних та функціональних показників. Не менш значущою запорукою успіху є модифікація стилю життя та усвідомлення необхідності самоконтролю на всіх подальших етапах КР довічно. У міру віддалення від моменту розвитку ІМ прихильність до терапії знижується: більшість пацієнтів приймає рекомендовані лікарем ліки в значно нижчих дозах, що не дозволяє ні досягти, ні наблизитися до цільових рівнів показників артеріального тиску, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ). Для окремих пацієнтів сприятливий перебіг перших місяців післяінфарктного періоду, особливо при повній реваскуляризації КА, стає підставою для порушення вже модифікованого стилю життя: вони відновлюють куріння, набирають вагу, не дотримуючись дієтичних порад, знижують фізичну активність незалежно від терміну після ІМ. Тому заняття-навчання необхідно проводити щоразу при контакті з пацієнтом, інколи із залученням психолога, дієтолога, оскільки КР є прикладом командної роботи.

У пацієнтів, які перенесли ІМ, високий ризик повторного ІМ та інших ішемічних подій зберігається протягом тривалого часу. Встановлено, що у 1 з 5 пацієнтів, які перенесли ІМ, у наступні три роки може виникнути повторний ІМ, ішемічний інсульт або серцево-судинна смерть навіть за відсутності серцево-судинних ускладнень в 1-й рік після ІМ [6, 8, 11]. Високий ризик повторних серцево-судинних подій у пацієнтів після ІМ перед-

бачає тривалу та інтенсивну вторинну профілактику, яка має не послаблятися з роками та бути контрольованою [1].

У 2008 р. повідомлялося, що протягом першого року після ІМ смертність становить 5–15 %, у подальшому – 2–5 % в рік [5]. Відповідно до узагальнених даних, отриманих у дослідженнях FHS, ARIC і CHS Національного інституту серця, легенів і крові (США), опублікованих у Звіті Американської асоціації серця у 2013 р., були зроблені висновки про те, що протягом першого року після ІМ у віці понад 45 років помирає 19 % чоловіків і 26 % жінок, а у віці понад 65 років – 25 % жінок і 30 % чоловіків. Водночас після перенесеного ІМ протягом 5 років у 8 % чоловіків і 18 % жінок віком 45–64 роки і більш ніж у 20 % осіб віком понад 65 років розвивається хронічна серцева недостатність [9].

Мета роботи – вивчити і проаналізувати клініко-функціональні особливості та показники ліпідного обміну в пацієнтів, які перенесли гострий інфаркт міокарда, залежно від прогресування атеросклерозу за даними повторної коронароангіографії при трирічному спостереженні.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На першому етапі в дослідження було проспективно залучено 91 пацієнта, які під час гострого ІМ лікувалися в ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України та пройшли I і II фази КР на базі клініки. У перші години розвитку гострого коронарного синдрому всім було виконано КАГ зі стентуванням інфарктзалежної КА та успішним відновленням кровотоку. За трирічний період у 38 пацієнтів виникав ангінозний біль або симптоми, які потребували уточнення діагнозу, та/або ішемічні зміни ЕКГ у спокої чи під час тесту на велоергометрії, у зв'язку з чим їм проведена повторна КАГ, за результатами якої хворі були розподілені на дві групи: 1-ша – 18 пацієнтів з прогресуванням атеросклеротичного процесу, 2-га – 20 пацієнтів без прогресування. До 3-ї групи віднесли 53 пацієнтів, у яких клінічний перебіг протягом трьох років після ІМ був сприятливим, ускладнення не виникали, і від проведення

контрольної КАГ вони відмовилися. Прогресування атеросклерозу визначали за ступенем стенозу в процентному відношенні. Гемодинамічно значущим звуженням КА вважали стеноз $\geq 50\%$. Прогресування в динаміці за збільшенням ступеня стенозу оцінювали в 38 пацієнтів.

Протягом трьох років щорічно пацієнтам проводили контрольні обстеження – тест з навантаженням на велоергометрі, ехокардіографію та контроль показників ліпідного обміну. Методики інструментальних і лабораторних досліджень викладені в попередніх статтях [3].

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS 23.0. При аналізі кількісних ознак перевіряли нормальність їх розподілу за допомогою одновибіркового критерію Колмогорова – Смірнова. При порівнянні двох незалежних груп використовували критерії Манна – Уїтні – Вілкоксона, якщо розподіл показника не відповідав нормальному. Кількісні показники, що мали розподіл, який відрізняється від нормального, були представлені у вигляді медіани та інтерквартильного розмаху (перший – третій квартиль). Різницю показників вважали статистично значущою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти досліджуваних груп не відрізнялися за віком, основними клініко-анамнестичними даними, характеристикою ІМ, коронарного русла та коморбідними станами при залученні в дослідження на 5-ту–7-му добу ІМ – при переведенні з відділення реанімації та інтенсивної терапії (табл. 1). Ретроспективно встановлено, що в 3-й групі переважали пацієнти з повною реваскуляризацією коронарного русла та односудинним ураженням, рідше була діагностована серцева недостатність ІІА стадії. Привертає увагу суттєве зростання через три роки у 1-й групі кількості пацієнтів з цукровим діабетом, відновлення куріння більшістю пацієнтів у всіх групах з наступним зменшенням курців через три роки. У 1-й та 2-й групі переважали пацієнти, які пройшли повний курс КР з фізичними тренуваннями (ФТ). Питання про тривалу ефективність курсу ФТ (які, як і медикаментозне лікування, мають дози і прирівнюються до нього) на сьогодні є майже визначеним. Фізична активність має позитивний вплив, поки вона підтримується та припиняється через певний час при закінченні ФТ. Підтвердження цього положення є відсутність прогресування атеросклеротичного ураження в пацієнтів 2-ї групи, з яких 65,0 % пройшли ІІ фазу КР з ФТ та 55,0 % пацієнтів продовжили самостійні домашні ФТ через три

роки, у той час як у 1-й групі кількість таких пацієнтів становила відповідно 61,1 та 22,2 %. Але програма КР не обмежується лише ФТ, не менш значущим є освічення пацієнтів і формування у них нового стилю життя з модифікацією факторів серцево-судинного ризику. Не виключено, що звичка пацієнтів 2-ї групи мати певний рівень щоденної фізичної активності, зокрема тричі на тиждень ФТ на велоергометрі, сприяла запобіганню прогресування атеросклерозу. Втім через 1 рік після ІМ в усіх групах спостерігали підвищення кількості осіб, які повернулися до куріння з істотним зменшенням куріння через три роки. Це свідчить про необхідність довічного навчання пацієнтів (у межах ІІІ етапу КР), контролю з боку лікаря, можливого відновлення диспансеризації пацієнтів після ІМ.

Небажані серцево-судинні події виникали лише в 1-й групі: 7 – протягом першого року, 7 – протягом другого року та ще 14 – протягом третього року. В 2-й групі у перший рік після ІМ двом пацієнтам проведено коронарне шунтування на підставі ургентної коронарографії, ще у двох пацієнтів у перший тиждень після ІМ виник тромбоз стента, у зв'язку з цим проведено тромбосакцію (табл. 2). При додатковому аналізі було з'ясовано, що протягом першого року після ІМ рестеноз, нові ураження КА та повторний ІМ виникли у пацієнтів 1-ї групи, які після ІМ не брали участь у КР з ФТ, що дає змогу припустити, що повний курс КР з ФТ, який складається з 30–36 занять, дозволяє поліпшити клінічний перебіг у перший рік після ІМ. Серед пацієнтів 3-ї групи клінічного погіршення за три роки не було. Але ця група лише умовно може бути визначена як група порівняння, оскільки цим пацієнтам не проводили повторну КАГ.

Ехокардіографічні показники і дані навантажувальних тестів є загальноприйнятими та рутинними в пацієнтів після ІМ, вони дають можливість не тільки оцінити стан пацієнта, ефективність лікування, а і прогнозувати подальший перебіг. У представленому дослідженні в пацієнтів 1-ї групи відбувалося поступове зменшення кінцеводіастолічного об'єму (КДО) лівого шлуночка (ЛШ) – від 116,5 (95,9–146,3) до 113,0 (89,3–137,5) мл ($p < 0,002$) протягом перших 6 міс після ІМ та до 101,0 (89,5–124,5) мл ($p < 0,01$) через 1 рік. Через три роки цей показник зріс до рівня, вищого за базисний, – до 123,0 (100,8–165,0) мл ($p < 0,02$). У пацієнтів 2-ї групи на всіх етапах спостереження КДО був статистично значуще нижчим, ніж при гострому ІМ, з найбільшим зменшенням через 1 рік – від 121,0 (108,7–134,8) до 114,0 (97,0–124,8) мл ($p < 0,002$) та незначним зростанням через три роки – до 116,0 (100,5–128,3) мл ($p < 0,04$). Зміни кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ у 1-й групі

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів залежно від прогресування атеросклерозу за результатами коронароангіографії

Показник		1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	3-тя група (n=53)
Вік, роки		53,00±8,98	53,50±6,84	53,20±6,24
Локалізація ІМ				
Передня		10 (55,6 %)	6 (30,0 %)	30 (56,6 %)
Задня		8 (44,4 %)	14 (70,0 %)	23 (43,4 %)
Гіпертонічна хвороба		14 (77,8 %)	16 (80,0 %)	33 (62,3 %)
Цукровий діабет				
Після ІМ		1 (5,6 %)	1 (5,0 %)	7 (13,2 %)
Через 3 роки		6 (33,3 %)	3 (15,0 %)	9 (17,0 %)
СН	I стадія	6 (33,3 %)	2 (10,0 %)	32 (60,4 %)
	IIA стадія	12 (66,7 %)	18 (90,0 %)	21 (39,6 %)
ІМТ, кг/м ²	Після ІМ	27,94±3,00	27,20±4,50	27,94±4,09
	Через 1 рік	28,78±4,29	27,10±4,54	28,00±3,68
	Через 3 роки	29,00±3,58	27,15±4,27	28,43±3,87
Час КАГ від розвитку ангінозного болю	До 2 год	5 (25,0 %)	5 (25,0 %)	13 (24,5 %)
	2–6 год	8 (40,0 %)	8 (40,0 %)	24 (45,3 %)
	Більше 6 год	7 (35,0 %)	7 (35,0 %)	16 (30,2 %)
Кількість уражених КА	1 КА	7 (38,9 %)	6 (30,0 %)	40 (75,5 %)
	2 КА	9 (50,0 %)	9 (45,0 %)	12 (22,6 %)
	Більше 2 КА	2 (11,2 %)	5 (25,0 %)	1 (1,9 %)
Тромбоз стента в 1-й тиждень		0	2 (10,0 %)	0
Реваскуляризація	Повна	6 (33,3 %)	9 (45,0 %)	37 (69,8 %)
	Неповна	12 (66,7 %)	11 (55,0 %)	16 (30,2 %)
Фізична кардіореабілітація	Після ІМ	11 (61,1 %)	13 (65,0 %)	23 (43,4 %)
	Через 1 рік	6 (33,3 %)	12 (60,0 %)	15 (28,3 %)
	Через 3 роки	4 (22,2 %)	11 (55,0 %)	8 (15,1 %)
Куріння	Після ІМ	4 (22,2 %)	2 (10,0 %)	6 (11,3 %)
	Через 1 рік	14 (77,8 %)	12 (60,0 %)	37 (69,8 %)
	Через 3 роки	6 (33,3 %)	2 (10,0 %)	16 (30,2 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm \sigma$. СН – серцева недостатність; ІМТ – індекс маси тіла.

були різноспрямовані та статистично незначущі з деяким зростанням – від 61,7 (40,0–75,5) мл до 64,0 (56,2–79,9) мл через три роки ($p=0,56$). У 2-й групі показник КСО ЛШ поступово зменшувався і досяг найменших значень через три роки – від 61,0 (49,7–75,5) мл до 51,6 (48,2–61,8) мл ($p=0,07$). Такі зміни об'ємних показників привели до зростання фракції викиду (ФВ) ЛШ у 1-й групі від 49,0 (47,2–54,0) % до 54,5 (49,0–58,6) % ($p<0,001$)

протягом 1 року та до зниження до 48,9 (47,0–57,6) % через три роки ($p=0,14$). У 2-й групі найбільш значущим було зростання ФВ ЛШ через 6 міс ($p<0,004$) та зберігалось через 1 рік – від 51,0 (49,1–54,0) % до 54,5 (51,8–57,0) % ($p<0,02$), з певним зниженням через три роки до 53,3 (51,0–55,0) % ($p<0,26$) (табл. 3). Хоча за три роки відмінності між групами були статистично незначущими, у 2-й групі була тенденція до зростання

Таблиця 2

Показники клінічного перебігу післяінфарктного періоду в групах з прогресуванням (1-ша група) та без прогресування (2-га група) атеросклерозу при спостереженні протягом трьох років

Показник	Через 1 рік		Через 2 роки		Через 3 роки	
	1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)	1-ша група (n=18)	2-га група (n=20)
Повторний ІМ	2	–	1	–	1	–
Аортокоронарне шунтування	–	2	1	–	–	–
Рестеноз/стеноз ІЗКА	1/4	–	0/4	–	1/6	–
Стеноз не ІЗКА	–	–	1	–	6	–

ІЗКА – інфарктзалежна коронарна артерія; не ІЗКА – не інфарктзалежна коронарна артерія.

Таблиця 3

Гемодинамічні показники в пацієнтів залежно від прогресування атеросклеротичного процесу в динаміці трьох років спостереження, медіана (перший – третій квартиль)

Показник	Термін	1-ша група	2-га група
КДО ЛШ, мл	ІМ	116,5 (95,9–146,3)	121,0 (108,7–134,8)
	Через 6 міс	113,0 (89,3–137,5)**	116,0 (100,0–130,0)**
	Через 1 рік	101,0 (89,5–124,5)**	114,0 (97,0–124,8)**
	Через 3 роки	123,0 (100,8–165,0)*	116,0 (100,5–128,3)*
КСО ЛШ, мл	ІМ	61,7 (40,0–75,5)	61,0 (49,7–75,5)
	Через 6 міс	64,0 (49,3–76,0)	60,0 (50,0–76,0)
	Через 1 рік	60,0 (48,5–74,0)	58,1 (47,0–72,8)
	Через 3 роки	64,0 (56,2–79,9)	51,6 (48,2–61,8)
ФВ ЛШ, %	ІМ	49,0 (47,2–54,0)	51,0 (49,1–54,0)
	Через 6 міс	55,5 (49,0–58,6)**	55,0 (53,0–57,0)**
	Через 1 рік	54,5 (49,0–58,8)**	54,5 (51,8–57,0)*
	Через 3 роки	48,9 (47,0–57,6)	53,3 (51,0–55,0)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при ІМ в межах однієї групи: * p≤0,05; ** p≤0,01.

показника КСО ЛШ, а у 3-й групі відбувалося зростання показника КДО ЛШ. Протягом 1-го року в усіх групах зростала ФВ ЛШ з наступним зниженням до рівня гострого ІМ. Отримані дані можуть слугувати підставою для своєчасної корекції лікування і запобігання розвитку серцевої недостатності через 1 рік після ІМ.

Звернення пацієнтів у клініку при появі симптомів потребувало діагностичних процедур, утім безальтернативно з'ясувати причину погіршення стану вдалося лише після проведення повторної КАГ. У разі виявлення нових атеросклеротичних уражень КА або рестенозів у раніше встановлених стентах пацієнтам проводили перкутанну коронарну ангіопластику та/або стентування.

При аналізі результатів навантажувального тесту виявилось, що пацієнти обох груп мали високий рівень толерантності до фізичного навантаження. Пацієнти 1-ї та 2-ї групи найвищого рівня порогової потужності досягли через 6 міс після ІМ, що відповідало закінченню ФТ та II фази КР у частини з них (112,5 та 125,0 Вт).

Через 1 рік спостерігали незначне зниження цього показника порівняно з попередніми значеннями, при цьому рівень порогової потужності через три роки у 1-й групі лишився без змін – 100 (100,0–125,0) Вт, у 2-й групі знову зріс до 125 (100,0–140,0) Вт, а у 3-й групі досяг найвищих значень – 112,5 (100,0–125,0) Вт. Економічна цінність такої переносимості фізичного навантаження

Таблиця 4

Показники порогової потужності та економічності виконаної роботи за даними тесту на велоергометрі в пацієнтів залежно від прогресування атеросклеротичного процесу в динаміці трьох років, медіана (перший – третій квартиль)

Показник	Термін	1-ша група	2-га група
Порогова потужність, Вт	ІМ	75,0 (75,0–100,0)	100,0 (75,0–100,0)
	Через 6 міс	112,5 (93,8–125,0) ¹	125,0 (100,0–140,0) ⁴
	Через 1 рік	100,0 (100,0–127,5) ¹	117,5 (100,0–140,0) ⁵
	Через 3 рік	100,0 (100,0–125,0) ²	125,0 (125,0–142,5) ⁵
ПД/А, ум. од.	ІМ	1,71 (1,36–1,99)	1,76 (1,24–2,44)
	Через 6 міс	1,04 (0,74–1,31) ²	1,27 (0,85–1,73)
	Через 1 рік	1,13 (0,83–1,69) ³	1,24 (0,90–1,92)
	Через 3 рік	1,43 (1,11–2,22)	1,34 (1,05–2,35)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при ІМ в межах однієї групи: ¹ p=0,004; ² p=0,003; ³ p=0,006; ⁴ p=0,001; ⁵ p=0,002.

за показником відношення подвійного добутку до величини виконаної роботи (ПД/А) в динаміці трьох років у трьох групах дещо відрізнялася (табл. 4). У пацієнтів з прогресуванням атеросклерозу зростання толерантності до навантаження супроводжувалося покращанням цього показника протягом першого року (p<0,006), але погіршенням через три роки (p=0,140). У 2-й групі через один рік після ІМ спостерігали тенденцію до зниження показника ПД/А від 1,76 до 1,24 ум. од. (p=0,067) з незначним погіршенням через три роки до 1,34 (1,05–2,35) ум. од. Тим не менше, при подальшому спостереженні рівень порогової потужності та економічність виконання навантаження в обох групах через три роки були кращими за базисний рівень. Отримані результати демонструють у пацієнтів з прогресуванням атеросклеротичного процесу в динаміці трьох років спостереження збереження толерантності до навантаження на рівні помірного, який досягається наприкінці першого року ІМ і в подальшому не змінюється при відсутності суттєвої динаміки показника ПД/А. У пацієнтів групи без прогресування атеросклеротичного процесу зростання толерантності до навантаження до високого рівня (125 Вт) спостерігали через 1 рік зі збереженням у подальшому. У 3-й групі через три роки рівень порогової потужності дещо знизився, але залишався вищим за базисний. Перший рік після ІМ був найбільш значущим у поліпшенні економічності виконання роботи, втім подальше зростання переносимості навантаження супроводжувалося збільшенням гемодинамічних витрат та показника ПД/А. На момент 3-річного обстеження всі пацієнти були клінічно стабільні, чим і можна пояснити високий

рівень толерантності до фізичного навантаження в усіх обстежених.

При аналізі показників ліпідного обміну при повторному обстеженні через 6 міс після ІМ в усіх пацієнтів виявлено позитивну динаміку рівнів загального холестерину (ХС), ХС ЛПНЩ та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) за винятком пацієнтів 2-ї групи, у яких при гострому ІМ визначено високий рівень ХС ЛПВЩ, який протягом першого року знизився від 1,15 (0,90–1,15) до 1,02 (0,97–1,16) ммоль/л через 1 рік з наступним зростанням до 1,20 (1,10–1,30) ммоль/л, що було вище порівняно з таким у хворих 1-ї та 3-ї груп (табл. 5). Через 6 міс у всіх пацієнтів спостерігали зниження показника ХС ЛПНЩ: у 1-й та 3-й групах – на рівні тенденції, у 2-й групі – суттєво (p=0,01). У пацієнтів 1-ї групи через 1 рік цей показник значно збільшився та перевищив базисний рівень (p=0,11), у 2-й групі – дещо підвищився, а в 3-й групі продовжував знижуватися з досягненням майже цільових (до 2019 р.) значень (p=0,02).

Через три роки рівень загального ХС збільшився в усіх групах порівняно з попереднім обстеженням, але залишався нижчим від базисних значень у 1-й та 3-й групах; значення цього показника у 2-й групі було нижчим порівняно з його рівнем у інших групах, але відбулося його збільшення порівняно з даними обстеження при гострому ІМ (p=0,79). Через три роки у 1-й групі рівень ХС ЛПНЩ перевищував значення першого обстеження (p=0,05), у 2-й групі – майже був на рівні цільових значень (p=0,03), у 3-й групі мав тенденцію до зростання порівняно з попередніми даними, але залишався нижчим від базисних (p=0,55).

Таблиця 5

Показники ліпідного обміну в пацієнтів залежно від прогресування атеросклеротичного процесу в динаміці трьох років, медіана (перший – третій квартиль)

Показник	Термін	1-ша група	2-га група	3-тя група
Загальний ХС, ммоль/л	ІМ	4,30 (3,90–5,20)	3,60 (3,32–4,47)	4,50 (3,65–5,50)
	Через 6 міс	3,70 (3,40–4,60)	3,30 (3,00–4,33)	3,70 (3,22–4,12) [°]
	Через 1 рік	3,50 (3,30–4,40)	3,80 (3,26–4,20)	3,80 (3,03–4,50) [°]
	Через 3 роки	4,10 (3,90–4,80) [°]	3,80 (3,15–4,50)*	4,00 (3,52–4,89)
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	ІМ	1,03 (0,90–1,16)	1,15 (0,90–1,15)	1,09 (0,97–1,21)
	Через 6 міс	1,00 (0,92–1,11)	1,00 (0,97–1,22)	1,12 (0,93–1,27)
	Через 1 рік	1,10 (1,00–1,41) [°]	1,02 (0,97–1,16)	1,16 (0,91–1,32)
	Через 3 роки	1,10 (0,91–1,20)	1,20 (1,10–1,30)* ^{°°}	1,10 (0,97–1,21) [#]
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	ІМ	2,56 (2,26–3,34)	2,24 (1,72–2,91)	2,28 (1,80–2,99)
	Через 6 міс	2,10 (1,79–2,38)	1,85 (1,46–2,32) ^{°°}	2,14 (1,75–2,68)
	Через 1 рік	2,90 (1,50–2,99)	2,02 (1,65–2,35)	1,83 (1,39–2,20) [°]
	Через 3 роки	2,92 (1,75–3,00) [°]	1,83 (1,60–2,03) [°]	2,10 (1,68–3,10)

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими при ІМ в межах однієї групи: [°] $p \leq 0,05$; ^{°°} $p \leq 0,01$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 1-ї групи: * $p < 0,05$. Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів 2-ї групи: [#] $p < 0,05$.

Рівень ХС ЛПНЩ має вирішальне значення у прогресуванні атеросклеротичного процесу. Саме тому оновлені рекомендації пропонують усе суворіші критерії його цільових значень. Представлені в цьому дослідженні показники не є «нативними» і вже певною мірою модифіковані, оскільки пацієнти були залучені в дослідження на 5-ту–7-му добу гострого ІМ на тлі прийому високоінтенсивних доз статинів (40 мг розувастатину або 80 мг аторвастатину). Продовження прийому препаратів у таких дозах з контролем показників ліпідного обміну через 6–8 тиж було рекомендовано при виписуванні.

Отримані результати, на перший погляд, лише підтверджують відомі положення про те, що високі рівні ХС ЛПНЩ, недодержання їх цільових значень сприяють прогресуванню атеросклерозу. На неможливість досягти цільових рівнів ХС ЛПНЩ найбільше впливає неприхильність і до лікування, і до модифікації факторів ризику. Постійний контроль та нагадування про необхідність дотримуватися рекомендацій сприяли тому, що в 1-й рік пацієнти 2-ї та 3-ї груп наближалися до рекомендованих показників ХС ЛПНЩ. У проведеному дослідженні більшість пацієнтів, приймаючи статини, прихильність до лікування трактували на власний розсуд. У лікуванні переважали дози середньої, а потім і низької інтенсивності, що свідчить про потребу надання додаткових знань і пацієнтам, і лікарям загальної практики щодо необхідності не тільки постійного довічного прийому ліків, а і насамперед індивідуалізації дози з досягненням цільових рівнів контрольованих показників. Це стосується також і доз антигіпертензивних препаратів. Проте провести адекватний аналіз, з огляду на відносно тривалий період цього дослідження, не вдалося. Можна стверджувати, що найкраще виконання лікарських рекомендацій після виписування зі стаціонару було в терміни, наближені до ІМ з прийомом подвійної антитромбоцитарної терапії після ургентного стентування. Ймовірно, перкутанне коронарне втручання було значною мірою тим мотиваційним фактором, який вимагав від пацієнтів прихильності та самоконтролю. Утім обстеження в динаміці з оцінюванням отриманих даних, звертанням уваги лікарів і поясненнями необхідності модифікації окремих показників дало позитивні результати.

Попри те, що це дослідження мало характер наукового, а не реєстрового, отримані результати свідчать про терміновість невідкладних зусиль з впливу на показники ліпідного обміну в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Можна припустити, що в реальній клінічній практиці ситуація ще більш драматична. У цьому аспекті дуже показовими є результати Шведського національного реєстру. Ретельний аналіз впливу статинів на розвиток серйозних серцево-судинних подій

Попри те, що це дослідження мало характер наукового, а не реєстрового, отримані результати свідчать про терміновість невідкладних зусиль з впливу на показники ліпідного обміну в пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Можна припустити, що в реальній клінічній практиці ситуація ще більш драматична. У цьому аспекті дуже показовими є результати Шведського національного реєстру. Ретельний аналіз впливу статинів на розвиток серйозних серцево-судинних подій

(MACE) та смертність після ІМ був здійснений за даними 40 607 пацієнтів віком 30–74 роки у період між січнем 2006 р. та груднем 2016 р. Спостереження тривало в середньому 3,78 року, а середнє зниження рівня ХС ЛПНЩ становило 1,20 ммоль/л. Пацієнти з великим зниженням ХС ЛПНЩ (1,85 ммоль/л, 75-й перцентиль) порівняно з меншим зниженням (0,36 ммоль/л, 25-й перцентиль) мали нижчий відносний ризик стосовно комбінованої точки (смертність, ІМ та ішемічний інсульт) – 0,77 (0,70–0,84), смертності від усіх причин – 0,71 (0,63–0,80), смертності від серцево-судинних захворювань – 0,68 (0,57–0,81), ІМ – 0,81 (0,73–0,91), ішемічного інсульту – 0,76 (0,62–0,93), госпіталізації внаслідок серцевої недостатності – 0,73 (0,63–0,85) і коронарної ревазуляризації – 0,86 (0,79–0,94). Важливим результатом цього аналізу є інформація щодо дозування і перевага призначення високоінтенсивної статинотерапії: пацієнти зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ ≥ 50 % при використанні статинів високої інтенсивності при виписуванні мали нижчу частоту небажаних подій порівняно з пацієнтами зі зниженням рівня ХС ЛПНЩ ≥ 50 %, що приймали статини нижчої інтенсивності. Автори встановили, що зменшення рівня ХС ЛПНЩ на кожен 1 ммоль/л супроводжувалося зниженням відносної частоти основних серцево-судинних подій приблизно на 25 % [14].

Найчастішими несприятливими подіями після ІМ є розвиток повторного ІМ, поява та прогресування серцевої недостатності, необхідність ревазуляризації, стентування або коронарне шунтування, виникнення небезпечних для життя порушень серцевого ритму та провідності. У великомасштабному міжнародному дослідженні HORIZONS-AMI, проведеному у 2014 р. за участю 3202 пацієнтів, частота повторного ІМ становила 1,8 % через 1 місяць, 4,0 % через 1 рік і 6,9 % через три роки. Тромбоз стента спричинив 76,3 % реінфарктів, що відбулися протягом 30 діб, і 52,0 % усіх реінфарктів протягом трьох років. Незалежними предикторами повторного ІМ були поточне куріння, клас Killip ≥ 2 , вихідний тромбоцитоз, багатосудинне ураження КА, час від початку симптомів до балонування та загальна довжина стента [15]. У невеликому проспективному дослідженні (243 пацієнти) найбільш значущими факторами ризику виникнення повторного ІМ були вік, ІМ в анамнезі, цукровий діабет [12]. Раннє виявлення і агресивний підхід до ведення пацієнтів з підвищеним ризиком несприятливих подій після ІМ може зменшити їх частоту й подальше зниження смертності та захворюваності [7, 13].

Дослідження із застосуванням опитування пацієнтів через 6–18 міс після гострого коронарного синдрому або ревазуляризації міокарда було проведено у 2006–2007 рр. (n=640) та у 2011–2012 рр. (n=466) [10]. Єдиним досягненням вторинної профілактики у 2011–2012 рр. було зменшення пацієнтів з високим тиском ($\geq 140/90$ мм рт. ст.) через рік після госпіталізації (з 48 до 35 %; $p < 0,05$), тоді як частка пацієнтів з високим рівнем ХС ЛПНЩ, глюкози, ожиріння та курців істотно не змінилася. Кількість пацієнтів, які приймали антитромбоцитарний засіб (90 % проти 91 %), β -адреноблокатор (87 % проти 79 %), інгібітор ангіотензинперетворювального ферменту або сартан (79 % проти 76 %), антагоніст кальцію (22 % проти 25 %), діуретик (35 % проти 45 %) та ліпідознижувальний препарат (86 % проти 87 %) через рік після виписування суттєво не змінилися (усі $p > 0,05$). Автори відзначили невелике поліпшення у впровадженні рекомендацій щодо вторинної профілактики ІХС у повсякденній клінічній практиці, але при цьому і наявність значного потенціалу для подальшого зниження серцево-судинного ризику [10].

З огляду на вищевикладені результати, гальмування прогресування атеросклеротичного ураження КА становить один із найвагоміших принципів ефективного ведення пацієнтів після ІМ, а першочерговими медикаментозними препаратами лишаються статини, враховуючи їх мультиспрямовані дії. Утім головною метою лікування є досягнення та утримання цільових значень ХС ЛПНЩ, і в більшості пацієнтів ця мета, навіть за умов контролю в телефонному режимі, лишається не виконаною. Причиною є ставлення до лікування статинами лікарів та пацієнтів. Суттєве зниження доз статинів на амбулаторному етапі, використання статинів, не спроможних знижувати рівень ХС ЛПНЩ на 50 % та більше, недостатній контроль показників ліпідного обміну (визначення лише рівнів загального ХС та тригліцеридів) зменшують очікуваний ефект вторинної профілактики. Пацієнти прагнуть до зниження доз через побоювання побічних реакцій та тривалого (довічного) прийому ліків, через матеріальні труднощі деякі з них використовують ті препарати, що дешевші, або які можна отримати за реімбурсацією. Тому надання необхідних знань на всіх етапах КР є тим фундаментом, на якому може базуватися адекватне ставлення пацієнта до життя, захворювання, лікування та збільшуватися прихильність до виконання лікарських рекомендацій, що сприятиме гальмуванню атеросклеротичного ураження.

ВИСНОВКИ

1. За трирічний період, переважно в групі з прогресуванням атеросклеротичного процесу, спостерігали збільшення кількості пацієнтів з цукровим діабетом та тенденцію до зростання індексу маси тіла (окрім пацієнтів без прогресування атеросклерозу).

2. Куріння є одним із найвагоміших факторів ризику, який пацієнти відновлюють у перший рік після інфаркту міокарда, з певним зменшенням кількості курців через три роки, а в групі без прогресування атеросклеротичного процесу – до рівня, як при гострому інфаркті міокарда.

3. Ехокардіографічні показники не можуть слугувати маркерами прогресування атеросклеротичного процесу, але, незважаючи на відсутність їх статистично значущих відмінностей між групами, встановлені тенденції змін є підставою для своє-

часної корекції лікування для попередження розвитку серцевої недостатності.

4. Збереження толерантності до фізичного навантаження на помірному рівні при адекватному значенні показника гемодинамічної ефективності виконаної роботи є наслідком стабілізації стану на момент проведення тесту з дозованим фізичним навантаженням і не може використовуватися як предиктор прогресування атеросклеротичного процесу.

5. Результати показників ліпідного обміну в динаміці трьох років після ІМ свідчать, що підтримання цільових рівнів холестерину ліпопротеїнів низької щільності можливе лише за умови тривалої, не обмеженої часом, високоінтенсивної статинотерапії та необхідності контролю прихильності до всебічних рекомендацій III етапу програми кардіореабілітації при кожному контакті з пацієнтом.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція дослідження, аналіз літературних джерел та власних результатів – В.Ш., І.М., Л.Б.; збір матеріалу – Н.Т., О.В., О.П.; написання статті – І.М.; формулювання висновків – В.Ш., І.М.

Література

1. Воробьева Н.М., Карпов Ю.А. Длительная двойная анти-тромбоцитарная терапия – новая возможность улучшить прогноз у пациентов после инфаркта миокарда // Атмосфера. Новости кардиологии.– 2017.– № 1.– С. 2–10.
2. Коваленко В.М., Шумаков В.О., Малиновська І.Е. та ін. Менеджмент кардіореабілітації пацієнтів, які перенесли гострий коронарний синдром.– К., 2020.– 44 с.
3. Малиновская И.Э., Шумаков В.А., Терещенко Н.М. Ранняя постгоспитальная кардиореабилитация пациентов после инфаркта миокарда – основа эффективной вторичной профилактики // Укр. кардіол. журн.– 2016.– Додаток 1.– С. 126–131.
4. Ambrosetti M., Abreu A., Corrà U. et al. Secondary prevention through comprehensive cardiovascular rehabilitation: From knowledge to implementation. 2020 update. A position paper from the Secondary Prevention and Rehabilitation Section of the European Association of Preventive Cardiology // Eur. J. Prev. Cardiol.– 2020.– Vol. 30.– P. 2047487320913379. doi: 10.1177/2047487320913379.
5. Antman E.M., Hand M., Armstrong P.W. et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee // Circulation.– 2008.– Vol. 117 (2).– P. 296–329. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.188209.
6. Bhatt D.L., Eagle K.A., Ohman E.M. et al. REACH Registry Investigators. Comparative determinants of 4-year cardiovascular event rates in stable outpatients at risk of or with atherothrombosis // JAMA.– 2010.– Vol. 304 (12).– P. 1350–1357. doi: 10.1001/jama.2010.1322.
7. Castro-Dominguez Y., Dharmarajan K., Namara R.L. Predicting death after acute myocardial infarction // Trends Cardiovasc. Med.– 2018.– Vol. 28 (2).– P. 102–109. doi: 10.1016/j.tcm.2017.07.011.
8. Fox K.A., Carruthers K.F., Dunbar D.R. et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study) // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (22).– P. 2755–2764. doi: 10.1093/eurheartj/ehq326.
9. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V.L. et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee Executive summary: heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association // Circulation.– 2013.– Vol. 127 (1).– P. 143–152. doi: 10.1161/CIR.0b013e318282ab8f.
10. Jankowski P., Czarnecka D., Łysek R. et al. Secondary prevention in patients after hospitalisation due to coronary artery disease: what has changed since 2006? // Kardiologia Polska.– 2014.– Vol. 72 (4).– P. 355–362. doi: 10.5603/KP.a2013.0350.
11. Jernberg T., Hasvold P., Henriksson M. et al. Cardiovascular risk in post-myocardial infarction patients: nationwide real

- world data demonstrate the importance of a long-term perspective // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36 (19).– P. 1163–1170. doi: 10.1093/eurheartj/ehu505.
12. Mal K., Awan I. D., Shaikat F. Evaluation of Risk Factors Associated with Reinfarction: A Multicenter Observational Study // *Cureus.*– 2019.– Vol. 11 (11).– P. e6063. doi: 10.7759/cureus.6063.
 13. Rousan T.A., Thadani U. Stent choice in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction likely does not affect mortality or reinfarction // *Evidence-Based Medicine.*– 2017.– Vol. 22.– P. 224. doi: 10.1136/ebmed-2017-110841.
 14. Schubert J., Lindahl B., Melhus H. et al. Low-density lipoprotein cholesterol reduction and statin intensity in myocardial infarction patients and major adverse outcomes: a Swedish nationwide cohort study // *Eur. Heart J.*– 2021.– Vol. 42 (3).– P. 243–252. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa1011.
 15. Stone S., Serrao G., Mehran R. et al. Incidence, Predictors, and Implications of Reinfarction After Primary Percutaneous Coronary Intervention in ST-Segment–Elevation Myocardial Infarction. The Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction Trial // *Circulation: Cardiovascular Interventions.*– 2014.– Vol. 7.– P. 543–551. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001360.

Прогрессирование атеросклеротического поражения коронарных артерий у больных, перенесших инфаркт миокарда, в течение трех лет наблюдения

В.А. Шумаков, И.Э. Малиновская, Н.М. Терещенко, Л.Н. Бабий, О.В. Волошина, Е.П. Погурельская

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

Цель работы – изучить и проанализировать клинико-функциональные особенности и показатели липидного обмена у пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда (ИМ), в зависимости от прогрессирования атеросклероза по данным повторной коронароангиографии (КАГ) при трехлетнем наблюдении.

Материалы и методы. В исследование проспективно включен 91 пациент с первичным ИМ с зубцом Q, 47 из которых прошли полную программу кардиореабилитации с физическими тренировками, остальные 44 – комплексы лечебной физкультуры и дистанционную ходьбу в соответствии со сроками ИМ. За три года КАГ проведена 38 пациентам, у 18 из которых установлено прогрессирование атеросклеротического процесса (1-я группа), у 20 – прогрессирование при КАГ не визуализировано (2-я группа), остальные 53 пациента при стабильном удовлетворительном состоянии отказались от повторной КАГ (3-я группа). Лечение проводили в соответствии с современными рекомендациями с ургентным стентированием инфарктзависимой коронарной артерии. Всем пациентам проведено дозированное тестирование на велоэргометре, эхокардиографию, исследование показателей липидного обмена. Контрольные обследования проведены при выписке на 10–15-е сутки ИМ и в динамике через 1 и 3 года.

Результаты и обсуждение. Нежелательные сердечно-сосудистые события (повторный ИМ, коронарное шунтирование, рестеноз, гемодинамически значимые стенозы) возникали только в 1-й группе: 7 – в течение первого года, 7 – в течение второго года, 14 – в течение третьего года. Во 2-й группе в первую неделю ИМ возник тромбоз стента у 2 пациентов, еще двум больным проведено коронарное шунтирование по данным ургентной коронарографии. За время наблюдения в группе с прогрессированием атеросклероза в три раза увеличилось количество пациентов с сахарным диабетом, также отмечалась тенденция к росту индекса массы тела. По результатам нагрузочного теста на велоэргометре и эхокардиографии статистически значимых различий в группах не установлено, однако позитивная тенденция в динамике наблюдения отмечена у пациентов 2-й группы без прогрессирования атеросклероза. Показатели холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) были получены на 5–7-е сутки ИМ на фоне высокоинтенсивной статинотерапии и считались базисными. Дальнейшие результаты продемонстрировали лучшие показатели в первые 6–12 мес после ИМ при лучшем соблюдении врачебных рекомендаций в период, максимально приближенный к острому ИМ. В группе пациентов с прогрессированием атеросклероза максимальное снижение уровня ХС ЛПНП (до 2,10 (1,79–2,38) ммоль/л) наблюдали через 6 мес с последующим ростом через 1 и 3 года до уровня, превышающего базовый. Колебания этого показателя у пациентов без прогрессирования составили 1,85–2,02–1,83 ммоль/л, что приближалось к рекомендованным целевым значениям (до 2019 г.).

Выводы. В группе с прогрессированием атеросклеротического процесса за 3 года увеличилось количество лиц с сахарным диабетом и наблюдалась тенденция к росту индекса массы тела. Большинство пациентов вернулось к курению уже к концу первого года после ИМ, но в последующем через 3 года часть пациентов 2-й группы вновь прекратили курить, что может свидетельствовать об эффективности обучения и психологической составляющей кардиореабилитации в группе без прогрессирования атеросклеротического процесса. Результаты эхокардиографии и уровень толерантности к физической нагрузке на момент обследования не отличались у пациентов с прогрессированием атеросклеротического процесса и без такового. Поддержание целевых уровней ХС ЛПНП возможно лишь при условии длительной высокоинтенсивной статинотерапии при контроле врача приверженности к всесторонним рекомендациям III этапа кардиореабилитации при каждом контакте с пациентом.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда, постинфарктное течение, кардиореабилитация с физическими тренировками, велоэргометрия, эхокардиография, липидный метаболизм, атеросклеротический процесс, коронароангиография.

Progression of the atherosclerotic lesions of the coronary arteries in patients after myocardial infarction at 3-year follow-up

V.O. Shumakov, I.E. Malynovska, N.M. Tereshchenko, L.M. Babiy, O.V. Voloshyna, O.P. Pogurelska

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

The aim – to study and analyze the clinical and functional characteristics and parameters of lipid metabolism in patients after acute myocardial infarction (MI), depending on the progression of atherosclerosis according to the data of repeated coronary angiography (CAG) during a three-year follow-up.

Materials and methods. The study prospectively included 91 patients with primary Q-MI, 47 of whom underwent a full cardiac rehabilitation (CR) program with physical training (FT), 44 patients – had only complexes of physical exercises and distance walking in accordance with the terms of MI. For three years, CAG was performed in 38 patients, in 18 (group 1) of whom the progression of the atherosclerotic process was established, in 20 (group 2) progression was not visualized in CAG. 53 patients (group 3) had a stable satisfactory condition and refused to repeat CAG. Treatment was performed in accordance with modern guidelines with urgent stenting of the infarct-dependent coronary artery. All patients underwent dosed testing on a bicycle ergometer, echocardiography and an evaluation of lipid metabolism indicators. Control examinations were carried out at discharge on the 10-15th day of myocardial infarction and in dynamics after 1 and 3 years.

Results and discussion. Undesirable cardiovascular events (recurrent MI, coronary artery bypass grafting, restenosis, and hemodynamic significant stenoses) occurred only in the 1st group: 7 events – during the first year, also 7 – during the second year, and the last 14 – during the third year. In the second group, in the first week of myocardial infarction stent thrombosis occurred in 2 patients, coronary bypass grafting was performed according to the data of urgent coronary angiography also in 2 patients. During the 3-years follow up in the group with the progression of atherosclerosis the number of patients with diabetes mellitus tripled, and there was also a tendency to an increase in body mass index. According to the results of the exercise test on a bicycle ergometer and echocardiography, significant differences in the groups were not established, however, a positive trend in the dynamics of observation was noted in patients of the 2nd group without progression of atherosclerosis. Low-density lipoprotein cholesterol values were obtained on the 5–7th day of myocardial infarction at the background of high-intensity statin therapy and were considered as basic. Further results showed the best performance in the first 6–12 months after myocardial infarction with better adherence to medical recommendations in the period as close as possible to acute MI. In the group of patients with progression of atherosclerosis, the maximum decrease in the level of low-density lipoprotein cholesterol (up to 2.10 (1.79–2.38) mmol/L) was observed after 6 months, followed by an increase in 1 and 3 years to a level exceeding the baseline. Variations in this indicator in patients without progression were 1.85–2.02–1.83 mmol/L, which was close to the recommended target values (up to 2019).

Conclusions. In the group with the progression of the atherosclerotic process, the number of patients with diabetes mellitus increased over 3 years and a tendency towards an increase in body mass index was observed. Most of the patients returned to smoking by the end of the first year after myocardial infarction, but then 3 years later, some of the patients in group 2 stopped smoking again, which may indicate the effectiveness of training and the psychological component of cardiac rehabilitation in the group without progression of the atherosclerotic process. The results of echocardiography and the level of exercise tolerance at the time of examination did not differ in patients with and without progression of the atherosclerotic process. Maintaining the target levels of LDL cholesterol is possible only under the condition of long-term high-intensity statin therapy under the supervision of a physician, adherence to the comprehensive recommendations of stage III CR at each contact with the patient.

Key words: acute myocardial infarction, postinfarction course, cardiac rehabilitation with physical exercise, exercise test on a bicycle ergometer, echocardiography, lipid metabolism, atherosclerotic process, coronary angiography.

Імунне запалення, клітинний і гуморальний імунітет у хворих з раннім розвитком ішемічної хвороби серця

О.М. Ломаковський

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

Мета роботи – виявити можливий зв’язок раннього розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) з рівнем клітинних та гуморальних показників адаптивного і вродженого імунітету, імунним запаленням для уточнення впливу імунної системи на ранній розвиток атеросклерозу.

Матеріали і методи. Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією були розділені на дві групи: до першої групи ($n=112$) увійшли пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років ($(65,7\pm 4,3)$ року), до другої групи ($n=108$) – пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років ($(43,7\pm 4,8)$ року). Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного і гуморального вродженого та адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

Результати та обговорення. Порівняльна характеристика пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показала: клінічні ознаки динамічного коронарного стенозу виявлено відповідно у 33 проти 14 % хворих ($p=0,046$) ($R=-0,21$; $p=0,046$), наявність спадковості щодо ІХС – у 45 проти 15 % хворих ($p=0,030$) ($R=-0,31$; $p=0,029$), рівень специфічних антитіл до ураженої аорти становив відповідно 10 (10–20) проти 5 (0–10) ум. од. ($p=0,033$) ($R=-0,31$; $p=0,01$), кількість активованих В-клітин за показником CD40 – 9,5 (7,0–11,9) проти 7,1 (5,6–9,9) % ($p=0,019$) ($R=-0,32$; $p=0,018$), вільнорадикальне окиснення білків – 5,2 (4,0–6,6) проти 4,2 (1,7–5,7) ум. од. ($p=0,006$) ($R=-0,19$; $p=0,005$), рівень стабільного метаболіту оксиду азоту крові NO_2 – 0,95 (0,58–1,06) проти 1,04 (0,70–1,54) мг/мл ($p=0,036$) ($R=0,17$; $p=0,036$), інтерлейкіну-2 (ІЛ-2) у мононуклеарних клітинах – 18,7 (15,5–21,3) проти 14,5 (11,4–15,7) пг/мл ($p=0,019$) ($R=-0,43$; $p=0,016$). Згідно з факторним аналізом визначено основні незалежні змінні: ІЛ-6 (1-й фактор), функціонально-метаболічна активність моноцитів (2-й фактор), антитіла до компонентів артерій (3-й фактор) та С-реактивний білок – С-РБ (4-й фактор). Аналіз багатфакторної лінійної регресії показав сумарний зв’язок досліджуваних факторів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,30$; $F=2,5$; $p=0,048$) з переважним впливом рівня запального С-РБ ($B=0,19$; $p=0,046$) і активності моноцитів ($B=0,20$; $p=0,045$). Покроковий аналіз лінійної регресії виявив сумарний зв’язок раннього розвитку ІХС ($R=0,41$; $F=3,7$; $p=0,017$) з С-РБ ($B=0,21$; $p=0,10$), активністю моноцитів ($B=0,22$; $p=0,08$) та антитілами до компонентів артерій ($B=0,21$; $p=0,11$).

Висновки. Ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років пов’язаний з активністю імунної системи, а саме з високим рівнем активованих В-лімфоцитів та антитіл до тканин судинної стінки, активним синтезом прозапального ІЛ-2, низьким рівнем протизапального ІЛ-10. Одночасне підвищення рівнів С-РБ, антитіл до компонентів артерій та функціонально-метаболічної активності моноцитів прямо пов’язане з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Ранній розвиток ІХС супроводжується наявністю спадковості щодо ІХС, високою активністю вільнорадикального окиснення білків та виразним порушенням функції ендотелію.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, вроджений імунітет, адаптивний імунітет.

Атерогенез і ріст атеросклеротичних бляшок (АБ), як вважається, пов'язані із запальним процесом за участю вродженої і адаптивної ланок імунної системи [24, 37]. Цитокіни експресуються всіма типами клітин, що беруть участь у патогенезі атеросклерозу, впливають на безліч мішеней і значною мірою відповідальні за перехресний вплив між ендотеліальними, гладеньком'язовими клітинами і лейкоцитами [34]. Прозапальні цитокіни стимулюють вироблення проокиснювачів у АБ та сприяють розвитку оксидативного стресу, який супроводжує запалення [28]. Біологічні ефекти прозапальних цитокінів сприяють їх проатерогенній дії. На ранніх стадіях розвитку атеросклерозу цитокіни можуть змінювати ендотеліальну функцію. Фактор некрозу пухлини α (ФНП- α) та інтерферон γ (ІНФ- γ) змінюють розподіл судинного ендотеліального кадгеріново-катенінового комплексу і запобігають утворенню F-актину [21]. ФНП- α збільшує вміст цитозольного Ca^{2+} і активує RhoA. Це призводить до реструктуризації міжклітинних з'єднань і втрати бар'єрної функції, полегшуючи проникнення лейкоцитів [23]. Проатерогенні ІНФ- γ та інтерлейкін (ІЛ) 1β інгібують експресію АТФ-зв'язувального касетного транспортера мембрани А1, тоді як антиатерогенні цитокіни ІЛ-10 і трансформівний фактор росту $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) сприяють його експресії [38].

Підвищення рівня високочутливого С-реактивного білка (С-РБ) у сироватці крові асоціюється із безсимптомним стенозом сонної артерії, особливо в дорослих чоловіків [18]. Разом з цим наявні дані експериментальних, епідеміологічних і клінічних досліджень не забезпечують переконливих доказів рутинного використання рівня високочутливого С-РБ у прогнозуванні ризику розвитку атеросклерозу і як критерію ініціації терапії статинами [39]. При спостереженні 18 450 практично здорових осіб протягом 15 років розвиток фатальних і нефатальних серцево-судинних подій та інсульту характеризувався залежністю від рівня С-РБ з коефіцієнтом 2,0 [36]. Підвищений рівень циркуляції біомаркерів системного запалення, включаючи високочутливий С-РБ, корелює з вищим серцево-судинним ризиком [20]. Про асоціації між підвищеним рівнем С-РБ та ризиком стенокардії повідомлялося протягом багатьох років, але результати залишаються суперечливими. Останній метааналіз показав, що підвищений рівень С-РБ асоціюється зі стенокардією, особливо нестабільною стенокардією, і, ймовірно, є фактором ризику основних несприятливих серцевих подій [30]. Вміст С-РБ асоціювався з наявністю АБ та площею АБ на поперечних зрізах судин, але

не був незалежним провісником утворення нових АБ або прогресування АБ [15].

Системне запалення сприяє розвитку судинного і метаболічного компонентів атеросклерозу [2]. Збільшення з часом концентрації ІЛ-6 та ІЛ-10 у сироватці крові у пацієнтів зі стенозом внутрішньої сонної артерії дозволяє передбачити прогресування ступеня стенозу та несприятливу зміну морфології АБ [29]. Є вагомими експериментальні докази причинної ролі вродженої й адаптивної імунної відповіді в атеросклерозі, патогенної активності прозапальних цитокінів, зокрема ФНП- α , ІЛ- 1β , ІЛ-6 та ІЛ-18, та атеропротекторного ефекту протизапальних цитокінів, зокрема ІЛ-10 та TGF- β [9].

Тим не менше, немає повної єдності в уявленнях про роль запалення в атерогенезі. Відповідно до результатів низки праць, запалення при атеросклерозі має вторинний, а не причинний характер, і поліморфізм гена С-РБ, поєднаний зі зростанням його рівня в крові, не був предиктором розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) [11]. В інших дослідженнях не виявлено статистично значущого зв'язку між доклінічним атеросклерозом і вмістом в крові маркерів запалення [19]. Існує думка, що наявні тести на виявлення коронарного запалення (наприклад, біомаркери плазми), є неспецифічними для серцево-судинної системи [10].

Мета роботи – виявити можливий зв'язок раннього розвитку ішемічної хвороби серця з рівнем клітинних та гуморальних показників адаптивного і вродженого імунітету, імунним запаленням для уточнення впливу імунної системи на ранній розвиток атеросклерозу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Хворі на ІХС зі стабільною стенокардією, які увійшли в дослідження, були розділені на дві групи: першу групу ($n=112$) становили пацієнти з розвитком клінічних ознак у віці понад 60 років ($(65,7\pm 4,3)$ року), другу групу ($n=108$) – пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років ($(43,7\pm 4,8)$ року). За результатами порівняння факторів ризику в другій та першій групах гіпертонічну хворобу виявлено відповідно у 59 проти 75 % ($p=0,051$), цукровий діабет – у 9 проти 9 % ($p=0,96$), надлишкову масу тіла – у 47 проти 37 % ($p=0,21$), гіперхолестеринемію – у 45 проти 48 % ($p=0,72$), гіпертригліцеридемію – у 48 проти 30 % ($p=0,029$) ($R=-0,18$; $p=0,011$), гіподинамію – у 27 проти 31 % ($p=0,81$). Пацієнти другої та першої груп не відрізнялися між собою за наявністю супутньої незапальної патології – відповідно у 28 проти 18 % ($p=0,37$) (пацієнтів із запальною пато-

логією вилучали), прийомом β -адреноблокаторів у зіставних дозах – 73 проти 60 % ($p=0,13$), антагоністів кальцію – 10 проти 15 % ($p=0,63$), прийомом інгібіторів ангіотензинперетворювального ферменту – 36 проти 41 % ($p=0,51$), статинів – 38 проти 24 % ($p=0,13$), антитромбоцитарних препаратів – 63 проти 56 % ($p=0,47$). Таким чином, пацієнти з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років мали більшу частоту виявлення гіпертригліцеридемії і не відрізнялися за наявністю супутньої патології та особливостями лікування.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали натщесерце.

Для кількісного визначення високочутливого білка гострої фази (С-РБ), моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1), розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM), цитокінів – ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ІФН- γ у сироватці крові й супернатантах моноклеарних клітин (моноцити та лімфоцити) використовували твердофазний імуоферментний метод.

Поглиняльну активність нейтрофілів і моноцитів оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [7]. Для оцінювання функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували НСТ-тест (НСТ спонтанний) [7]. Для кількісного визначення антитіл до уражених атеросклерозом тканин артеріальної стінки та міокарда використовували реакцію поглинання комплекменту за методикою Н.І. Кондрашової [3]. Для кількісного визначення вмісту розчинного ліганду CD40 (sCD40L) і антитіл до окиснених ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у сироватці крові використовували відповідно тест-системи для імуоферментного аналізу Bender MedSys (Австрія) і Biomedica Gruppe (Австрія). Рівень у сироватці крові імуноглобулінів (Ig) G, M, A визначали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчини (1963). У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну E (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Кількісний вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) та холестеринвмісних імунних комплексів (ХІК) встановлювали за методом М. Digeon та співавторів [14]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютинін (ФГА) та специфічну сенсibiliзацію лімфоцитів до антигенів артеріальної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [6]. Імуофенотипування клітин крові передбачало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлуориметрії в

прямому імуофлуоресцентному тесті [1, 4, 5]. Досліджували експресію антигенів:

- CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів);
- CD4+ (Т-лімфоцити хелпери);
- CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини);
- CD16+ (природні кілери, НК-клітини);
- CD19+ (В-лімфоцити);
- CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту);
- CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів);
- CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

Рівень ендотеліну-1 визначали в сироватці крові методом імуоферментного аналізу за допомогою тест-системи Diagnostic Automation (Канада).

Вміст холестерину у складі імунних комплексів визначали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [8]. Вміст холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності в сироватці крові оцінювали з використанням біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія) за допомогою відповідних тест-наборів.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 визначали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – дієнових кон'югатів (ДК) і малонового діальдегіду (МДА). Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутази (СОД) – оцінювали з використанням відповідно спектрофотометричного та флуорометричного методів.

Активність системи оксиду азоту (NO) визначали спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Express plus за концентрацією в сироватці крові його стабільного метаболіту цитруліну (NOS-залежний синтез) за методикою [32] та нітратів/нітритів з використанням набору Total NO (R&D System) [27].

Рівень фактора Віллебранда визначали методом ферментпов'язаного флуоресцентного дослідження (метод ELFA) на аналізаторі VIDAS (Франція).

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го та 75-го процентилів). Відмінність між групами вважали статистично значущою при рівні значущості $p < 0,05$. Для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою використовували U-критерій Манна – Утні для перевірки гіпотези про рівність середніх рангів. Оцінюючи якісні ознаки в групах

порівняння, зіставляли відносні частоти (відсотки, пропорції, частки). Для аналізу зв'язку двох кількісних та якісних ознак використовували метод рангової кореляції Спірмена із зазначенням коефіцієнта кореляції R та точного значення p. Для оцінювання впливу найкращої комбінації кількох незалежних факторів і ступеня зв'язку кожної незалежної змінної використовували багатофакторний регресійний аналіз – логістичну регресію та множинну покрокову лінійну регресію (при слабкому відхиленні показників від нормального розподілу).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльна характеристика пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показала, що давність клінічних ознак ІХС на момент обстеження становила відповідно 2 (1–5) проти 1 (1–2) років ($p=0,065$), наявність III–IV функціонального класу реєстрували відповідно у 58 проти 59 % хворих ($p=0,82$), толерантність до фізичного навантаження становила відповідно 75 (50–125) проти 75 (50–100) Вт ($p=0,45$), подвійний добуток на порозі навантаження – 173 (144–233) проти 194 (163–227) ум. од. ($p=0,41$), клінічні ознаки динамічного коронарного стенозу реєстрували відповідно у 33 проти 14 % хворих ($p=0,046$) ($R=-0,21$; $p=0,046$), післяінфарктний кардіосклероз – у 47 проти 43 % хворих ($p=0,67$), хронічну серцеву недостатність ІІА стадії та вище – у 6 проти 5 % ($p=0,97$), наявність спадковості щодо ІХС – у 45 проти 15 % хворих ($p=0,030$) ($R=-0,31$; $p=0,029$), фракція викиду лівого шлуночка становила відповідно 56 (50–62) проти 58 (54–63) % ($p=0,20$), сумарне ураження коронарних артерій серця (за Ю.С. Петросян, Д.Г. Йоселиани) – 80 (34–130) проти 89 (56–124) балів ($p=0,76$), сумарне ураження коронарних артерій серця на рік життя – 1,8 (0,8–2,7) проти 1,3 (0,9–2,0) ум. од. ($p=0,10$), кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini – 30 (16–86) проти 30 (12–70) балів ($p=0,64$), кількісне ураження коронарного русла за G.G. Gensini на рік життя – 0,83 (0,35–1,98) проти 0,48 (0,21–1,09) ум. од. ($p=0,10$), наявність багатосудинного коронарного ураження реєстрували відповідно у 73 проти 74 % хворих ($p=0,94$). Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років супроводжується наявністю спадковості щодо ІХС та частішими виявами динамічного коронарного стенозу.

Порівняння показників Т-клітинного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці

Таблиця 1

Клітинна ланка специфічного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Tx/Tc	0	-7
РБТЛ неспецифічний антиген	-2	-2
РБТЛ специфічний антиген	+285 [#]	+246 [#]
ІФН- γ у моноцитах	+124 [#]	+210 [#]
ІЛ-2 у сироватці крові	+975 [#]	+2975 [#]
CD95 лімфоцитів	+36	+14 [*]
sCD40L	+264 [#]	+227 [#]
CD154	+384 [#]	+303 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$). Tx/Tc – Т-хелпери/Т-супресори.

менше 45 років та в пацієнтів з їх розвитком у віці понад 60 років представлено в *табл. 1*.

Так, у другій та першій групах рівень загальної кількості Т-лімфоцитів (CD3) становив відповідно 69 (63–74) проти 68 (62–72) % ($p=0,67$), Т-хелперів (CD4) – 39 (33–45) проти 40 (34–45) % ($p=0,52$), Т-супресорів (CD8) – 26 (22–32) проти 27 (23–31) % ($p=0,70$), нормальних кілерів (CD16) – 12,0 (8,6–15,2) проти 11,7 (9,6–14,7) % ($p=0,91$). Імунорегуляторний індекс Tx/Tc дорівнював відповідно 1,4 (1,1–2,0) проти 1,5 (1,2–1,9) ум. од. ($p=0,81$), активність РБТЛ з неспецифічним антигеном ФГА – 44 (39–51) проти 44 (37–49) % ($p=0,79$), а в реакції зі специфічним антигеном судинної стінки – 4,5 (3,0–8,0) проти 5,0 (3,0–7,0) % ($p=0,80$). Рівень факторів стимуляції Т-клітинного імунітету в другій та першій групах був відповідно таким: ІФН- γ у мононуклеарних клітинах – 9,0 (1,8–22,0) проти 6,5 (3,0–12,5) пг/мл ($p=0,48$), у сироватці крові – 12,2 (10,5–12,3) проти 10,0 (8,8–11,5) пг/мл (0,14); ІЛ-2 у сироватці крові – 12,3 (3,0–21,4) проти 4,3 (1,4–12,4) пг/мл ($p=0,18$). Рівень розчинних костимулювальних молекул sCD40L становив відповідно 3,6 (1,8–4,5) проти 4,0 (2,0–6,1) нг/мл ($p=0,28$), рівень CD154 на Т-лімфоцитах – 25 (20–38) проти 30 (16–50) % ($p=0,26$), кількість лімфоцитів зі схильністю до апоптозу – 10,0 (6,8–14,6) проти 12,0 (8,0–20,0) % ($p=0,021$) ($R=0,27$; $p=0,012$) при нормі 8,8 (7,1–16,7).

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів клітинного імунітету з раннім розвитком клініч-

них ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) основні незалежні змінні: ІФН- γ (1-й фактор), CD4 (2-й фактор), CD8 (3-й фактор) та РБТЛ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не показав сумарного комплексного зв'язку цих показників з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,16$; $F=0,36$; $p=0,84$). Не виявлено сумарного зв'язку інших факторів клітинного імунітету з раннім розвитком ІХС ($R=0,43$; $F=2,3$; $p=0,08$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС не супроводжується більшою активністю Т-клітинної ланки специфічного імунітету у хворих на хронічну ІХС. Досліджувані фактори клітинного імунітету сумарно не пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС.

Дослідження гуморальної ланки імунної відповіді в групі хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років показало, що рівень у крові ХІК становив відповідно 20 (15–23) проти 23 (17–29) мг/мл ($p=0,21$), високий рівень загальних ЦІК реєстрували відповідно у 23 проти 31 % пацієнтів ($p=0,60$), загальний рівень IgG становив відповідно 10,2 (9,0–12,6) проти 11,4 (9,1–12,6) г/л ($p=0,58$), IgA – 2,2 (1,7–2,8) проти 3,8 (2,8–5,6) г/л ($p=0,023$), IgE – 62 (35–131) проти 89 (34–164) МЕ/мл ($p=0,39$), рівень специфічних антитіл до ураженого міокарда – 10 (10–20) проти 10 (10–20) ум. од. ($p=0,57$), до ураженої аорти – 10 (10–20) проти 5 (0–10) ум. од. ($p=0,033$) ($R=-0,31$; $p=0,01$), антитіл до окиснених ЛПНЩ – 285 (156–498) проти 238 (135–670) мОд/мл ($p=0,87$). У другій та першій групах кількість у крові В-клітин становила відповідно 10,0 (6,9–12,3) проти 9,6 (7,3–12,6) % ($p=0,78$), кількість активованих В-клітин за показником CD40 була 9,5 (7,0–11,9) проти 7,1 (5,6–9,9) % ($p=0,019$) ($R=-0,32$; $p=0,018$), кількість активованих В-клітин з рецепторами до ІЛ-2 за показником CD25 була 13,3 (10,4–15,2) проти 11,6 (6,1–13,0) % ($p=0,10$) ($R=-0,30$; $p=0,10$), рівень адгезивних молекул до В-клітин (CD11a) – 44 (34–62) проти 47 (30–63) % ($p=0,95$). Відсоток відхилення показників гуморальної ланки специфічної імунної відповіді від норми в пацієнтів двох груп показано в *табл. 2*.

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів гуморального імунітету з раннім розвитком клінічних ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні змінні: антитіл до компонентів артерій (1-й фактор), CD19 (2-й фактор), sCD40L (3-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії не показав сумарного зв'язку цих показників з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,31$; $F=1,9$; $p=0,15$), незважаючи на статистично значущий зворотний зв'язок

Таблиця 2

Гуморальна ланка специфічного імунітету у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
ХІК	+64 [#]	+43 [#]
IgG	+2	+14
CD25	+16	+33 [#]
CD40	-3	+30 ^{**}
Антитіла до склерозованої аорти	+357 [#]	+614 ^{**}
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+66	+99 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$).

рівня антитіл до компонентів артерій та віком початку розвитку клінічних ознак ІХС ($B=-0,24$; $p=0,04$). Не виявлено сумарного зв'язку інших досліджуваних факторів гуморального імунітету з раннім розвитком ІХС ($R=0,42$; $F=1,2$; $p=0,32$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно із пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років асоціюється з більшим рівнем антитіл до тканин судинної стінки та активованих В-лімфоцитів. Досліджувані фактори гуморального імунітету сумарно не пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Відомо, що у випадках хронічного запалення, такого як атеросклероз, третинні лімфоїдні органи розвиваються в прилеглих до патологічного процесу тканинах, в артеріальній адвентиції, і можуть стати великими локусами активації адаптивного імунітету [26]. Цілком імовірно, що третинні лімфоїдні органи накопичують В-клітини з відповідною антигенною специфічністю [17]. За деякими даними, поява АБ може перебувати під впливом гуморальної ланки імунної системи – В-лімфоцитів. В-клітини діляться на два основних сімейства: В1 і В2. В1-клітини відповідають за профілактику атеросклерозу головним чином через продукування природних антитіл класу IgM, які пов'язують окиснені ЛПНЩ і апоптоз клітин. В2-клітини мають проатерогенні властивості [35].

Вивчення показників системи фагоцитів не виявило різниці між пацієнтами з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років (*табл. 3*).

Таблиця 3

Функціональна активність фагоцитів у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 [#]	+66 [#]
ФР нейтрофілів	-59 [#]	-55 [#]
Спонтанний НСТ моноцитів	+25 [#]	-4 [*]
Індукований НСТ моноцитів	-10	-26 ^{**}
ФР моноцитів	-46 [#]	-35 [#]

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). ФР – функціональний резерв.

У хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років кисень-залежний метаболізм нейтрофілів за спонтанним НСТ-тестом становив відповідно 53 (42–63) проти 52 (43–64) % ($p = 0,57$), функціональний резерв нейтрофілів – 13 (5–24) проти 12 (0–26) % ($p = 0,38$), кисень-залежний метаболізм моноцитів за спонтанним НСТ-тестом – 12 (8–15) проти 15 (12–20) % ($p = 0,006$) ($R = 0,22$; $p = 0,028$) при нормі 12 %, кисень-залежний метаболізм моноцитів за індукованим НСТ-тестом – 14 (11–20) проти 17 (12–23) % ($p = 0,07$) ($R = 0,15$; $p = 0,14$), функціональний резерв моноцитів – 31 (11–57) проти 26 (8–46) % ($p = 0,12$) ($R = -0,15$; $p = 0,13$), фагоцитарне число моноцитів – 5,0 (5,0–5,0) проти 5,0 (5,0–5,3) % ($p = 0,002$) ($R = 0,35$; $p = 0,002$) при нормі 5,3 %, рівень хемоатрактантного білка для моноцитів (MCP-1) – 438 (195–545) проти 282 (146–513) пг/мл ($p = 0,13$), відсоток фагоцитозу для моноцитів – 36 (29–40) проти 33 (29–38) % ($p = 0,44$), відсоток фагоцитозу для нейтрофілів – 50 (43–58) проти 48 (44–59) % ($p = 0,76$), кількість нейтрофілів зі схильністю до апоптозу – 47 (42–53) проти 38 (30–51) % ($p = 0,12$).

Для оцінювання комплексного зв'язку функціонального стану моноцитів та нейтрофілів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС визначено (згідно з факторним аналізом) три основні незалежні змінні: НСТ нейтрофілів (1-й фактор), фагоцитарне число моноцитів (2-й фактор), НСТ моноцитів (3-й фактор). Аналіз багатфакторної лінійної регресії показав тенденцію сумарного зв'язку цих показників з раннім роз-

Таблиця 4

Цитокиновий профіль у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
С-РБ	+318 [#]	+391 [#]
ФНП- α в МК	+287 [#]	+268 [#]
Спонтанний рівень ІЛ-10 у МК	+276 [#]	-29 [*]
Індукований рівень ІЛ-10 у МК	+4093 [#]	+121 ^{**}
MCP-1	+281 [#]	+492 [#]
ІЛ-4	-10	-63 [#]
ІЛ-2 в МК	+559 [#]	+750 ^{**}

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). МК – мононуклеарні клітини (моноцити і лімфоцити).

витком клінічних ознак ІХС ($R = 0,19$; $F = 2,1$; $p = 0,10$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з відсутністю активації моноцитів. Функціональний стан моноцитів та нейтрофілів не був комплексно пов'язаний з раннім розвитком клінічних ознак ІХС. Моноцити, як представники вродженої імунної системи, відіграють важливу роль в ініціації, поширенні та прогресуванні атеросклерозу, в переході від стабільної до нестабільної АБ [16]. Підмножини моноцитів визначають як

$CD14++CD16-CCR2+$ (M1),
 $CD14++CD16+CCR2+$ (M2) і
 $CD14+CD16++CCR2-$ (M3).

Останні дві субпопуляції підсумовані в CD16+ моноцити, які традиційно представляють прозапальні моноцити, до яких належать 10–20 % усіх циркулюючих моноцитів. Ці дані підтверджують наявність унікальних ролей для трьох підмножин людських моноцитів в атерогенезі й патогенезі ІХС [31].

Визначення показників цитокинового спектра та С-РБ свідчить про деяку відмінність їх рівнів у крові у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років (табл. 4).

Так, між хворими з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років рівень С-РБ дорівнював відповідно 5,4 (2,1–7,3) проти 4,6 (2,7–8,9) мг/л ($p = 0,62$), ФНП- α у мононуклеарних клітинах (моноцити і лімфоцити) – 195 (62–422)

проти 205 (89–750) пг/мл ($p=0,24$), ІЛ-6 у мононуклеарних клітинах – 2120 (1370–3462) проти 2573 (1434–4340) пг/мл ($p=0,24$), ІЛ-2 у мононуклеарних клітинах – 18,7 (15,5–21,3) проти 14,5 (11,4–15,7) пг/мл ($p=0,019$) ($R=-0,43$; $p=0,016$), ІЛ-6 у сироватці крові – 7,3 (4,9–20,0) проти 7,0 (4,9–18,3) пг/мл ($p=1,00$), ІЛ-8 у мононуклеарних клітинах – 1521 (1081–2767) проти 1955 (1227–3017) пг/мл ($p=0,22$), ІЛ-8 у сироватці крові – 12 (10–13) проти 13 (10–25) пг/мл ($p=0,28$), рівень протизапального ІЛ-4 у сироватці крові – 7 (5–10) проти 17 (5–41) пг/мл ($p=0,15$), протизапального ІЛ-10 – 9,8 (0,5–12,2) проти 0,9 (0,6–9,0) пг/мл ($p=0,16$), спонтанний рівень протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – 82 (13–210) проти 436 (60–1146) пг/мл ($p=0,002$) ($R=0,40$; $p=0,002$), індукований рівень протизапального ІЛ-10 у мононуклеарних клітинах – 62 (10–370) проти 1174 (898–1925) пг/мл ($p=0,011$) ($R=0,68$; $p=0,005$).

Для оцінювання комплексного зв'язку факторів прозапальних цитокінів, клітинного та гуморального імунітету, системи фагоцитів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС (згідно з факторним аналізом) визначено основні незалежні змінні: ІЛ-6 (1-й фактор), НСТ моноцитів (2-й фактор), антитіла до компонентів артерій (3-й фактор) та С-РБ (4-й фактор). Аналіз багатофакторної лінійної регресії показав сумарний зв'язок досліджуваних факторів з раннім розвитком клінічних ознак ІХС ($R=0,30$; $F=2,5$; $p=0,048$) з домінуючим впливом запального С-РБ ($B=0,19$; $p=0,046$) і фактора фагоцитів НСТ моноцитів ($B=0,20$; $p=0,045$). Покроковий аналіз лінійної регресії виявив сумарний зв'язок раннього розвитку ІХС ($R=0,41$; $F=3,7$; $p=0,017$) з фактором запальних цитокінів – С-РБ ($B=0,21$; $p=0,10$), фактором фагоцитозу – НСТ моноцитів ($B=0,22$; $p=0,08$) та фактором гуморального імунітету – антитіл до компонентів артерій ($B=0,21$; $p=0,11$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з високим рівнем прозапального ІЛ-2 і низьким рівнем протизапальних цитокінів ІЛ-10 та ІЛ-4. Фактори запальних цитокінів (С-РБ), гуморального імунітету (антитіл до уражених атеросклерозом тканин артерій) та системи фагоцитів (НСТ моноцитів) сумарно пов'язані з раннім розвитком клінічних ознак ІХС.

Виявлено деякі відмінності між групами щодо рівня перекисної модифікації атерогенних ліпопротеїнів і білків (табл. 5): у групі хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років ступінь перекисної модифікації ліпопро-

Таблиця 5

Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
СПМЛП	+181 [#]	+143 [#]
ВРОБ	-2	+21 ^{*#}
ПОБ апоВ	+33	+32
МДА	+22	+22
ДК	+67 [#]	+93 ^{*#}
Каталаза	-42 [#]	-40 [#]
СОД	+31	+12

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p<0,05$). [#] Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p<0,05$). СПМЛП – ступінь перекисної модифікації ліпопротеїнів; ВРОБ – вільнорадикальне окиснення білків; ПОБ – перекисне окиснення білків.

теїнів дорівнював відповідно 5,1 (3,3–8,5) проти 5,9 (3,2–7,6) ум. од. ($p=0,54$), вільнорадикальне окиснення білків – відповідно 5,2 (4,0–6,6) проти 4,2 (1,7–5,7) ум. од. ($p=0,006$) ($R=-0,19$; $p=0,005$), перекисне окиснення апоВ білків – відповідно 0,79 (0,59–1,12) проти 0,80 (0,55–1,10) ум. од. ($p=0,57$).

Показники перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з пацієнтами з їх розвитком понад 60 років були такими: МДА – відповідно 9,4 (7,0–11,7) проти 9,4 (7,0–13,3) мкмоль/мл ($p=0,72$), ДК – 2,9 (2,2–4,5) проти 2,5 (1,5–4,0) ум. од. ($p=0,050$) ($R=-0,07$; $p=0,40$), каталаза – 7,4 (5,8–9,8) проти 7,1 (6,2–9,7) мкат/мл ($p=0,63$), СОД – 2143 (1615–3333) проти 2500 (1335–3500) ум. од./л ($p=0,99$), кількість автоантитіл до окиснених ЛПНЩ – 285 (156–498) проти 238 (135–670) мОд/мл ($p=0,87$), кількість автоантитіл до окиснених ЛПНЩ у складі ЦІК – 40 (19–123) проти 67 (20–88) мОд/мл ($p=0,90$).

Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років супроводжується більшою активністю вільнорадикального окиснення білків. До факторів, що спричинюють вроджену й адаптивну імунну реакцію, пов'язану з атерогенезом і ускладненням ураження, відносять зокрема білкові та ліпідні компоненти нативного і модифікованого ЛПНЩ [25]. Тільки деякі з досліджень виявили зв'язок перекисного окиснення ліпідів і окиснення білка з ризиком розвитку серцево-судинних подій.

Таблиця 6

Функція ендотелію у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці понад 60 років та у віці менше 45 років (відсоток відхилення від норми)

Показник	Перша група	Друга група
Ендотелін-1	+458#	+323#
NO ₂	-71#	-74**
Цитрулін	+17	+36
Фактор Віллебранда	+40	+29
ЕЗВД	-52#	-23#
sICAM	+6	+1
sVCAM	+58	+21

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ($p < 0,05$). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ($p < 0,05$). ЕЗВД – ендотелійзалежна вазодилатація.

Значення біомаркерів оксидативного стресу для прогнозування виникнення серцево-судинних захворювань до цих пір не встановлено [33].

Проведено аналіз зв'язку функціонального стану ендотелію з часом появи клінічних ознак ІХС. Функціональний стан ендотелію у хворих з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно з таким у пацієнтів з їх розвитком у віці понад 60 років представлено в *табл. 6*.

За результатами порівняльного аналізу показників функціонального стану ендотелію в пацієнтів з розвитком клінічних ознак ІХС у віці менше 45 років порівняно із пацієнтами з їх розвитком у віці понад 60 років виявлено такі значення показників: стабільний метаболіт оксиду азоту крові NO₂ – відповідно 0,95 (0,58–1,06) проти 1,04 (0,70–1,54) мг/мл ($p=0,036$) ($R=0,17$; $p=0,036$), відсоток пацієнтів з високим рівнем ендотеліну – 66 (4–142) проти 66 (20–150) % ($p=0,81$), цитрулін – 78 (57–92) проти 71 (61–94) мкмоль/л ($p=0,94$), фактор Віллебранда – 84 (57–120) проти 91 (76–120) % ($p=0,49$), ендотелійзалежна вазодилатація при манжетковій пробі – 7,7 (5,6–9,4) проти 4,8 (3,8–8,5) % ($p=0,23$), sICAM – 545 (406–740) проти 573 (421–744) нг/мл ($p=0,99$), sVCAM – 637 (275–820) проти

830 (478–105) нг/мл ($p=0,036$). Таким чином, ранній розвиток клінічних ознак ІХС (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років поєднується з більш виразним порушенням функції ендотелію за рівнем NO₂. Показано, що синтез NO корелює з параметрами оксидативного стресу і маркерами запалення [13]. Зміни в ендотелії вважаються первинними в патогенезі атеросклерозу. За даними літератури, ендотеліальна дисфункція пов'язана з факторами ризику, корелює з прогресуванням захворювання і прогнозує серцево-судинні події [12]. Ендотелій зазвичай підтримує тонкий баланс вазодилатації, судинозвуження, про- та антикоагулянтної активності. На наявність факторів ризику ендотелій реагує шляхом збільшення регулятора транскрипційного месенджера NF-κB і вивільнення речовин, що підсилюють адгезію лейкоцитів на ендотелії: молекул Е-селектину, судинної та міжклітинної адгезії (VCAM-1 та ICAM-1), а також ендотеліну та ангіотензину II. Активні лейкоцити прилипають до ендотелію і проникають до субінтимального простору [22].

ВИСНОВКИ

1. Ранній розвиток клінічних ознак ішемічної хвороби серця (у віці менше 45 років) порівняно з їх розвитком у віці понад 60 років пов'язаний з активністю імунної системи, а саме з високим рівнем активованих В-лімфоцитів, високим рівнем антитіл до уражених атеросклерозом тканин судинної стінки, посиленою взаємодією Т- та В-лімфоцитів, активним синтезом прозапальних інтерлейкіну-2 та CD40, низьким рівнем протизапального інтерлейкіну-10.

2. Одночасне підвищення рівнів С-реактивного білка, антитіл до уражених атеросклерозом тканин артерій та функціонально-метаболическої активності моноцитів прямо пов'язано з раннім розвитком клінічних ознак ішемічної хвороби серця.

3. Ранній розвиток ішемічної хвороби серця супроводжується наявністю спадковості щодо цієї патології, високою активністю вільнорадикального окиснення білків та виразним порушенням функції ендотелію.

Конфлікту інтересів немає.

Література

1. Бебешко В.Г., Чумак А.А., Базыка Д.А., Беляева Н.В. Моноклональные антитела в радиационной иммунологии: Методические рекомендации. – К., 1993. – 19 с.
2. Коваленко В.Н., Терзов А.И., Братусь В.В. Сердечно-сосудистая патология при системных ревматических заболеваниях: возможности системной энзимотерапии. – Киев: Четверта хвиля, 2016. – 223 с.
3. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антигенов // Лаб. дело. – 1974. – № 9. – С. 552–554.
4. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – 53 с.
5. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология. – 1999. – Т. 5. – № 1. – С. 21–43.
6. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста. – М.: Медицина, 1996. – 372 с.
7. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии. – К., 1988. – 18 с.
8. Уразгильдеева С.А., Шаталова Л.В., Денисенко А.Д. и др. Взаимосвязь между уровнем холестеринасодержащих иммунных комплексов и чувствительностью липопротеидов к перекисному окислению у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. – 1997. – № 10. – С. 17–20.
9. Ait-Oufella H., Libby P., Tedgui A. Anticytokine immune therapy and atherothrombotic cardiovascular risk // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2019. – Vol. 39. – P. 1510–1519. doi: 10.1161/atvaha.119.311998.
10. Antoniadou C., Antonopoulos A.S., Deanfield J. Imaging residual inflammatory cardiovascular risk // *Eur. Heart J.* – 2020. – Vol. 41, N 6. – P. 748–758. doi: 10.1093/eurheartj/ehz474.
11. Blaha M.J., Rivera J.J., Budoff M.J. et al. Association between obesity, high-sensitivity C-reactive protein > 2 mg/L, and subclinical atherosclerosis // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2011. – Vol. 31. – P. 1430–1438. doi: 10.1161/atvaha.111.223768.
12. Cahill P.A., Redmond E.M. Vascular endothelium – Gatekeeper of vessel health // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 248. – P. 97–109. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2016.03.007.
13. Codoñer-Franch P., Tavárez-Alonsoc S., Murria-Estald R. et al. Nitric oxide production is increased in severely obese children and related to markers of oxidative stress and inflammation // *Atherosclerosis*. – 2011. – Vol. 215, № 2. – P. 475–480. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.12.035.
14. Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // *Imm. Methods*. – 1977. – Vol. 226. – P. 497–509. doi: 10.1016/0022-1759(77)90051-5.
15. Eltoft A., Arntzen K.A., Hansen J.B. et al. C-reactive protein in atherosclerosis – A risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: The Tromsø study // *Atherosclerosis*. – 2017. – Vol. 263. – P. 293–300. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.07.001.
16. Ghattas A., Griffiths H.R., Devitt A. et al. Monocytes in coronary artery disease and atherosclerosis: where are we now? // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2013. – Vol. 62, N 17. – P. 1541–1551. doi: 10.1016/j.jacc.2013.07.043.
17. Hamze M., Desmetz C., Berthe M.L. et al. Characterization of resident B cells of vascular walls in human atherosclerotic patients // *J. Immunol.* – 2013. – Vol. 191. – P. 3006–3016. doi: 10.4049/jimmunol.1202870.
18. Huang X., Wang A., Liu X. et al. Association between high sensitivity C-Reactive protein and prevalence of asymptomatic carotid artery stenosis // *Atherosclerosis*. – 2016. – Vol. 246. – P. 44–49. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.024.
19. Jenny N.S., Brown E.R., Detrano R. et al. Associations of inflammatory markers with coronary artery calcification: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 209. – P. 226–229. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2009.08.037.
20. Khambhati J., Engels M., Allard-Ratick M. et al. Immunotherapy for the prevention of atherosclerotic cardiovascular disease: Promise and possibilities // *Atherosclerosis*. – 2018. – Vol. 276. – P. 1–9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.07.007.
21. Kleinbongard P., Heusch G., Schulz R. TNF α in atherosclerosis, myocardial ischemia/reperfusion and heart failure // *Pharmacol Ther.* – 2010. – Vol. 127. – P. 295–314. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.002.
22. Koller G.M., Schafer C., Kemp S.S. et al. Proinflammatory mediators, IL (interleukin)-1 β , TNF (tumor necrosis factor) α , and thrombin directly induce capillary tube regression // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2020. – Vol. 40. – P. 365–377. doi: 10.1161/atvaha.119.313536.
23. Komarova Y., Malik A.B. Regulation of endothelial permeability via paracellular and transcellular transport pathways // *Annu. Rev. Physiol.* – 2010. – Vol. 72. – P. 463–493. doi: 10.1146/annurev-physiol-021909-135833.
24. Libby P., Lichtman A.H., Hansson G.K. Immune effector mechanisms implicated in atherosclerosis: from mice to humans // *Immunity*. – 2013. – Vol. 38. – P. 1092–1104. doi: 10.1016/j.immuni.2013.06.009.
25. Libby P., Loscalzo J., Ridker P.M. et al. Inflammation, immunity, and infection in atherothrombosis // *J. Amer. Coll. Cardiol.* – 2018. – Vol. 72, N 17. doi: 10.1016/j.jacc.2018.08.1043.
26. Mohanta S.K., Yin C., Peng L. et al. Artery tertiary lymphoid organs contribute to innate and adaptive immune responses in advanced mouse atherosclerosis // *Circ. Res.* – 2014. – Vol. 114. – P. 1772–1787. doi: 10.1161/circresaha.114.301137.
27. Muhl H. Expression nitric oxide synthase in rat glomerular mesangial cells mediated by cyclic AMP / H. Muhl, D. Kunz, J. Pfeilschifter // *Br. J. Pharmacol.* – 1994. – Vol. 112. – P. 1–8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13019.x.
28. Nissen S.E. Clinical implications of inflammation for cardiovascular primary prevention // *Eur. Heart J.* – 2010. – Vol. 31 (7). – P. 777–783. doi: 10.1093/eurheartj/ehq022.
29. Puz P., Lasek-Bal A. Repeated measurements of serum con-

- senyrations of TNF-alpha, interleukin-6 and interleukin-10 in the evaluation of internal carotid artery stenosis progression // *Atherosclerosis*.– 2017.– Vol. 263.– P. 97–103. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.008.
30. Ruo-fei J., Long L., Hong L., Xiao-jing C. et al. Meta-analysis of C-Reactive Protein and Risk of Angina Pectoris // *A. J. Card.*– 2020.– Vol. 125, N 7.– P. 1039–1045. doi: 10.1016/j.amjcard.2020.01.005.
31. Shantsila E., Tapp L.D., Wrigley B.J., Pamukcu B. Monocyte subsets in coronary artery disease and their associations with markers of inflammation and fibrinolysis // *Atherosclerosis*.– 2014.– Vol. 234, N 1.– P. 4–10. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.02.009.
32. Snell F.D., Snell C.T. *Colorimetric methods of analysis*.– New York: Van Nostrand, 1984.– 560 p.
33. Strobel N.A., Fassett R.G., Marsh S.A., Coombes J.S. Oxidative stress biomarkers as predictors of cardiovascular disease // *Intern. J. Cardiology*.– 2011.– Vol. 147, N 2.– P. 191–201. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.008.
34. Tousoulis D., Oikonomou E., Economou E.K. et al. Inflammatory cytokines in atherosclerosis: current therapeutic approaches You have access Restricted access // *Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (22).– P. 1723–1732. doi: 10.1093/eurheartj/ehv759.
35. Tsiantoulas D., Sage A.P., Mallat Z. et al. Cells in atherosclerosis: closing the gap from bench to bedside/significance // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*– 2015.– Vol. 35, N 2.– P. 296–302. doi: 10.1161/atvbaha.114.303569.
36. Van Wijk D.F., Boekholdt S.M., Wareham N.J. et al. C-reactive protein, fatal and nonfatal coronary artery disease, stroke, and peripheral artery disease in the prospective epic-norfolk cohort study // *Arterioscler. Thromb. Vascular Biology*.– 2013.– Vol. 33.– P. 2888–2894. doi: 10.1161/atvbaha.113.301736.
37. Weber C., Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options // *Nat Med.*– 2011.– Vol. 17.– P. 1410–1422. doi: 10.1038/nm.2538.
38. Yin K., Liao D.F., Tang C.K. ATP-binding membrane cassette transporter A1 (ABCA1): a possible link between inflammation and reverse cholesterol transport // *Mol. Med.*– 2010.– Vol. 16.– P. 438–449. doi: 10.2119/molmed.2010.00004.
39. Yousuf O., Mohanty B.D., Martin S.S. et al. High-sensitivity c-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2013.– Vol. 62 (5).– P. 397–408. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.

Иммунное воспаление, клеточный и гуморальный иммунитет у больных с ранним развитием ишемической болезни сердца

А.Н. Ломаковський

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

Цель работы – выявить возможную связь раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС) с уровнем клеточных и гуморальных показателей адаптивного и врожденного иммунитета, иммунным воспалением для уточнения влияния иммунной системы на раннее развитие атеросклероза.

Материалы и методы. Пациенты с ИБС со стабильной стенокардией были разделены на две группы: в первую группу (n=112) вошли больные с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте старше 60 лет ((65,7±4,3) года), во вторую группу (n=108) – пациенты с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте меньше 45 лет ((43,7±4,8) года). Материалом иммунологического исследования была периферическая венозная кровь. Для определения показателей клеточного и гуморального врожденного и адаптивного иммунитета в сыворотке крови и супернатантах мононуклеарных клеток использовали иммуноферментный анализ.

Результаты и обсуждение. Сравнительная характеристика пациентов с развитием клинических проявлений ИБС в возрасте до 45 лет по сравнению с пациентами с их развитием в возрасте после 60 лет показала: клинические проявления динамического коронарного стеноза выявлены соответственно у 33 и 14 % больных (p=0,046) (R=-0,21; p=0,046), наличие наследственности относительно ИБС – у 45 и 15 % больных (p=0,030) (R=-0,31; p=0,029), уровень специфических антител к аорте поврежденной составил соответственно 10 (10–20) и 5 (0–10) усл. ед. (p=0,033) (R=-0,31; p=0,01), количество активированных В-клеток с показателем CD40 – 9,5 (7,0–11,9) и 7,1 (5,6–9,9) % (p=0,019) (R=-0,32; p=0,018), свободнорадикальное окисление белков – 5,2 (4,0–6,6) и 4,2 (1,7–5,7) усл. ед. (p=0,006) (R=-0,19; p=0,005), стабильный метаболит оксида азота крови NO₂ – 0,95 (0,58–1,06) и 1,04 (0,70–1,54) мг/мл (p=0,036) (R=0,17; p=0,036), уровень интерлейкина (ИЛ)-2 в мононуклеарных клетках – 18,7 (15,5–21,3) и 14,5 (11,4–15,7) пг/мл (p=0,019) (R=-0,43; p=0,016). Согласно факторному анализу выделены основные независимые переменные: ИЛ-6 (1-й фактор), функционально-метаболическая активность моноцитов (2-й фактор), антитела к компонентам артерий (3-й фактор) и С-реактивный белок – С-РБ (4-й фактор). Анализ многофакторной линейной регрессии показал суммарную связь исследуемых факторов с ранним развитием клинических проявлений ИБС (R=0,30; F=2,5; p=0,048) с доминирующим влиянием воспалительного С-РБ (B=0,19; p=0,046) и активности моноцитов (B=0,20; p=0,045). Пошаговый анализ линейной регрессии обнаружил суммарную связь раннего развития ИБС (R=0,41; F=3,7; p=0,017) с С-РБ (B=0,21; p=0,10), активностью моноцитов (B=0,22; p=0,08) и антителами к компонентам артерий (B=0,21; p=0,11).

Выводы. Раннее развитие клинических проявлений ИБС (в возрасте до 45 лет) по сравнению с их развитием в возрасте после 60 лет связано с активностью иммунной системы, а именно с высоким уровнем активированных В-лимфоцитов и антител к поврежденным атеросклерозом тканям сосудистой стенки, активным синтезом провоспалительных ИЛ-2, низким уровнем противовоспалительного ИЛ-10. Одновременное повышение уровня С-РБ, антител к компонентам артерий и функционально-метаболической активности моноцитов напрямую связано с ранним развитием клинических проявлений ИБС. Раннее развитие ИБС сопровождается наличием наследственности относительно ИБС, высокой активностью свободнорадикального окисления белков и выразительным нарушением функции эндотелия.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет.

Immune inflammation, cellular and humoral immunity in patients with early development of coronary heart disease

O.M. Lomakovsky

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

The aim – to identify a possible relationship between the early development of coronary artery disease and the level of cellular and humoral indicators of adaptive and innate immunity, immune inflammation in order to clarify the effect of the immune system on the early development of atherosclerosis.

Materials and methods. IHD patients with stable angina pectoris were divided into two groups: the first group (n=112) included patients with the development of clinical manifestations of IHD after 60 years (65.7±4.3 years), the second group (n=108) – patients with the development of clinical manifestations of coronary artery disease before 45 years (43.7±4.8 years). The material for the immunological study was peripheral venous blood. To determine the parameters of cellular and humoral innate and adaptive immunity in blood serum and supernatants of mononuclear cells, enzyme immunoassay was used.

Results and discussion. Comparative characteristics of patients with the development of clinical manifestations of ischemic heart disease up to 45 years compared with patients with their development after 60 years showed: clinical manifestations of dynamic coronary stenosis – in 33 versus 14 % of patients (p=0.046) (R=-0.21; p=0.046), the presence of heredity of ischemic heart disease – in 45 versus 15 % of patients (p=0.030) (R=-0.31; p=0.029), the level of specific antibodies to the damaged aorta is 10 (10–20) versus 5 (0–10) cu (p=0.033) (R=-0.31; p=0.01), the number of activated B cells with a CD40 index was 9.5 (7.0–11.9) versus 7.1 (5.6–9.9) % (p=0.019) (R=-0.32; p=0.018), free radical oxidation of proteins – 5.2 (4.0–6.6) versus 4.2 (1.7–5.7) cu (p=0.006) (R=-0.19; p=0.005), stable metabolite of blood nitric oxide NO₂ – 0.95 (0.58–1.06) and 1.04 (0.70–1.54) mg/ml (p=0.036) (R=0.17; p=0.036), IL-2 in mononuclear cells – 18.7 (15.5–21.3) versus 14.5 (11.4–15.7) pg/ml (p=0.019) (R=-0.43; p=0.016). According to factor analysis, the main independent variables were identified: IL-6 (factor 1), functional and metabolic activity of monocytes (factor 2), antibodies to arterial components (factor 3) and CRP (factor 4). Analysis of multivariate linear regression showed the total relationship of the studied factors with the early development of clinical manifestations of coronary artery disease (R=0.30; F=2.5; p=0.048) with the dominant influence of inflammatory CRP (B=0.19; p=0.046) and activity monocytes (B=0.20; p=0.045). A step-by-step analysis of linear regression found a total relationship between the early development of IHD (R=0.41; F=3.7; p=0.017) with CRP (B=0.21; p=0.10), monocyte activity (B=0.22; p=0.08) and antibodies to arterial components (B=0.21; p=0.11).

Conclusions. The early development of clinical manifestations of coronary artery disease (up to 45 years) compared with their development after 60 years is associated with a high level of activated B-lymphocytes and antibodies to the tissues of the vascular wall, active synthesis of pro-inflammatory IL-2, and a low level of anti-inflammatory IL-10. A simultaneous increase in the level of CRP, antibodies to arterial components and functional and metabolic activity of monocytes is directly related to the early development of clinical manifestations of coronary artery disease. The early development of ischemic heart disease is accompanied by the presence of heredity of ischemic heart disease, high activity of free-radical oxidation of proteins and expressive impairment of endothelial function.

Key words: ischemic heart disease, innate immunity, adaptive immunity.

Ефективність кардіоверсії в пацієнтів з поєднанням фібриляції і тріпотіння передсердь

Ю.В. Зінченко, Т.В. Міхалева, О.Я. Ільчишина

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

Мета роботи – порівняти й оцінити ефективність відновлення синусового ритму за допомогою черезстравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕКС) у хворих з тривалими епізодами ізольованого типового тріпотіння передсердь (ТП) і в пацієнтів з поєднанням фібриляції передсердь (ФП) і ТП.

Матеріали і методи. Проведено 325 процедур ЧСЕКС при тривалих епізодах ТП: від 8 днів до 2 років (у середньому $(68,20 \pm 4,76)$ доби). До госпіталізації у всіх обстежених здійснювали спроби медикаментозної кардіоверсії, але вони виявилися неефективними. Відновлювали синусовий ритм ЧСЕКС, а в разі її неефективності – за допомогою електроімпульсної терапії (ЕІТ). Усі хворі були розділені на дві групи: I група ($n=237$) – хворі з ізольованою формою ТП, II група ($n=88$) – пацієнти, у яких ЧСЕКС проводили при ТП, але із зафіксованою ФП в анамнезі або в разі трансформації ФП у ТП на тлі застосування антиаритмічної терапії. За віком, тривалістю пароксизму, наявністю артеріальної гіпертензії й органічних порушень провідної системи серця, супутньої патології, за ехокардіографічними і гемодинамічними показниками обидві групи були зіставні. За електрокардіографічними даними не виявлено статистично значущих відмінностей щодо довжини циклу тахікардії і середньої частоти скорочень шлуночків.

Результати та обговорення. Хворі II групи характеризувалися статистично значуще тривалішим анамнезом аритмії, вираженішою серцевою недостатністю, більшою частотою виникнення пароксизмів аритмії і виявлення захворювань щитоподібної залози; реєстрували статистично значуще менші амплітуди хвилі F на поверхневій електрокардіограмі й зубця A на черезстравохідній електрограмі, що пов'язано з процесами електрофізіологічного ремоделювання передсердь. Також, на відміну від пацієнтів з типовим ТП, виявлено статистично значуще зниження ефективності ЧСЕКС (відповідно 63,6 і 89 %); частіше застосування ЕІТ (10,2 і 3 %), а також частіше аритмія трансформувалася в постійну форму (25 і 7,2 %).

Висновки. У пацієнтів з тривалими епізодами типового ТП високоефективним методом кардіоверсії є ЧСЕКС, незалежно від тривалості аритмії. Хворим з наявною супутньою ФП відновлення синусового ритму доцільно проводити за допомогою ЕІТ, враховуючи її вищу ефективність порівняно із ЧСЕКС.

Ключові слова: тріпотіння передсердь, фібриляція передсердь, кардіоверсія, антиаритмічні препарати, черезстравохідна електрокардіостимуляція, електрофізіологічне ремоделювання.

Фібриляція передсердь (ФП) – найпоширеніше в клінічній практиці порушення ритму серця після екстрасистолічної аритмії. У загальній популяції поширеність ФП становить 1–2 %, в Україні її реєструють у 1,2 % міського населення та у 0,6 % – у сільській популяції; значною мірою поширеність ФП залежить від віку пацієнта [5, 12]. За останні десятиліття поширеність цієї аритмії значно зросла – до 1–1,5 %. Частота госпіталізацій з приводу ФП становить не менше 40 % від усієї кількості госпіталізацій, пов'язаних з порушеннями ритму серця, а смерт-

ність пацієнтів з ФП в 2–2,5 рази вища, ніж хворих із синусовим ритмом [12]. Клінічно ФП не тільки ускладнює перебіг основного захворювання, погіршує внутрішньосерцеву і системну гемодинаміку, а й підвищує ризик тромбоемболічних ускладнень [16].

За даними деяких досліджень, наявність ФП в анамнезі погіршує ефективність електрокардіостимуляційної кардіоверсії, а також медикаментозного і хірургічного лікування хворих з типовим тріпотінням передсердь (ТП) [1, 18]. Крім того, ФП може трансформуватися в ТП на тлі проведе-

ної антиаритмічної терапії (ААТ), що істотно впливає на клінічний перебіг аритмії і своєю чергою знижує ефективність медикаментозної кардіоверсії, особливо у хворих з тривалими пароксизмами. Антиаритмічні препарати (ААП) у таких ситуаціях малоєфективні, а електрокардіостимуляція не розглядається. У нечисленних роботах описано застосування електростимуляційної кардіоверсії у хворих з тривалими пароксизмами ТП і передбачається вплив ФП на ефективність відновлення синусового ритму [1, 11].

Мета роботи – порівняти й оцінити ефективність відновлення синусового ритму за допомогою черезстравохідної електрокардіостимуляції у хворих з тривалими епізодами ізольованого типового тріпотіння передсердь і в пацієнтів з поєднанням фібриляції і тріпотіння передсердь.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У лабораторії електрофізіологічних досліджень відділу аритмій серця ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України було проведено 325 процедур черезстравохідної електрокардіостимуляції (ЧСЕКС) для відновлення синусового ритму при тривалих епізодах ТП: у 285 (87,7 %) чоловіків і 40 (12,3 %) жінок. Вік хворих – 18–83 роки (у середньому $57,18 \pm 0,57$) року).

Пароксизми ТП виникали на тлі ішемічної хвороби серця (ІХС) у 252 (77,5 %) хворих, міокардіофіброзу – у 66 (20,3 %), кардіоміопатії ендокринного генезу – у 7 (2,2 %) пацієнтів. Артеріальну гіпертензію (АГ) виявлено у 216 (66,5 %) осіб, перенесені кардіоваскулярні втручання – у 9 (2,8 %) (з них аортокоронарне шунтування (АКШ) – у 2; стентування коронарних артерій – у 2; аневризектомію лівого шлуночка (ЛШ) – в 1). Серцеву недостатність (СН) II функціонального класу (ФК) за NYHA діагностовано у 192 (59,1 %) хворих, III ФК – у 102 (31,4 %), а систолічну дисфункцію (фракція викиду (ФВ) < 40 %) – у 25 (7,7 %). У 31 (9,5 %) пацієнта не виявлено значних ознак СН; хворі або не знали про існування аритмії, або вона суттєво не обмежувала їх у виконанні фізичних навантажень.

У дослідження не залучали хворих із гострим міокардитом, гострими запальними захворюваннями, ревматизмом, вродженими і набутими клапанними вадами серця, гострим міокардитом, гострим коронарним синдромом, СН вище II стадії або III ФК за NYHA, тяжкими порушеннями функції печінки і нирок.

У 109 (33,5 %) пацієнтів пароксизм аритмії був зареєстрований уперше. При проведенні обсте-

ження після кардіоверсії на тлі синусового ритму в 7 (2,2 %) хворих виявлено синдром слабкості синусового вузла (СВ), порушення атріовентрикулярного (АВ) проведення органічного генезу – в 1 (0,3 %). Анамнез аритмії становив від 8 днів до 30 років, у середньому 3,6 року. У всіх хворих тривалість теперішнього пароксизму була від 8 днів до 2 років (у середньому $68,2 \pm 4,76$) доби). Також у всіх обстежених був I тип тріпотіння з передсердною частотою 200–400 мс (у середньому $260,69 \pm 1,56$) мс).

Виявлена супутня патологія: цукровий діабет – у 29 (8,9 %) осіб, різні захворювання щитоподібної залози – у 49 (15,1 %), ожиріння 3-го ступеня – у 21 (6,5 %), хронічні обструктивні захворювання легень (ХОЗЛ) з дихальною недостатністю II стадії – у 25 (7,7 %) пацієнтів.

До госпіталізації у всіх обстежених здійснювали спроби медикаментозної кардіоверсії, але вони виявилися неефективними. З цією метою використовували ААП I класу (за класифікацією Е.М. Vaughan Williams) (пропафенон, етацизин) і III класу (аміодарон) та їх різні комбінації, зокрема з препаратами, які сповільнюють АВ-проведення (β -адреноблокатори, верапаміл, дилтіазем, дигоксин).

Перед відновленням ритму всім хворим проводили лікування основного захворювання, корекцію артеріального тиску (АТ) і компенсацію СН, а також антикоагулянтну терапію при тривалих пароксизмах, відповідно до чинних рекомендацій [12]. Також усім пацієнтам проводили повне клініко-інструментальне і лабораторне обстеження: клінічні й біохімічні аналізи крові й сечі, аналіз крові на гормони щитоподібної залози, реєстрацію ЕКГ у 12 стандартних відведеннях, а також трансторакальну ехокардіографію.

Структурно-функціональний стан міокарда оцінювали за загальноприйнятою методикою на ехокардіографі Sonoline-Omnia (Siemens, Німеччина) з частотою датчика 2,5 МГц. У двомірному і М-режимі визначали лінійні та об'ємні характеристики лівого (ЛП) і правого (ПП) передсердь, лівого (ЛШ) і правого (ПШ) шлуночків.

Усім хворим виконували черезстравохідну ехокардіографію для виявлення тромбів, а також маркерів внутрішньопорожнинного тромбоутворення на ультразвуковій системі HDI 5000 (Philips) мультиплановим трансезофагеальним датчиком «МРТ 7-4» з частотним діапазоном 4–7 МГц.

Враховуючи неефективність фармакологічної кардіоверсії, відновлювали синусовий ритм за допомогою ЧСЕКС, а в разі її неефективності – за допомогою електроімпульсної терапії (ЕІТ).

ЧСЕКС здійснювали із застосуванням тимчасового електрокардіостимулятора Cordelectro-05

(Литва), діагностичними електродами «ПЕДМ-6» і «ПЕДМ-9» (Україна); ЕКГ реєстрували на електрокардіографі Mingograf-82 (Siemens-Elema, Швеція).

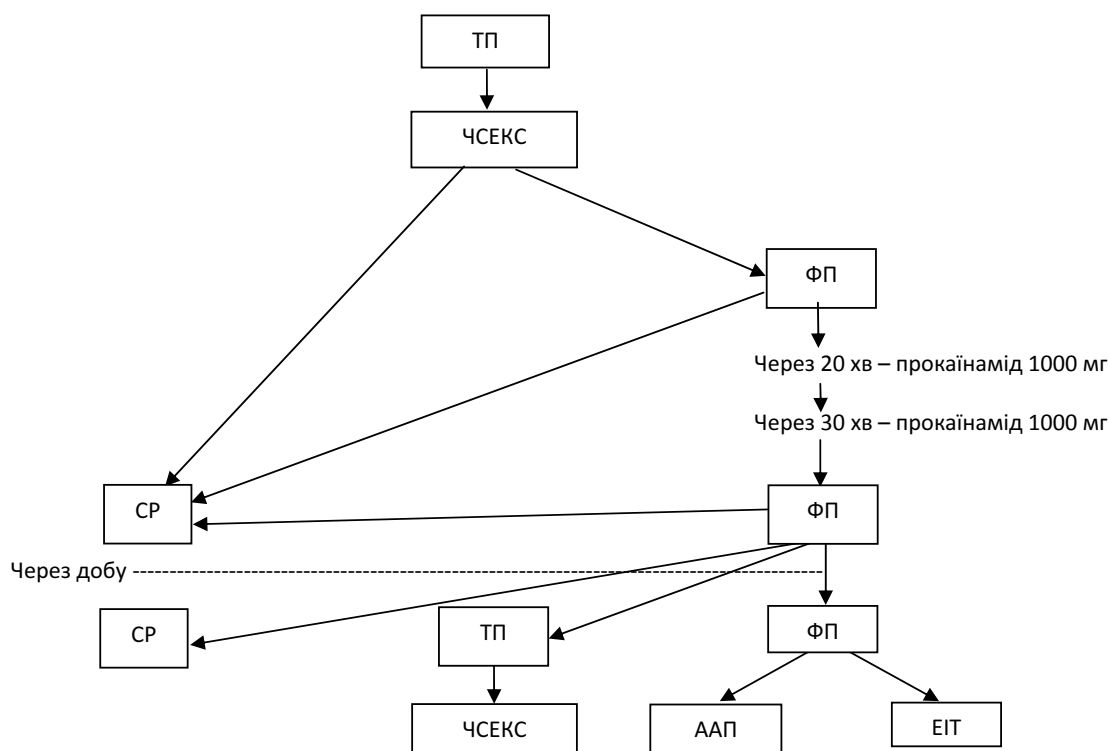
Положення електрода визначали за монополярною черезстравохідною електрограмою (ЧСЕГ). Оптимальним положенням вважали такий стан, коли від дистального полюса електрода реєстрували найчіткіші й максимальної амплітуди зубці А. Ефективність нав'язування штучного ритму на передсердя контролювали на поверхневій ЕКГ у відведеннях II, III, aVF, V1–V2, за відповідністю скорочень передсердь після кожного артефакту екстрастимулу. Електростимуляцію починали з частоти залпу, що на 35–45 % перевищує цикл тахікардії, амплітудою імпульсу 15 мА і його тривалістю 10 мс, міжелектродною відстанню 10 мм, тривалістю залпу ЕКС 2–5 с. За неможливості досягнення стабільного нав'язування ритму збільшували поступово амплітуду імпульсу на 5 мА, а також збільшували міжелектродну відстань на черезстравохідному електроді до 20 мм. При стабільному ритмоведенні передсердь і збереженні ТП стимуляцію повторювали через кілька секунд у тому ж режимі, а за відсутності ефекту – підвищували частоту стимуляції.

Кількість повторних залпів ЕКС не обмежували. Кінцевою точкою процедури було відновлення синусового ритму або переведення тріпотіння у

стійку ФП. При збереженні ФП протягом 20 хв внутрішньовенно вводили ААП. Як правило, використовували прокаїнамід у дозах 250–2000 мг. Препарат застосовували у 85 (26,2 %) хворих, у яких у результаті стимуляції виникала ФП. Якщо синусовий ритм не відновлювався і зберігалася стійка ФП після застосування ААП, протокол ЕКС завершували. Подальшу тактику відновлення синусового ритму визначали через добу. При відновленні ТП ЧСЕКС проводили повторно. У хворих зі збереженою ФП коригували ААТ або проводили ЕІТ (рисунки).

Після успішного відновлення синусового ритму виконували дообстеження пацієнтів для уточнення основного захворювання і підбору адекватної медикаментозної терапії, для чого проводили холтеровське моніторування ЕКГ, добове моніторування АТ, велоергометрію, а за необхідності – коронароангіографію і діагностичну ЧСЕКС.

Не вдалося стимуляцією відновити синусовий ритм у 81 (24,9 %) пацієнта. З них у 6 (1,8 %) хворих з ФП синусовий ритм відновився після корекції ААТ. У 23 (7,1 %) випадках ФП протягом доби трансформувалася в ТП і ритм було відновлено повторною ЧСЕКС. У 16 (4,9 %) пацієнтів відновлення ритму проводили за допомогою ЕІТ, у зв'язку зі збереженням стійкої ТП/ФП. У 36 (11,1 %) пацієнтів синусовий ритм відновити не вдалося, і у зв'язку з неефективністю ААТ, тяжкіс-



Рисунки. Протокол проведення черезстравохідної електрокардіостимуляції у хворих з тріпотінням передсердь. СП – синусовий ритм.

ттю основного захворювання, наявністю значущої супутньої патології або СН вони були виписані з постійною формою аритмії. Крім того, у 3 (0,9 %) хворих, незважаючи на успішну кардіоверсію, виникли ранні рецидиви аритмії, і вони також були виписані з постійною формою ТП/ФП.

Статистичне опрацювання отриманих результатів виконували за допомогою пакетів програм Microsoft Excel 2003 і Statistica 8.0 (StatSoft, США). Для кількісних показників розраховували середнє арифметичне і похибку середнього. Для бінарних змінних або для шкали найменувань обчислювали середній відсоток і його похибку. Відмінності між вибірками за кількісними показниками оцінювали згідно з параметричним критерієм Стюдента (t). Взаємозв'язок між кількісними змінними визначали за допомогою парного коефіцієнта кореляції Пірсона. Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Усі хворі були розділені на дві групи: I група (n=237) – хворі з ізольованою формою ТП, II група (n=88) – пацієнти, у яких стимуляцію проводили при ТП, але із зафіксованою ФП в анамнезі або в разі трансформації фібриляції в ТП на тлі застосування ААП (табл. 1).

За віком, тривалістю пароксизму, наявністю АГ і органічних порушень провідної системи серця, супутньої патології обидві групи були зіставні. Проте в II групі було більше жінок, пацієнти мали статистично значуще триваліший аритмічний анамнез, у них частіше виникали пароксизми аритмії, частіше реєстрували СН II ФК і захворювання щитоподібної залози, а в I групі з основних захворювань статистично значуще більшою була частота виявлення міокардіофіброзу (табл. 2).

Перед виконанням стимуляції всім хворим проводили ААТ (табл. 3). Дозу препаратів підбирали індивідуально, залежно від тяжкості основного захворювання, циклу тахікардії, коефіцієнта проведення на шлуночки, супутньої патології. Більшості хворих призначали аміодарон і його комбінації з іншими ААП. Аміодарон отримували в добових дозах по 200–1200 мг, пропafenон – 300–900 мг, етацизин – 100–150 мг; β -адреноблокатори: метопролол – 18,75–150 мг, бетаксол – 2,5 мг, бисопролол – 1,25–20 мг, карведилол – 12,5–25 мг; антагоністи кальцію: верапаміл – 120–160 мг, дилтіазем – 90–240 мг.

У хворих II групи статистично значуще рідше проводили лікування аміодароном, але частіше призначали різні комбінації аміодарону з іншими групами ААП (30,8 проти 51,1 %;

Таблиця 1

Клінічна характеристика обстежених хворих

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
Чоловіки	215 (90,7 %)	70 (79,5 %)*
Жінки	22 (9,3 %)	18 (20,5 %)*
Вік, роки	56,94±0,68	57,82±1,00
Міокардіофіброз	55 (23,2 %)	11 (12,5 %)*
Кардіоміопатія	4 (1,7 %)	3 (3,4 %)
ІХС	178 (75,1 %)	74 (84,1 %)
Стенокардія	32 (13,5 %)	11 (12,5 %)
Післяінфарктний кардіосклероз	14 (5,9 %)	6 (6,8 %)
Аневризма ЛШ	1 (0,4 %)	1 (1,1 %)
Кардіохірургічні втручання		
АКШ	–	2 (2,3 %)
Стентування КА	1 (0,4 %)	1 (1,1 %)
Аневризмектомія ЛШ	–	1 (1,1 %)
АГ	157 (66,2 %)	59 (67 %)
Анамнез аритмії, доби	1191,33±101,90	1786,32±192,82*
Тривалість пароксизму, доби	68,91±5,74	66,30±8,46
Синдром слабкості СВ	5 (2,1 %)	2 (2,3 %)
Дисфункція СВ	7 (3 %)	1 (1,1 %)
АВ-блокада органічного генезу	1 (0,4 %)	–
СН I ФК	24 (10,1 %)	7 (8 %)
СН II ФК	146 (61,6 %)	46 (52,3 %)
СН III ФК	67 (28,3 %)	35 (39,8 %)*
Систолічна дисфункція ЛШ	17 (7,2 %)	8 (9,1 %)
Супутня патологія		
Захворювання щитоподібної залози	29 (12,2 %)	20 (22,7 %)*
Ожиріння 3-го ступеня	15 (6,3 %)	6 (6,8 %)
Цукровий діабет	19 (8 %)	10 (11,4 %)
ХОЗЛ	23 (9,7 %)	5 (5,7 %)

Категорійні показники наведено як кількість випадків і частка, кількісні – як $M \pm m$. * Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи ($p < 0,05$).

$p < 0,001$) або пропafenон. Така попередня ААТ обумовлена тривалішим аритмічним анамнезом, частотою виникнення пароксизмів, захворюваннями щитоподібної залози, а також поєднанням ТП і ФП.

При аналізі ехокардіографічних і гемодинамічних показників у групах статистично значу-

Таблиця 2

Частота пароксизмів аритмії

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
Уперше виниклі пароксизми	84 (35,4 %)	25 (28,4 %)
1 раз у рік та рідше	69 (29,1 %)	21 (23,9 %)
2 рази в рік	29 (12,2 %)	6 (6,8 %)
1 раз у 3 місяці	37 (15,6 %)	16 (18,2 %)
Частіше 1 разу в 3 місяці	18 (7,6 %)	20 (22,7 %)*

* Різниця показника статистично значуща порівняно з таким у пацієнтів I групи ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Антиаритмічна терапія перед проведенням черезстравохідної електрокардіостимуляції

Препарат	I група (n=237)	II група (n=88)
Аміодарон	150 (63,3 %)	32 (36,4 %)*
Аміодарон + пропafenон	20 (8,4 %)	17 (19,3 %)*
Аміодарон + + β -адреноблокатор або верапаміл/дилтіазем/ дигоксин	51 (21,5 %)	24 (27,3 %)
Аміодарон + пропafenон + + β -адреноблокатор або верапаміл/дилтіазем/ дигоксин	2 (0,8 %)	4 (4,5 %)*
Пропафенон	8 (3,4 %)	8 (9,1 %)*
Пропафенон + + β -адреноблокатор	4 (1,7 %)	3 (3,4 %)
Етацин	1 (0,4 %)	–
Етацин + + β -адреноблокатор	1 (0,4 %)	–

щих відмінностей не встановлено (табл. 4). Слід відзначити, що у хворих II групи виявлено тенденцію до збільшення площі та об'єму ЛП зі зниженням ФВ.

Аналізуючи електрокардіографічні, електрофізіологічні та гемодинамічні параметри при проведенні стимуляції, не виявили статистично значущих відмінностей за довжиною циклу тахікардії (інтервал FF) і частотою скорочень шлуночків (ЧСШ), АТ, частотою безпосереднього і відстроченого відновлення ритму (табл. 5).

У II групі статистично значуще частіше використовували прокаїнамід, при цьому частіше траплялися випадки неефективної електростимуля-

Таблиця 4

Ехокардіографічні показники в обстежуваних хворих ($M \pm m$)

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
ЛП (М-режим), мм	42,57 \pm 0,46	42,81 \pm 0,67
S ЛП діастола, см ²	19,95 \pm 0,50	21,95 \pm 0,65
S ЛП систола, см ²	26,02 \pm 0,55	27,20 \pm 0,74
V ЛП діастола, мл	55,92 \pm 2,27	64,14 \pm 2,82
V ЛП систола, мл	87,25 \pm 3,19	92,9 \pm 4,5
ФВ ЛП, %	34,94 \pm 1,40	29,64 \pm 1,70
КСР ЛШ, мм	40,11 \pm 0,58	39,95 \pm 0,91
КДР ЛШ, мм	56,84 \pm 0,57	56,90 \pm 0,82
КСО ЛШ, мл	71,34 \pm 2,61	70,68 \pm 3,83
КДО ЛШ, мл	160,85 \pm 3,65	158,91 \pm 5,78
ФВ ЛЖ, %	56,10 \pm 0,78	55,78 \pm 1,69
ТМШП ЛШ, мм	10,72 \pm 0,18	10,70 \pm 0,21
ТЗС ЛШ, мм	9,65 \pm 0,14	9,85 \pm 0,22
КДР ПШ (М-режим), мм	29,46 \pm 0,68	28,40 \pm 0,91
S ПП діастола, см ²	18,98 \pm 0,50	18,75 \pm 0,75
S ПП систола, см ²	24,43 \pm 0,53	25,19 \pm 1,09
V ПП діастола, мл	76,88 \pm 2,74	75,72 \pm 4,41
V ПП систола, мл	56,33 \pm 2,29	55,07 \pm 3,21
ФВ ПП, %	27,19 \pm 1,41	26,82 \pm 1,55
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м ²	110,34 \pm 2,51	113,77 \pm 3,33

КСР – кінцевосistolічний розмір, КДР – кінцеводіастолічний розмір, КСО – кінцевосistolічний об'єм, КДО – кінцеводіастолічний об'єм, ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки, ТЗС – товщина задньої стінки.

ції щодо збереження ТП або ФП. Також у цих хворих статистично значуще знижувалися амплітуди зубця А на ЧСЕГ і хвилі F на поверхневій ЕКГ, що обумовлено електрофізіологічним і структурно-функціональним ремоделюванням міокарда передсердь на тлі тривалого анамнезу, тривалістю епізоду аритмії і наявністю супутньої ФП [4, 13, 19].

При аналізі проведених ЧСЕКС II група відрізнялася статистично значуще меншою ефективністю відновлення ритму, як при первинній ЧСЕКС, так і при електростимуляції в цілому, збереженням ТП або ФП після виконання протоколу процедури, частішим застосуванням ЕПТ, а

Таблиця 5

Аритмологічна характеристика та результати черезстравохідної електрокардіостимуляції

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
Цикл ТП (FF), мс	261,64±1,83	258,14±2,95
Середня ЧСШ, мс	661,9±10,8	643,49±15,76
Амплітуда зубця А, мВ·10	12,47±0,35	10,61±0,47*
Амплітуда хвилі F, мВ·10	2,97±0,06	2,64±0,09*
Систолічний АТ, мм рт. ст.	141,18±1,38	138,18±2,12
Діастолічний АТ, мм рт. ст.	89,16±0,78	88,98±1,28
Нормоформа ТП (≥ 660 мс)	107 (45,2 %)	37 (42,2 %)
Тахіформа ТП (< 660 мс)	130 (54,8 %)	51 (57,8 %)
ТП→СР	47 (19,8 %)	15 (17 %)
ТП→ФП→СР	148 (62,4 %)	29 (33 %)*
Відновлення СР протягом доби	21 (8,9 %)	5 (5,7 %)
Застосування прокаїнаміду	50 (21,1 %)	35 (39,8 %)*
Зберігається ФП/ТП	42 (17,7 %)	39 (44,3 %)*
ФП	33 (13,9 %)	33 (37,5 %)*
ТП	9 (3,8 %)	6 (6,8 %)

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів I групи (p<0,05).

також збереження постійної форми аритмії (табл. 6). У 1 пацієнта I групи і 2 хворих II групи після успішної кардіоверсії виникли рецидиви аритмії, і вони були виписані з постійною формою ФП/ТП.

Крім того, кількість рецидивів аритмії після відновлення синусового ритму була однаковою в обох групах, що пов'язано з аналогічною тривалістю поточного пароксизму. Відповідно до наших попередніх праць, частота виникнення рецидивів при тривалих епізодах аритмії пропорційна тривалості пароксизму, і наявність супутньої ФП істотно не вплинула на цей показник [2, 3].

Збереження аритмії у великої кількості пацієнтів II групи, ймовірно, пов'язане з електрофізіологічним і структурно-морфологічним ремоделюванням міокарда ЛП, а також формуванням стійкості кола рінтри аритмії, як одного з варіантів електрофізіологічної перебудови [6, 9, 10, 15].

Реакції та ускладнення при відновленні ритму дещо частіше виникали в II групі, що пов'язано з побічними ефектами попередньої ААТ і одночасним прийомом прокаїнаміду, які впливають на скоротливу здатність міокарда і викликають значущі брадикардії і блокади (табл. 7).

Таблиця 6

Ефективність кардіоверсії в обстежуваних хворих

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
Відновлено СР ЧСЕКС	211 (89 %)	56 (63,6 %)*
Первинна ЧСЕКС	195 (82,3 %)	49 (55,7 %)*
Повторна ЧСЕКС	16 (6,8 %)	7 (8 %)
Відновлено СР ААП	3 (1,3 %)	3 (3,4 %)
Відновлено СР ЕІТ	7 (3 %)	9 (10,2 %)*
Зберігається ФП/ТП	16 (6,8 %)	20 (22,7 %)*
Рецидиви ТП	17 (7,2 %)	7 (8 %)
Виписані з постійною ФП/ТП	17 (7,2 %)	22 (25 %)*

Таблиця 7

Реакції й ускладнення, які виникли при відновленні ритму

Показник	I група (n=237)	II група (n=88)
Кількість хворих	21 (8,9 %)	15 (17 %)*
Застосування прокаїнаміду	9 (3,8 %)	7 (8 %)
Брадикардії, блокади	9 (3,8 %)	14 (15,9 %)*
Артеріальна гіпотензія	11 (4,6 %)	5 (5,7 %)
Шлуночкові аритмії	4 (1,7 %)	1 (1,1 %)

Відповідно до сучасної класифікації порушень ритму і провідності (МКХ-10), ТП об'єднано з ФП в один вид аритмій. ТП може супроводжувати ФП, виникати на тлі прогресування основного захворювання або тривалого анамнезу ФП з погіршенням внутрішньосерцевої гемодинаміки і дилатацією правих відділів серця, трансформуватися з ФП при лікуванні ААП. Можлива і зворотна динаміка, коли ФП приєднується до ТП у хворих з органічною кардіальною патологією, тривалим існуванням аритмії і частими нападами [14, 17].

Слід також зазначити, що чинна класифікація не розподіляє ТП на істмусалежну тахікардію або аритмію іншої локалізації, наприклад, лівопередсердну. Важливе значення має також і цикл тахікардії, оскільки при ТП II типу тактика ведення хворого така ж, як і при ФП, водночас ТП I типу має в основі участь у механізмі тахікардії каватрикуспідального перешийка. За даними інших класифікацій, є визначення ізольованого ТП як lone atrial flutter, яке частіше належить до ідіопатичних аритмій, а також виникає у хворих з ХОЗЛ унаслідок дилатації правих відділів серця, і у хворих, що перенесли оперативні втручання на серці та легенях. Цей термін більше стосується типового

ТП, тобто істмусзалежної тахікардії. Але і тут необхідне клінічне розмежування на хворих без органічної кардіальної патології з механізмом виникнення за типом макрорієнтри та пацієнтів після перенесених оперативних втручань, у яких частіше трапляються інцизійні аритмії з механізмом запуску як рієнтри, так і ектопії [1, 8].

Електрофізіологічно типове ТП – це правопередсердна аритмія, в основі якої лежить механізм макрорієнтри, за якого однією з ділянок петлі є каватрикуспідальний перешийок. А ФП асоціюється з дилатацією ЛП і механізмом мікрорієнтри або ектопічного вогнища. Отже, в цих аритміях є істотні відмінності не тільки в локалізації, а й у механізмах виникнення. Цей фактор має величезне клінічне значення не лише для визначення тактики кардіоверсії, а й для вибору профілактичного антиаритмічного лікування [14, 18].

Це підтверджується в наших попередніх дослідженнях, коли ефективність ЧСЕКС при типовому ТП становить 90–95 %, незалежно від проведення фонові ААТ і тривалості пароксизму [2, 3]. У представленій роботі виявлено, що у хворих з наявністю супутньої ФП ефективність процедури знижується до 60 % і вимагає проведення протицидивної ААТ.

Ухвалення рішення щодо стратегічних підходів до лікування тривалого ТП є важливим як для вирішення питання щодо доцільності й методу відновлення синусового ритму, так і подальшого медикаментозного та хірургічного втручання. Оскільки в таких пацієнтів можлива наявність супутньої ФП, яку не завжди можна виявити за даними анамнезу, що обтяжує ефективність лікування, тактика ведення таких хворих залишається актуальною проблемою і недостатньо розробленою на цей час. За даними проведених численних досліджень, ААП мало ефективні при тривалих пароксизмах ТП [8, 12].

Згідно з останніми рекомендаціями щодо ведення хворих з надшлуночковими тахікардіями (2019), при проведенні невідкладної кардіоверсії у хворих з ТП метод електрокардіостимуляції відійшов на другий план (клас рекомендацій – II,b) [8]. Це, на наш погляд, можна пояснити недостатньо чіткою перспективою збереження синусового ритму після успішної кардіоверсії, впровадженням високотехнологічних, але водночас вартісних методик, а також високою ефективністю радіочастотної катетерної абляції каватрикуспідального перешийка. ААП I класу (флекаїнід і пропафенон) взагалі не рекомендуються до застосування (клас рекомендацій – III), оскільки їх використання має низку істотних обмежень (органічні захворювання серця, СН тощо) і побічних ефектів (підвищення кратності проведення на шлуночки – 1 : 1, шлуноч-

кові порушення ритму, гіпотензія тощо). За даними досліджень, перспективним ААП для кардіоверсії при нападі ТП, що виник гостро, є ібутилід (клас рекомендацій – I), але цей препарат не зареєстрований в Україні.

На сьогодні найефективнішим методом відновлення синусового ритму при тривалих епізодах ТП залишається електрична кардіоверсія. Проте до проведення ЕІТ необхідне прийняття рішення щодо доцільності відновлення ритму, вибору протицидивної ААТ, необхідності проведення катетерної абляції, тому що на ефективність ведення пацієнта впливатиме не тільки тяжкість кардіальної і коморбідних патологій, а й наявність ФП.

Таким чином, хворі з тривалим існуванням ТП і супутньою ФП, на відміну від пацієнтів з ізольованим типовим ТП, характеризувалися статистично значуще тривалішим анамнезом аритмії, вираженішою СН, більшою частотою виникнення пароксизмів аритмії і виявлення захворювань щитоподібної залози, а також ознаками електрофізіологічного ремодельовання передсердь, за відсутності значущих відмінностей ехокардіографічних показників. Крім того, виявлено статистично значуще зниження ефективності ЧСЕКС, тому в пацієнтів цієї категорії для відновлення синусового ритму доцільне використання ЕІТ. У хворих з типовим ТП високоефективним методом кардіоверсії є ЧСЕКС, результати якої не залежали від тривалості анамнезу аритмії. Слід зазначити, що методика електрокардіостимуляції, на відміну від ЕІТ, позбавлена більшості необхідних умов проведення процедури, має аналогічну ефективність і може застосовуватися в амбулаторних умовах.

ВИСНОВКИ

1. Хворі з тривалими епізодами тріпотіння передсердь і супутньою фібриляцією передсердь, на відміну від пацієнтів з ізольованим тріпотінням передсердь, характеризувалися статистично значуще тривалішим анамнезом аритмії, вираженішою серцевою недостатністю, більшою частотою виникнення пароксизмів аритмії і виявлення захворювань щитоподібної залози.

2. У групі хворих із супутньою фібриляцією передсердь реєстрували статистично значуще менші амплітуди хвилі F на поверхневій ЕКГ і зубця А на черезстравохідній електрограмі; зниження ефективності черезстравохідної електрокардіостимуляції, незважаючи на більш інтенсивний протокол проведення процедури; частіше застосування електроімпульсної терапії для відновлення синусового ритму і частішу трансформацію аритмії в постійну форму, ніж у пацієнтів з

ізолюваним тріпотінням передсердь, що пов'язано з процесами електрофізіологічного ремодельовання передсердь.

3. У групі хворих з поєднанням фібриляції й тріпотіння передсердь перед проведенням черезстравохідної електрокардіостимуляції статистично значуще частіше застосовували комбіновану антиаритмічну терапію і використовували під час процедури прокаїнамід, що призводило до часті-

ших ускладнень при виконанні протоколу стимуляції, у вигляді значущих брадикардій і блокад. Тому в цій категорії пацієнтів для відновлення синусового ритму недоцільно застосовувати комбінацію антиаритмічних препаратів, а логічніше і безпечніше проводити кардіоверсію за допомогою електроімпульсної терапії, враховуючи її вищу ефективність порівняно з черезстравохідною електрокардіостимуляцією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та проєкт статті, редагування тексту – Ю.З.; огляд літератури, збір матеріалу, написання статті – Т.М., О.І.

Література

1. Ардашев А.В. Трепетание предсердий: клиническая электрофизиология и катетерная абляция.– Изд. второе, исправл. и перераб.– М.: ИД «Медпрактика-М», 2012.– 232 с.
2. Зінченко Ю.В. Предикторы эффективной электрокардиостимуляционной кардиоверсии у больных с трепетанием предсердий // Укр. кардіол. журн.– 2009.– № 1.– С. 42–47.
3. Зінченко Ю.В., Вализаде Чари Джафар, Степаненко А.П. и др. Антиаритмическая подготовка перед восстановлением синусового ритма у больных с трепетанием предсердий более 7 суток // Укр. кардіол. журнал.– 2009.– № 3.– С. 42–47.
4. Кушаковский М.С., Гришкин Ю.Н. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение). Руководство для врачей.– 4-е изд., испр. и доп.– СПб: ООО «Издательство Фолиант», 2020.– 720 с.
5. Сычев О.С. Фибрилляция предсердий. Современные подходы к лечению и профилактике осложнений у пациентов с сопутствующей патологией сердца // Укр. мед. часопис.– 2011.– № 6.– С. 54–58.
6. Al-Kaisey A., Parameswaran R., Kalman J. Atrial fibrillation structural substrates: aetiology, identification and implications // Arrhythm. Electrophysiol. Rev.– 2020.– Vol. 9 (3)– P. 113–120. doi: 10.15420/aer.2020.19.
7. Brandes A., Crijns H.J.G.M., Rienstra M. et al. Cardioversion of atrial fibrillation and atrial flutter revisited: current evidence and practical guidance for a common procedure // Europace.– 2020.– Vol. 22 (8)– P. 1149–1161. doi: 10.1093/europace/ea0057.
8. Brugada J., Katritsis D., Arbelo E. et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia The Task Force for the management of patients with supraventricular tachycardia of the European Society of Cardiology (ESC): Developed in collaboration with the Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41, Issue 5.– P. 655–720. doi: 10.1093/eurheartj/ehz467.
9. De Vos C., Limantoro I., Pisters R. et al. The mechanical fibrillation pattern of the atrial myocardium is associated with acute and long-term success of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation // Heart Rhythm.– 2014.– Vol. 11 (9)– P. 1514–1521. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.04.029.
10. Ecker V., Knoery C., Rushworth G. et al. A review of factors associated with maintenance of sinus rhythm after elective electrical cardioversion for atrial fibrillation // Clin. Cardiol.– 2018.– Vol. 41 (6)– P. 862–870. doi: 10.1002/clc.22931.
11. Guichard J., Naud P., Xiong F. et al. Comparison of atrial remodeling caused by sustained atrial flutter versus atrial fibrillation // J. Am. Coll. Cardiol.– 2020.– Vol. 76 (4)– P. 374–388. doi: 10.1016/j.jacc.2020.05.062.
12. Hindricks G., Potpara T., Dagres N. et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC // Eur. Heart J.– 2020. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
13. Jalife J., Kaur K. Atrial remodeling, fibrosis, and atrial fibrillation // Trends Cardiovasc. Med.– 2015.– Vol. 25 (6)– P. 475–484. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.015.
14. Johnson D., Day J., Doty J., Bunch T. Atrial fibrillation and atrial flutter: nonpharmacologic therapy // Clin. Geriatr. Med.– 2012.– Vol. 28 (4)– P. 649–663. doi: 10.1016/j.cger.2012.07.004.
15. Kapa S., Chung M., Gopinathannair R. et al. Year in review in cardiac electrophysiology // Circ. Arrhythm. Electrophysiol.– 2020.– Vol. 13 (6)– P. e008733. doi: 10.1161/CIRCEP.120.008733.
16. Lau D., Linz D., Sanders P. New findings in atrial fibrillation mechanisms // Card. Electrophysiol. Clin.– 2019.– Vol. 11 (4)– P. 563–571. doi: 10.1016/j.ccep.2019.08.007.
17. Manolis A. Contemporary diagnosis and management of atrial flutter: a continuum of atrial fibrillation and vice versa? // Cardiol. Rev.– 2017.– Vol. 25 (6)– P. 289–297. doi: 10.1097/CRD.000000000000162.
18. Shah S., Luu S., Calestino M. et al. Management of atrial fibrillation-flutter: uptodate guideline paper on the current evidence // J. Community Hosp. Intern. Med. Perspect.– 2018.– Vol. 8 (5)– P. 269–275. doi: 10.1080/20009666.2018.1514932.
19. Thomas L., Abhayaratna W. Left Atrial Reverse Remodeling: Mechanisms, Evaluation, and Clinical Significance // JACC Cardiovasc. Imaging.– 2017.– Vol. 10 (1)– P. 65–77. doi: 10.1016/j.jcmg.2016.11.003.

Эффективность кардиоверсии у пациентов с сочетанием фибрилляции и трепетания предсердий

Ю.В. Зинченко, Т.В. Михалева, Е.Я. Ильчишина

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

Цель работы – сравнить и оценить эффективность восстановления синусового ритма с помощью чреспищеводной электрокардиостимуляции (ЧПЭКС) у больных с длительными эпизодами изолированного типичного трепетания предсердий (ТП) и у пациентов с сочетанием фибрилляции предсердий (ФП) и ТП.

Материалы и методы. Проведено 325 процедур ЧПЭКС при длительных эпизодах ТП: от 8 дней до 2 лет (в среднем $68,20 \pm 4,76$ сут). До госпитализации у всех обследованных осуществлялись попытки медикаментозной кардиоверсии, но они оказались неэффективными. Восстанавливали синусовый ритм ЧПЭКС, а в случае ее неэффективности – с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ). Все больные были разделены на две группы: I группа ($n=237$) – больные с изолированной формой ТП, II группа ($n=88$) – пациенты, у которых ЧПЭКС проводили при ТП, но с зафиксированной ФП в анамнезе или при трансформации ФП в ТП на фоне применения антиаритмической терапии. По возрасту, длительности пароксизма, наличию артериальной гипертензии и органических нарушений проводящей системы сердца, сопутствующей патологии, по эхокардиографическим и гемодинамическим показателям обе группы были сопоставимы. По электрокардиографическим параметрам не выявлено статистически значимых различий в длине цикла тахикардии и средней частоте сокращений желудочков.

Результаты и обсуждение. Больные II группы характеризовались статистически значимо более продолжительным анамнезом аритмии, более выраженной сердечной недостаточностью, большей частотой возникновения пароксизмов аритмии и выявления заболеваний щитовидной железы; у них регистрировали статистически значимо меньшие амплитуды волны F на поверхностной электрокардиограмме и зубца A на чреспищеводной электрограмме, что связано с процессами электрофизиологического ремоделирования предсердий. Также в отличие от пациентов с типичным ТП выявлено статистически значимое снижение эффективности ЧПЭКС (соответственно 63,6 и 89 %); более частое применение ЭИТ (10,2 и 3 %) и чаще аритмия трансформировалась в постоянную форму (25 и 7,2 %).

Выводы. У пациентов с длительными эпизодами типичного ТП высокоэффективным методом кардиоверсии является ЧПЭКС, независимо от продолжительности аритмии. Больным с наличием сопутствующей ФП восстановление синусового ритма целесообразно проводить с помощью ЭИТ, учитывая ее более высокую эффективность по сравнению с ЧПЭКС.

Ключевые слова: трепетание предсердий, фибрилляция предсердий, кардиоверсия, антиаритмические препараты, чреспищеводная электрокардиостимуляция, электрофизиологическое ремоделирование.

Effectiveness of restoration of sinus rhythm in patients with combined atrial fibrillation and atrial flutter

Yu.V. Zinchenko, T.V. Mikhalieva, O.Ya. Ilchyshyna

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

The aim – to compare the effectiveness of restoration of sinus rhythm by transesophageal pacing (TEECP) in patients with prolonged episodes of isolated typical atrial flutter (AFL) and in patients with a combination of atrial fibrillation (AF) and AFL.

Materials and methods. 325 procedures of TEECP were performed in cases of longlasting episodes of AFL: from 8 days to 2 years (average 68.2 ± 4.76 days). Prior to hospitalization, all subjects underwent ineffective medical cardioversion. The sinus rhythm was restored using TEECP, and in case of its ineffectiveness by means of electropulse therapy (EPT). All patients were divided into two groups: group I ($n=237$) – patients with a lone atrial flutter, and group II ($n=88$) – patients with the history of AF or in case of transformation AF into AFL because of antiarrhythmic therapy. Both groups were comparable by age, paroxysm duration, presence of hypertension and organic disorders of the heart conductive system, comorbidities, echocardiographic and hemodynamic parameters. Electrocardiographical parameters revealed no significant differences in the tachycardia cycle length and the average frequency of ventricular contractions.

Results and discussion. Patients in the group II were characterized by a significantly longer history of arrhythmia, more severe heart failure, higher frequency of arrhythmia paroxysms and detection of thyroid disorders; recorded significantly lower amplitudes of the F wave on the surface electrocardiogram and A wave on the esophageal electrogram, which was associated with the processes of electrophysiological remodeling of the atria. Also, in contrast to patients with typical AFL, there was a significant decrease in the effectiveness of TEECP (63.6 and 89 %); more frequent use of EPT (10.2 and 3 %) and more often arrhythmia has transformed into a permanent form (25 and 7.2 %).

Conclusions. In patients with prolonged episodes of typical AFL, a highly effective method of cardioversion is TEECP, regardless of the arrhythmia duration. In patients with concomitant AF, the restoration of sinus rhythm should be performed by EPT, due to its higher efficacy.

Key words: atrial flutter, atrial fibrillation, cardioversion, antiarrhythmic drugs, esophageal pacing, electrophysiological remodeling.

Виявлення вторинних дисліпідемій у осіб з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією в українській популяції

О.І. Мітченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, К.О. Тімохова¹,
Н.М. Чулаєвська¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

¹ ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Київ
² Дніпровський державний медичний університет

Мета роботи – оптимізувати діагностику сімейної гіперхолестеринемії (СГ) в Україні та визначити поширеність вторинних дисліпідемій серед осіб із «можливою» СГ.

Матеріали і методи. Популяційне дослідження проводилося в два етапи. На I етапі (2009–2013 рр.) із 1000 респондентів у 81 (8,1 %) зареєстровано рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) ≥ 5 ммоль/л. На II етапі (2019 р.) виконано дообстеження респондентів для виявлення вторинної дисліпідемії.

Результати та обговорення. Після дообстеження респондентів з «можливою» СГ на II етапі у 20,4 % виявлено цукровий діабет 2-го типу, у 14,3 % – гіпотиреоз, у 16,3 % – ожиріння II–III ступеня. У 30,6 % респондентів не виявлено досліджуваної коморбідної патології, а рівень ХСЛПНЩ знизився на тлі модифікації способу життя та статинотерапії. «Можливу» СГ було остаточно верифіковано в 9 пацієнтів з обтяженим анамнезом щодо ранньої ішемічної хвороби в них та/або близьких родичів, а також зі зростанням рівнів загального холестерину та ХСЛПНЩ на II етапі, незважаючи на статинотерапію.

Висновки. Частка респондентів з «можливою» СГ на I етапі, встановленою лише за критеріями ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, дорівнювала 8,1 %. Проте після виявлення вторинних дисліпідемій поширеність верифікованої СГ у міській популяції становила 0,9 %, а в решті випадків (80 %) підвищений рівень ХСЛПНЩ був зумовлений коморбідною патологією. Проведене дослідження доводить необхідність подальшої оптимізації алгоритму діагностики пацієнтів з порушенням ліпідного профілю для верифікації первинних і вторинних гіперхолестеринемій.

Ключові слова: вторинна гіперхолестеринемія, сімейна гіперхолестеринемія, холестерин ліпопротеїнів низької щільності, цукровий діабет 2-го типу, гіпотиреоз, ожиріння.

Серцево-судинні захворювання незмінно посідають перше місце в структурі смертності громадян України, причому в більшості випадків основою їх патогенезу є атеросклеротичне ураження судин, яке зумовлює розвиток ішемічної хвороби серця (ІХС) і цереброваскулярних захворювань [1].

Експериментальні, епідеміологічні та клінічні дослідження, виконані за останні 60 років, виявили тісний зв'язок між порушенням ліпідного спектра (дисліпідеміями) і розвитком атеросклерозу. В результаті поглибленого аналізу взаємозв'язків між рівнями холестерину та прогресуванням ате-

росклеротичного процесу була виділена група пацієнтів із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) як когорта з генетично зумовленими найбільш високими рівнями холестерину та найбільш загрозливим маніфестуванням атеросклеротичного процесу. Поширеність цього порушення ліпідного обміну, за останніми рекомендаціями Європейського товариства кардіологів / Європейської асоціації фахівців з атеросклерозу (ESC/EAS) 2019 р., визначається як 0,2–0,4 % населення. Класичним підходом для встановлення діагнозу СГ є використання критеріїв Мережі голландських ліпідних клінік (Dutch Lipid Clinic Network,

DLCN), MedPed або Simon Broome, в яких наріжним каменем діагностики слугує визначення рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) ≥ 5 ммоль/л, що навіть без наявності анамнестичних, клінічних та генетичних результатів дозволяє встановити діагноз «можливої» СГ. Проте широке використання лише цього лабораторного критерію в епідеміологічних та клінічних дослідженнях може призвести до завищення частоти випадків діагностованої СГ за рахунок хибного залучення до аналізу пацієнтів з маніфестацією вторинних дисліпідемій, сформованих на ґрунті гіпотиреозу, цукрового діабету (ЦД), ожиріння і низки інших ендокринопатій та/або захворювань печінки, нирок і підшлункової залози, враховуючи той факт, що до останнього часу не запропоновано відпрацьований алгоритм диференційної діагностики між первинними (сімейними) та вторинними гіперхолестеринеміями високих градацій при виявленні рівня ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л.

Мета роботи – оптимізувати діагностику сімейної гіперхолестеринемії в Україні та визначити поширеність вторинних дисліпідемій серед осіб із «можливою» сімейною гіперхолестеринемією.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Проаналізовано результати популяційного дослідження, проведеного спільно ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска НАМН України» і Дніпровським державним медичним університетом у 2009–2013 рр., та дані повторного поглибленого обстеження визначеного контингенту у 2019 р.

Таким чином, I етапом роботи було популяційне дослідження 1000 респондентів за європейським протоколом [3], проведене у м. Дніпро у 2009–2013 рр. Було оцінено 20 факторів серцево-судинного ризику (зокрема порушення ліпідного та вуглеводного обміну, ожиріння), що дозволило виявити 81 респондента з рівнем ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, тобто з «можливою» СГ відповідно до критеріїв DLCN. На II етапі, у 2018–2019 рр., було проведено дообстеження та субаналіз цієї когорти з метою виявлення та вилучення респондентів із вторинною дисліпідемією з когорти та остаточної верифікації СГ. Проте із 17 респондентами не було можливості встановити контакт (мігрували за межі України), 8 респондентів відмовилися від повторного огляду, двоє померло у віці понад 70 років, троє не змогли прийти на огляд у зв'язку з тяжкою супутньою онкологічною патологією. Отже, із 81 респондента повторне клінічне обстеження проведено 51 респонденту, і у 49 з них було проведено повторне клініко-лабораторне обсте-

ження та дообстеження для верифікації гіпотиреозу, ЦД 2-го типу та ожиріння II–III ступеня. Слід зазначити, що 49 осіб становили 60,5 % від початкової кількості ($n=81$) респондентів, тобто більше ніж «50 % + 1 особа», що свідчить про репрезентативність вибірки.

На II етапі застосовували такі методи дослідження:

1) загальноклінічні (збір анамнезу, об'єктивний огляд, фізикальне обстеження, антропометричні дані);

2) лабораторну характеристику ліпідного, вуглеводного, гормонального обміну: ліпідограма (загальний холестерин, ХСЛПНЩ, холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди (ТГ)); глікемічний статус (рівень глюкози натще, анамнез ЦД, рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c)); гормональний профіль (рівень тиреотропного гормону (ТТГ) на II етапі).

3) інструментальні дослідження (електрокардіографія);

4) оцінювання отриманих результатів відповідно до критеріїв DLCN.

Статистичне опрацювання матеріалу виконано за допомогою пакета прикладних програм Statistica (Statsoft, США). Оскільки групи відрізнялися за кількістю, а розподіл більшості показників не відповідав закону нормальності (перевірено за допомогою критерію Шапіро – Уїлка, $p < 0,05$), дані описували за допомогою медіани (нижній – верхній квартилі) і порівнювали за допомогою критерію Манна – Уїтні. Порівняння кількісних параметрів було проведено за допомогою рангового Т-критерію Вілкоксона. Для виявлення взаємозв'язку між показниками та описання тісноти зв'язку використовували коефіцієнт рангової кореляції r_{xy} Спірмена та шкалу Чеддока (вельми висока – висока – помітна – помірна – слабка).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

За результатами попереднього виявлення «можливої» СГ (відповідно до критеріїв DLCN) на I етапі було виділено 81 респондента з ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, тобто її поширеність становила 8,1 % у міській популяції, що значно перевищувало цей показник у світі. Відомо, що поширеність СГ у різних країнах світу визначається на рівні від 0,2 до 1,25 % [9]. Також було виявлено, що із 81 респондента на I етапі 6,1 % респондентів уже знали про наявність у них ЦД 2-го типу, 12,3 % – про наявність патології щитоподібної залози та 8,6 % мали ожиріння II ступеня. Таким чином, після проведеного аналізу було встановле-

но, що ця субпопуляція є гетерогенною за виявленою коморбідністю та поширеністю серцево-судинних факторів ризику і формує досить неоднорідну групу пацієнтів з поліетиологічним формуванням гіперхолестеринемії. Висунуто припущення, що до цієї когорти могли бути залучені пацієнти з вторинною дисліпідемією.

Попередньо всім пацієнтам на I етапі були дані рекомендації щодо модифікації способу життя (припинення куріння, дотримання дієти, фізична активність, зниження маси тіла за необхідності) та призначено ліпідознижувальну терапію.

На II етапі пацієнтів ретроспективно розділили на групи відповідно до виявленої коморбідної патології (рис. 1) за такими критеріями:

1-ша група (n=10) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі ЦД 2-го типу з рівнем глюкози натще $\geq 7,0$ ммоль/л та/або рівнем глікованого гемоглобіну $\geq 6,5$ %;

2-га група (n=7) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі гіпотиреозу з рівнем ТТГ ≥ 4 мкОд/мл;

3-тя група (n=8) – респонденти з вторинною дисліпідемією на тлі ожиріння II–III ступеня з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м²;

4-та група (n=15) – респонденти, у яких не виявлено досліджуваної коморбідної патології (ЦД 2-го типу, гіпотиреозу та ожиріння II–III ступеня) та було зафіксовано зниження рівня ХСЛПНЩ порівняно з I етапом;

5-та група (n=9) – респонденти з верифікованою «можливою» СГ, у яких вміст ХСЛПНЩ залишився на рівні ≥ 5 ммоль/л та/або збільшився порівняно з I етапом на тлі модифікації спосо-

бу життя та статинотерапії. Цю групу становили пацієнти з обтяженим анамнезом щодо раннього виявлення ІХС у них самих або в їхніх близьких родичів.

У більшості досліджень вивчають поширеність ліпідних порушень серед хворих з коморбідною патологією, яка може бути причиною вторинної дисліпідемії: гіпотиреоз, ЦД тощо. Представлене дослідження було проведено «від зворотного», тобто вивчали саме поширеність етіологічних чинників вторинної дисліпідемії в пацієнтів з рівнем ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л, оскільки обстежували респондентів популяційного дослідження, яким міг бути помилково встановлений діагноз «можливої» СГ. Згідно з даними літератури щодо поширеності ендокринопатій серед пацієнтів, які потрапили на прийом до лікаря саме через порушення ліпідного профілю, встановлено, що поширеність гіпотиреозу серед пацієнтів з дисліпідемією варіює від 15 до 28 % у різних дослідженнях [4, 5].

Детальну характеристику клінічного й лабораторного профілю респондентів (та динаміку показників на I та II етапах) залежно від наявності або відсутності коморбідної патології наведено в таблиці.

Дисліпідемія в респондентів 1-ї групи з цукровим діабетом 2-го типу

Дисліпідемія при ЦД 2-го типу головним чином характеризується підвищеним рівнем ТГ та зниженням концентрації ХСЛПВЩ у плазмі крові. Патогенез розвитку діабетичної дисліпідемії пояснюється надмірним вивільненням вільних жирних кислот (ВЖК) через підвищену актив-

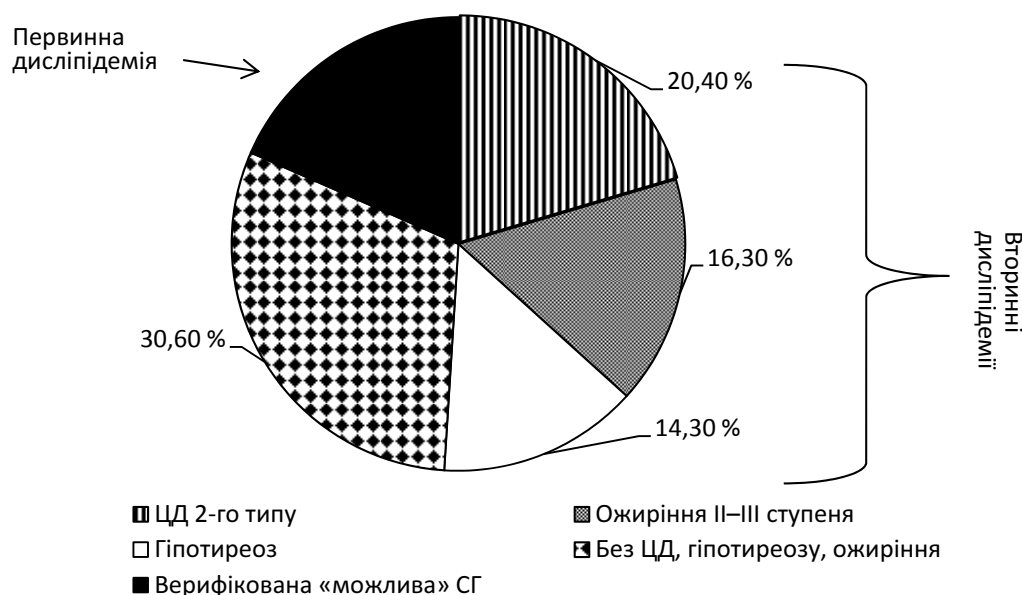


Рис. 1. Розподіл первинних (сімейних) гіперхолестеринемій та вторинних дисліпідемій серед 49 респондентів з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією після дообстеження на II етапі.

Таблиця

Клініко-лабораторний профіль респондентів у виділених групах на I та II етапах, з урахуванням впливу модифікації факторів ризику

Показник	1-ша група (n=10)	2-га група (n=7)	3-тя група (n=8)	4-та група (n=15)	5-та група (n=9)
Вік, роки					
I етап	55,9±2,6	60,40±2,53	52,60±3,39	49,35±1,95	49,50±2,58
II етап	63,7±2,7	68,6±2,8	58,6±3,5	56,50±2,11	57,40±2,83
ІМТ, кг/м ²					
I етап	30,3±1,5	31,30±1,54	35,23±0,99	27,7±3,9	26,60±1,35
II етап	29,2±2,1	30,3±2,5	37,20±0,89	28,80±0,89	28,10±1,03
Загальний холестерин, ммоль/л					
I етап	7,49±0,26	7,67±0,42	7,46±0,31	8,08±0,16	7,99±0,17
II етап	6,78±0,40	6,13±0,74	6,73±0,50	6,75±0,31 [#]	8,36±0,33
ХСЛПНЩ, ммоль/л					
I етап	5,43±0,19	5,70±0,37	5,22±0,06	5,72±0,13	5,52±0,12
II етап	4,30±0,43	4,12±0,65	4,53±0,41	4,61±0,27	6,26±0,18 [#]
ХСЛПВЩ, ммоль/л					
I етап	1,70±0,12	1,70±0,18	1,46±0,08	1,58±0,06	1,53±0,80
II етап	1,60±0,14	1,60±0,15	1,42±0,09	1,56±0,07	1,48±0,05
ТГ, ммоль/л					
I етап	2,88±0,90	2,63±1,08	2,93±0,58	2,08±0,28	2,05±0,23
II етап	2,30±0,70	1,76±0,30	2,43±0,27	1,66±0,17	2,09±0,31
Глюкоза, ммоль/л					
I етап	8,6±1,6	5,76±0,28	7,51±1,48	5,99±0,18	4,9±0,5
II етап	7,20±0,76	6,69±0,84	6,62±0,88	5,56±0,11 [*]	5,33±0,22 [*]
HbA1c, %					
I етап	–	–	–	–	–
II етап	6,60±0,31	6,22±0,23	6,12±0,32	5,37±0,09 [*]	5,53±0,13 [*]
ТТГ, мкОд/мл					
I етап	–	–	–	–	–
II етап	2,80±0,64	6,41±1,44	1,97±0,44	1,70±0,20	1,5±0,2

* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими на II етапі в пацієнтів 1-ї групи (p<0,05 за методом Манна – Уїтні). # Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів цієї ж групи на I етапі (p<0,05 за методом Манна – Уїтні).

ність гормон-чутливої ліпази, що призводить до їх надмірного транспорту до печінки і, як наслідок – підвищеної секреції ліпопротеїнів дуже низької щільності. Своєю чергою ліпопротеїни високої щільності характеризуються більшим розміром та вищою насиченістю тригліцидами. З іншого боку, інсулінорезистентність призводить до зни-

ження активності внутрішньосудинної ліпопротеїноліпази і як наслідок – до зменшення ліполізу ліпопротеїнів, збагачених тригліцидами, які є субстратом для утворення ліпопротеїнів високої щільності. Більше того, гіперінсулінемія підсилює катаболізм ХСЛПВЩ. Таким чином, при ЦД 2-го типу формується так звана «атерогенна

дисліпідемія» або «атерогенна тріада» – комбінація підвищеного рівня ТГ, низької концентрації ХСЛПВЩ та підвищений рівень «маленьких щільних часточок» ліпопротеїнів низької щільності, які є незалежно атерогенними. Крім того, знижена активність ліпопротеїніпази провокує постпрандіальну гіперліпідемію (за рахунок накопичення хіломікронів). Відомо, що при тривалому ЦД 2-го типу (більше 5–10 років) спостерігаються також і підвищені рівні загального холестерину та ХСЛПНЩ, що пояснюється їх гіпероксидацією.

У 1-й групі респондентів середній рівень глюкози натще становив $(7,23 \pm 0,76)$ ммоль/л, а середній рівень глікованого гемоглобіну – $(6,64 \pm 0,31)$ ммоль/л, які достовірно перевищували відповідні показники у 5-й ($p < 0,05$) та 4-й ($p < 0,01$) групах. У 5-й та 4-й групах середній рівень глюкози натще становив $(5,33 \pm 0,22)$ та $(5,56 \pm 0,11)$ ммоль/л, а рівень глікованого гемоглобіну – $(5,53 \pm 0,13)$ та $(5,37 \pm 0,09)$ ммоль/л відповідно. Водночас у 1-й групі спостерігався найвищий серед усіх груп рівень ТГ – $(2,34 \pm 0,70)$ ммоль/л, який можна пов'язати з дестабілізацією ЦД, та досить високі рівні загального холестерину і ХСЛПНЩ – відповідно $(6,78 \pm 0,45)$ та $(4,36 \pm 0,43)$ ммоль/л. За результатами кореляційного аналізу в 1-й групі встановлено високий зворотний взаємозв'язок між рівнем глюкози натще і глікованого гемоглобіну та рівнем ХСЛПВЩ (відповідно $r = -0,82$; $p < 0,05$ та $r = -0,80$; $p < 0,05$), помірний прямий взаємозв'язок між рівнем глюкози натще і глікованого гемоглобіну та рівнем ТГ (відповідно $r = 0,40$; $p < 0,05$ та $r = 0,30$; $p < 0,05$). Результати взаємозв'язку параметричних даних (ІМТ/окружність талії) і стану вуглеводного обміну та рівня ліпідів: виявлено помірний прямий зв'язок між ТГ та ІМТ і окружністю талії (відповідно $r = 0,49$; $p < 0,05$ та $r = 0,45$; $p < 0,05$), помітний прямий взаємозв'язок між рівнем глікованого гемоглобіну та ІМТ і окружністю талії (відповідно $r = 0,55$; $p < 0,05$ та $r = 0,56$; $p < 0,05$), глюкозою натще й окружністю талії ($r = 0,62$; $p < 0,05$) і високий прямий взаємозв'язок між глюкозою натще та ІМТ ($r = 0,76$; $p < 0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують взаємозалежний вплив порушень вуглеводного обміну та ожиріння в патогенезі розвитку дисліпідемії при ЦД 2-го типу.

Дисліпідемія в респондентів 2-ї групи з гіпотиреозом

Відомо, що взаємозв'язок між гіпотиреозом, ліпідними порушеннями та ішемічною хворобою серця було виявлено ще у 1960-х роках. У деяких випадках, навіть за відсутності симптомів гіпотиреозу, підвищений рівень холестерину розцінювали як «премікседематозний» стан. Встановлено,

що дисліпідемія при гіпотиреозі характеризується головним чином підвищеним рівнем ХСЛПНЩ та низьким рівнем ХСЛПВЩ, а основним патофізіологічним механізмом розвитку гіперхолестеринемії при гіпотиреозі є порушення зворотного транспорту холестерину (зниження активності білка, що транспортує ефіри холестерину, зниження активності печінкової ліпази; збільшення кількості фосфоліпідів у структурі ХСЛПВЩ, що призводить до її порушення). З іншого боку, зменшення кількості та активності рецепторів до апобілків ХСЛПНЩ у печінці призводить до зниження катаболізму та екскреції атерогенного холестерину [4, 7, 10].

Середній рівень ТТГ у 2-й групі респондентів становив $(6,41 \pm 1,44)$ мкОд/мл. У цій групі спостерігалися характерні для гіпотиреозу ліпідні порушення: підвищений рівень загального холестерину та ХСЛПНЩ. Середній рівень загального холестерину був $(6,13 \pm 0,74)$ ммоль/л, а ХСЛПНЩ – $(4,12 \pm 0,65)$ ммоль/л. У результаті проведення кореляційного аналізу в цій групі пацієнтів не було виявлено прямого кореляційного зв'язку між рівнями ліпідів (загального холестерину, ХСЛПНЩ) та рівнем ТТГ, що можливо пов'язано з тим, що 71,4 % пацієнтів цієї групи приймали статинотерапію і близько 50 % із них досягли цільових рівнів. Тому було вирішено поділити групу на дві підгрупи залежно від рівня ХСЛПНЩ та прийому статинів: I підгрупа, в якій рівень ХСЛПНЩ залишився більше 5 ммоль/л, та II підгрупа, в якій рівень ХСЛПНЩ знизився менше 5 ммоль/л, а у деяких навіть досяг цільового рівня. За допомогою кореляційного аналізу в I підгрупі було виявлено прямий помітний зв'язок між рівнем холестерину та рівнем ТТГ ($r = 0,63$; $p < 0,05$) і прямий помітний взаємозв'язок між рівнем ХСЛПНЩ та рівнем ТТГ ($r = 0,38$; $p < 0,05$). Ці взаємозв'язки демонструють необхідність виявлення і компенсації коморбідного стану, що може бути причиною вторинної дисліпідемії, адже поєднання патогенетичної та статинотерапії дає можливість досягнення цільових рівнів ліпідів, особливо у хворих з ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л. У II підгрупі таких закономірностей не виявлено.

Дисліпідемія в респондентів 3-ї групи з ожирінням II–III ступеня

Дисліпідемія при ожирінні характеризується збільшенням рівня ТГ та ВЖК, зниженням концентрації ХСЛПНЩ і його активності та нормальним/незначно підвищеним рівнем ХСЛПВЩ зі збільшенням рівня «малих щільних часточок» ліпопротеїнів низької щільності. Абдомінальне ожиріння призводить до інсулінорезистентності. Механізм розвитку дисліпідемії в умовах гіперін-

сулінемії та зниження чутливості до інсуліну в жировій тканині аналогічний до механізму розвитку дисліпідемії при ЦД 2-го типу.

Середнє значення ІМТ у 3-й групі становило $(37,20 \pm 0,89)$ кг/м². У той же час у цій когорті спостерігали підвищений рівень ТГ $((2,43 \pm 0,27)$ ммоль/л) і глюкози натще $((6,62 \pm 0,88)$ ммоль/л), що може бути пов'язано з наявністю метаболічного синдрому, який передбачає наявність гіпертригліцеридемії та гіперглікемії. У цій групі також було проведено кореляційний аналіз параметричних даних та показників ліпідного і вуглеводного профілів. Виявлено прямий кореляційний взаємозв'язок між ІМТ, окружністю талії та рівнями загального холестерину, ХСЛПНЩ, ТГ, глюкози натще і глікованого гемоглобіну. А саме: помітний зв'язок між ІМТ та ХСЛПНЩ ($r=0,65$; $p<0,05$), помірний – між ІМТ та рівнями загального холестерину і ТГ ($r=0,45$; $p<0,05$ в обох випадках), а також слабкий зворотний взаємозв'язок між окружністю талії та рівнем ХСЛПВЩ ($r=-0,27$; $p<0,05$). Між рівнем глюкози натще та окружністю талії виявлено прямий помірний ($r=0,47$; $p<0,05$) взаємозв'язок і між рівнем глікованого гемоглобіну та окружністю талії – прямий помітний ($r=0,59$; $p<0,05$) взаємозв'язок. Виявлені кореляційні зв'язки підтверджують наявність метаболічного синдрому в пацієнтів цієї групи.

Дисліпідемія в респондентів 4-ї групи без досліджуваної коморбідної патології

При порівнянні показників ліпідного профілю за групами в динаміці на I та II етапах (див. таблицю) встановлено, що на тлі модифікації способу життя та статинотерапії рівень загального холестерину статистично значуще знизився тільки в 4-й групі. Значення медіани на I етапі становило 8,08 ммоль/л (7,16–9,80), а на II етапі – 6,75 ммоль/л

(4,0–8,91). Зниження рівня загального холестерину, оцінене за допомогою критерію Уїлкоксона, було статистично значущим ($p=0,001$). Це вказує на більшу ефективність проведеного лікування в 4-й групі, що може бути обґрунтовано відсутністю досліджуваної коморбідної патології в цієї когорти.

Дисліпідемія в респондентів 5-ї групи з верифікованою сімейною гіперхолестеринемією

П'ята група респондентів відрізнялася статистично значуще молодшим віком порівняно з групами з ЦД 2-го типу та гіпотиреозом ($p<0,05$). На момент залучення респондентів у дослідження їх середній вік був менше 50 років. Середній рівень холестерину в цій групі на I та II етапах був найвищим порівняно з іншими групами та статистично значуще збільшився на II етапі порівняно з I етапом ($p<0,05$) і досяг рівня $(8,36 \pm 0,33)$ ммоль/л. Значення медіани ХСЛПНЩ на I етапі становило 5,52 ммоль/л (5,01–6,14), на II етапі – 6,26 ммоль/л (5,59–7,01). Спостережуване збільшення рівня ХСЛПНЩ, оцінене за допомогою критерію Уїлкоксона, було статистично значущим ($p=0,007$), тоді як у інших групах він мав тенденцію до зниження, що свідчить про певну резистентність до терапії у хворих з верифікованою СГ. Значущих кореляційних взаємозв'язків між показниками ліпідного профілю та вуглеводного і метаболічного профілів не виявлено. Але виявлено дані передчасного розвитку ІХС у респондентів і родичів першої лінії спорідненості, що збільшує кількість балів, отриманих за оцінкою відповідно до критеріїв DLCN та підтверджує діагноз «можливої» і «вірогідної» СГ у респондентів цієї групи.

Таким чином, за остаточними розрахунками встановлено, що лише в 9 пацієнтів 5-ї групи підтверджено діагноз «можливої» СГ (рис. 2). При цьому в 72 респондентів із 81 (88,9 %) у когорті з

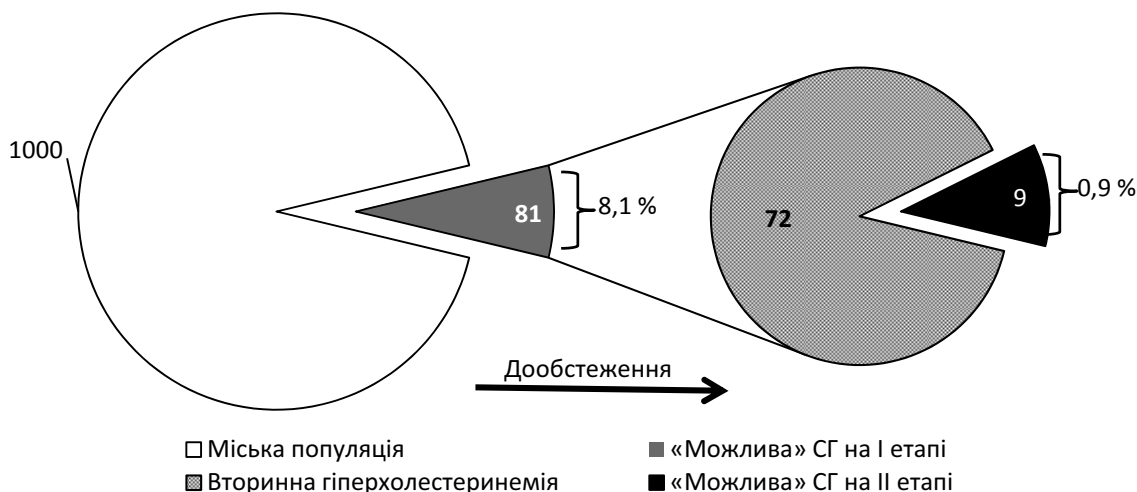


Рис. 2. Поширеність «можливої» сімейної гіперхолестеринемії на I та II етапах дослідження.

попередньо виявленою на I етапі «можливою» СГ, або в 40 (81,6 %) із 49 респондентів деталізовано лабораторно обстежених на II етапі, виявлені вторинні гіперхолестеринемії. Підвищення рівня ХСЛПНЩ ≥ 5 ммоль/л на I етапі можна пояснити наявністю коморбідного стану та його дестабілізацією в поєднанні з полігенною гіперхолестеринемією, яка, своєю чергою, не призводить до критичного зростання рівня ліпідів та такого раннього розвитку атеросклерозу, як при моногенній СГ, але при поєднанні з факторами ризику (ожиріння, інсулінорезистентність, малорухливий спосіб життя, куріння тощо) спричиняє підвищення ХСЛПНЩ і «маскується» під фенотип СГ [8].

На сьогодні доведено, що при призначенні адекватного лікування коморбідної патології зникає потреба у високих дозах статинотерапії та стає можливим досягнення цільових рівнів у ліпідному профілі, що запобігає помилковому встановленню діагнозу СГ і доводить необхідність виявлення етіологічного чинника вторинної дисліпідемії.

У Європейських рекомендаціях з діагностики і лікування дисліпідемій 2019 р. не зазначено алгоритму діагностики й лікування вторинних дисліпідемій і диференційної діагностики між сімейною, полігенною і вторинною дисліпідеміями, що, з огляду на проведені дослідження, є необхідним для верифікації діагнозу та вибору подальшого алгоритму лікування. Адже після стабілізації стану, пов'язаного з коморбідною патологією, що призводить до розвитку вторинної дисліпідемії, можлива нормалізація ліпідного профілю і підвищується ефективність статинотерапії [9]. Також досліджено, що в пацієнтів з вищим рівнем ліпідів у крові більшою мірою нормалізується ліпідний профіль лише за рахунок нормалізації рівня гормонів щитоподібної залози, ніж у пацієнтів з незначно підвищеним рівнем

холестерину [7]. Це є додатковим доказом необхідності розроблення алгоритму обстеження хворих саме з підозрою на СГ, адже це дозволить уникнути високих доз статинотерапії та додавання інших ліпідознижувальних засобів.

ВИСНОВКИ

1. За результатами аналізу популяційного дослідження, на I етапі, «можливу» сімейну гіперхолестеринемію, встановлену лише за критеріями рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності ≥ 5 ммоль/л, виявлено у 81 респондента, що становило 8,1 % у популяції. Проте, враховуючи значне перевищення отриманим результатом міжнародних стандартів поширеності сімейної гіперхолестеринемії, було заплановано подальше деталізоване обстеження цієї когорти респондентів з метою можливого виявлення вторинних дисліпідемій.

2. Після проведеного додаткового обстеження на II етапі респондентів з «можливою» сімейною гіперхолестеринемією частка виявлених у цій когорті вторинних гіперхолестеринемій, зумовлених коморбідною патологією, становила близько 80 %, при цьому величина показника поширеності сімейної гіперхолестеринемії в українській популяції зменшилася з 8,1 до 0,9 %, що відповідає її реальній поширеності, тобто у 7,2 % респондентів української популяції вторинні гіперхолестеринемії «маскувалися» під фенотип сімейної гіперхолестеринемії.

3. Проведене дослідження доводить необхідність оптимізації алгоритму діагностики пацієнтів із сімейними гіперхолестеринеміями для диференційної діагностики між первинними та вторинними гіперхолестеринеміями з покрововим вилученням впливу коморбідної патології.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: збір матеріалу – Г.К., А.Н.; опрацювання матеріалу, написання статті – К.Т., Н.Ч.; обговорення результатів та формулювання висновків – О.М., Т.К., В.Р.

Література

1. Коваленко В.М., Корнацький В.М. Проблеми здоров'я і тривалості життя в сучасних умовах. – К.: СПД ФО «Коломіцин В.Ю.», 2017. – 222 с.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М. та ін. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. – К.: Моріон, 2019. – 222 с.
3. Митченко Е.І., Мамедов М.Н., Колесник Т.В., Деев А.Д. Современный профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в городской популяции Украины // Укр. кардіол. журн. – 2013. – Додаток № 4. – С. 76–83.
4. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Гвоздик М.В. Ранні маркери атеросклерозу та серцево-судинний ризик у жінок із гіпертонічною хворобою на тлі гіпотиреозу // Ендокринологія. – 2017. – Т. 22, № 1. – С 10–17.
5. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al. ESC Scientific Document Group, 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) // Eur. Heart J. – 2020. – Vol. 41 (1). – P. 111–188. doi: 10.1093/eurheartj/ehz455.
6. Rosenson R.S., Freeman M.W., Gersh B.J., Rind D.M. Secondary causes of dyslipidemia // UpToDate, Waltham, MA. (Consultado el 4 de octubre de 2015).
7. Ross D.S. Lipid abnormalities in thyroid disease // Uptodate. – 2020.

8. Sharifi M., Futema M., Nair D., Steve E. Humphries. Polygenic Hypercholesterolemia and Cardiovascular Disease Risk // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2019. – Vol. 21(6). – P. 43. doi: 10.1007/s11886-019-1130-z.
9. Stevens C., Freiburger T., Akram A. et al. Overview of the current status of familial hypercholesterolaemia care in over 60 countries – The EAS Familial Hypercholesterolaemia Studies Collaboration (FHSC) // *Atherosclerosis.* – 2018. – Vol. 277. – P. 234–255. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.08.051.
10. Vodnala D., Rubenfire M., Brook R.D. Secondary causes of dyslipidemia // *Amer. J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 110 (6). – P. 823–825. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.04.062.

Выявление вторичных дислипидемий у лиц с «возможной» семейной гиперхолестеринемией в украинской популяции

Е.І. Митченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, Е.А. Тимохова¹, Н.Н. Чулаевская¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

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

² Днепропетровский государственный медицинский университет

Цель работы – оптимизация диагностики семейной гиперхолестеринемии (СГ) в Украине и определение распространенности вторичных дислипидемий среди лиц с «возможной» семейной гиперхолестеринемией.

Материалы и методы. Работа проведена в два этапа популяционного исследования. На I этапе (2009–2013 гг.) у 81 (8,1 %) из 1000 респондентов зарегистрирован уровень холестерина липопротеинов низкой плотности (ХСЛПНП) ≥ 5 ммоль/л. На II этапе (2019 г.) было проведено дообследование респондентов с целью выявления вторичной дислипидемии.

Результаты и обсуждение. После дообследования респондентов с «возможной» СГ на II этапе, у 20,4 % был выявлен сахарный диабет 2-го типа, у 14,3 % – гипотиреоз, у 16,3 % – ожирение II–III степени. У 30,6 % респондентов не выявлено исследуемой коморбидной патологии, а уровень ХСЛПНП снизился на фоне модификации образа жизни и статинотерапии. «Возможную» СГ было окончательно верифицировано у 9 пациентов с отягощенным анамнезом ранней ишемической болезни сердца у них и/или родственников первой линии, а также с повышением уровня общего холестерина и ХСЛПНП на II этапе, несмотря на статинотерапию.

Выводы. Доля респондентов с «возможной» СГ на I этапе, установленной на основе только одного критерия (ХСЛПНП ≥ 5 ммоль/л) составила 8,1 %. Однако после обнаружения вторичных дислипидемий распространенность верифицированной СГ в городской популяции составила 0,9 %, а в остальных случаях повышенный уровень ХСЛПНП был обусловлен коморбидной патологией. Проведенное исследование доказывает необходимость дальнейшей оптимизации алгоритма диагностики пациентов с нарушением липидного профиля для верификации первичных и вторичных гиперхолестеринемий.

Ключевые слова: вторичная гиперхолестеринемия, семейная гиперхолестеринемия, холестерин липопротеинов низкой плотности, сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз, ожирение.

Detection of secondary dyslipidemia among people with «possible» familial hypercholesterolemia in Ukrainian population

О.І. Мітченко¹, Т.В. Колесник², В.Ю. Романов¹, К.О. Тимохова¹, Н.М. Чулаєвська¹, Г.А. Косова², А.В. Надюк²

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

² Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The aim – to optimize the diagnosis of familial hypercholesterolemia (FH) in Ukraine and determine the prevalence of secondary dyslipidemia among people with «possible» FH.

Materials and methods. The work was carried out in two stages of population research. At the I stage (2009–2013), in 81 out of 1000 respondents (8.1 %) the level of LDL-C ≥ 5 mmol/l was registered. At the II stage (2019), additional survey of respondents was conducted to identify secondary dyslipidemia.

Results and discussion. After additional examination of respondents with «possible» FH on II stage, type 2 diabetes was diagnosed in 20.4 %, hypothyroidism – in 14.3 %, class II–III obesity – in 16.3 %. In 30.6 % of respondents, the understudied comorbid pathology was not detected, and the level of LDL-C decreased on the background of lifestyle modification and statin therapy. The «possible» FH was finally verified in 9 patients with a burdened anamnesis of early coronary artery disease in them and/or their first-degree relatives, as well as with an increased LDL-C and total cholesterol levels on II stage, despite statin therapy.

Conclusions. The percent of respondents with «possible» FH on the I stage, based only on criteria of LDL-C ≥ 5 mmol/l, was 8.1 %. But after the detection of secondary dyslipidemia, the prevalence of verified FH within urban population was 0.9 %. In the rest cases (80 %), the elevated level of LDL-C was associated with comorbid pathology. The study proves the need for further optimization of the management of patients with impaired lipid profile to verify primary and secondary hypercholesterolemia.

Key words: secondary hypercholesterolemia, familial hypercholesterolemia, LDL-C, type 2 diabetes mellitus, hypothyroidism, obesity.

Рівень N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ураження правого шлуночка у хворих з тромбоемболією легеневої артерії

В.Й. Целуйко¹, Л.М. Яковлева¹, С.М. Сухова², О.В. Радченко¹,
Т.В. Пильова¹, А.С. Внукова², К.Ю. Кіношенко¹, М.І. Каравайцева¹

¹ Харківська медична академія післядипломної освіти
² НКП «Міська клінічна лікарня № 8» Харківської міської ради

Мета роботи – вивчити зв'язок рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP) з клініко-анамнестичними й ехокардіографічними показниками у хворих з тромбоемболією легеневої артерії (ТЕЛА).

Матеріали і методи. Дослідження проведено за участю 45 хворих з ТЕЛА, підтвердженою за допомогою комп'ютерної томографії. Ехокардіографічне дослідження проводили за стандартним протоколом при госпіталізації пацієнтів. У хворих, поруч із проведенням стандартних лабораторних тестів, визначали рівні високочутливого тропоніну I, C-реактивного білка та NT-proBNP.

Результати та обговорення. Встановлено, що у хворих з ТЕЛА рівень NT-proBNP підвищений, навіть за умови відсутності серцевої недостатності (2932 ± 266 пг/мл). Не виявлено статистично значущих відмінностей рівня показника залежно від статі хворого ($p=0,3$), від наявності артеріальної гіпертензії ($p=0,92$) та супутнього онкологічного процесу ($p=0,88$). Виявлено кореляційну залежність між рівнем NT-proBNP та розмірами правого ($p=0,014$) й лівого ($p=0,025$) передсердь. Доведено зв'язок рівня NT-proBNP з тиском у легеневій артерії за даними ультразвукового дослідження: у хворих з ТЕЛА без ознак легеневої гіпертензії рівень NT-proBNP становив 405 пг/мл проти 4067 пг/мл у групі хворих з підвищеним тиском у легеневій артерії ($p=0,0047$). Встановлено кореляційну залежність між рівнями NT-proBNP та C-реактивного білка.

Висновки. У хворих із ТЕЛА спостерігається значне підвищення рівня NT-proBNP, ступінь якого корелює зі збільшенням розміру правого передсердя та тиском у легеневій артерії ($p=0,0047$).

Ключові слова: тромбоемболія легеневої артерії, венозний тромбоемболізм, короткотерміновий прогноз, натрійуретичний пептид.

Тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) посідає третє місце в структурі серцево-судинної смертності (поряд з інфарктом міокарда та мозковим інсультом) [8]. Летальність при ТЕЛА вища, ніж при інфаркті міокарда, становить у середньому 15 %, а протягом перших 3 міс – до 17 % [6, 22]. Летальність пацієнтів з високим ризиком у деяких дослідженнях сягала 50 %, за даними зарубіжних реєстрів. На жаль, в

Україні на сьогодні немає достовірних статистичних даних щодо поширеності тромбоемболії, летальності та смертності.

Навіть за умови сприятливого перебігу гострої ТЕЛА в подальшому можливий розвиток ускладнень, які визначатимуть якість життя, працездатність і ризик смерті. Насамперед, це ретромбози та розвиток післятромботичної легеневої гіпертензії. За даними реєстрів і нечисленних

клінічних досліджень, легенева гіпертензія після ТЕЛА розвивається у близько 4 % хворих, що не тільки суттєво знижує якість життя пацієнтів і потребує призначення вартісного лікування, а й призводить до інвалідизації працездатного населення та асоціюється з несприятливим прогнозом і збільшенням смертності [7]. Хронічна тромбоемболічна легенева гіпертензія (ХТЕЛГ) класифікується як легенева гіпертензія групи 4 за класифікацією ВООЗ [12]. ХТЕЛГ – це тяжкий стан, що характеризується наявністю хронічних організованих тромбів у легених артеріях (ЛА), які перешкоджають кровотоку в судинах. У подальшому це призводить до формування легеневої гіпертензії, правошлуночкової недостатності, втрати працездатності та потребує інвазивного або хірургічного втручання [3, 5, 13]. Хоча сучасні методи лікування забезпечують значне поліпшення при лікуванні ХТЕЛГ, у деяких хворих прогноз несприятливий [11]. Так, одно- та трирічні показники виживання хворих з важким перебігом ХТЕЛГ становлять лише 82 % та 70 % відповідно [12]. Отже, визначення діагностичних і прогностичних біомаркерів ХТЕЛГ має велике значення для раннього втручання та поліпшення прогнозу в цих пацієнтів.

На сьогодні опрацьовані різні шкали для стратифікації хворих з ТЕЛА: для визначення вірогідності розвитку захворювання (Женевська), ризику несприятливого перебігу (PESI), для оцінки ризику в онкологічних хворих [23]. Але питання прогнозування розвитку легеневої гіпертензії після ТЕЛА вивчене не достатньо.

Відомо, що існує зв'язок між дисфункцією правого шлуночка (ПШ), ознаками його ураження за результатами ехокардіографічного дослідження, рівня деяких біомаркерів, наприклад, тропоніну, та тиском у ЛА [15]. Доведено, що підвищення рівня натрійуретичного пептиду (НУП) у гострий період ТЕЛА асоціюється з виразнішими змінами правих відділів серця [16]. Проте дослідження, які б оцінювали зв'язок між рівнем НУП, особливостями ремоделювання правих відділів серця і тиском у ЛА у віддалений період нечисленні та ґрунтуються на малій вибірці [8, 18].

Мета роботи – вивчити зв'язок між рівнем N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду, клініко-анамнестичними та ехокардіографічними показниками у хворих з тромбоемболією легеневої артерії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Обстежено 45 хворих з ТЕЛА, серед яких було 24 (53,3 %) чоловіки та 21 (46,7 %) жінка,

віком 53–80 років, у середньому 64 роки. Усі ці хворі пройшли лікування в КНП «МКЛ № 8» ХМР у 2020 р., діагноз був підтверджений при комп'ютерній томографії.

При госпіталізації всім хворим проведено стратифікацію ризику для визначення терапевтичної тактики. Встановлено, що високий ризик мали 18 (40 %) хворих, проміжний високий – 13 (28,9 %), проміжний низький – 4 (8,9 %) та низький – 6 (13,3 %) осіб. Хворі з низьким ризиком були госпіталізовані у зв'язку з різних причин, як-от супутня патологія чи неможливість контролю міжнародного нормалізованого відношення при підборі дози варфарину.

При аналізі факторів ризику венозного тромбозу встановлено, що 4 хворих мали травматично-ортопедичні проблеми (2 – перелом стегна, 1 – протезування колінного суглоба, 1 – артроскопічне втручання на колінному суглобі). В 11 (24,4 %) хворих в анамнезі хвороби були відомості про венозний тромбоз. Хронічну серцеву недостатність (СН) реєстрували в 6 (13,4 %) пацієнтів, зловикісні новоутворення – у 9, серед яких двоє хворих отримували хіміотерапію.

При детальному обстеженні хворих у 8 осіб виявлено тромбоз поверхневих вен нижніх кінцівок, а у 2 – ознаки тромбофілії.

За даними комп'ютерної ангіографії, яку проводили за допомогою комплексу Somatom Definition AS 64 (Siemens, Німеччина) з внутрішньовенним контрастуванням Томогексол-350, 50 мл за стандартним протоколом, у 7 (15,7 %) хворих був виявлений масивний тромб у біфуркації, у 18 (40 %) – масивна двобічна ТЕЛА, у 10 (22,2 %) – сегментарна ТЕЛА та у 6 – тромбоемболія дрібних гілок.

Ехокардіографічне дослідження було проведено при госпіталізації хворих на апараті Acuson X2000 (Siemens, Німеччина) за стандартним протоколом. Оцінювали розміри лівого (ЛП) та правого (ПП) передсердя, кінцевосистолічний (КСР) та кінцеводіастолічний (КДР) розмір лівого шлуночка (ЛШ), розміри ПШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімпсоном, середній систолічний тиск у ЛА за формулою Kitabatake.

При обстеженні хворих, крім проведення стандартних лабораторних тестів (зокрема тропонін, D-димер, C-реактивний білок (С-РБ)), визначали рівень натрійуретичного пептиду. Показник оцінювали на кількісному імунологічному аналізаторі FA50 за допомогою тест-систем із визначення N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP). Референтні значення біомаркера: ≤ 300 пг/мл для осіб віком менше 75 років, та ≤ 450 пг/мл для осіб віком понад 75 років.

Усім пацієнтам проводили терапію згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів 2019 р.

Тромболізіс було здійснено 23 пацієнтам, це були хворі з високим та проміжним високим ризиком (стрептокіназа – 18 хворих, альтеплаза – 5). Антикоагулянтну терапію призначали всім пацієнтам при госпіталізації: хворим з тромболізісом починали з парентеральних антикоагулянтів. Хворі, які не потребували тромболітичної терапії, отримували парентеральні антикоагулянти у випадку подальшого призначення дабігатрану або апіксабану (відповідно 8 та 2 хворих) або під час підбору дози варфарину (2 хворих). Ривароксабан призначали 32 (68,9 %) хворим, після парентеральних антикоагулянтів у хворих з високим ризиком або з першого дня госпіталізації, якщо тромболітична терапія не проводилася. Троє (6,7 %) хворих померли.

Статистичне опрацювання отриманих даних виконували за допомогою прикладних програм Statistica та Microsoft Office Excel 2013. Категорійні змінні наведено як кількість випадків та частка, кількісні – у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$). При нормальному розподілі кількісні ознаки було представлено у вигляді середнє \pm стандартне відхилення ($M \pm \sigma$), для порівняння середніх двох вибірок використовували критерій Стьюдента. Міжгрупові відмінності якісних ознак оцінювали з використанням критерію χ^2 Пірсона. Використовували уні- та мультіваріантний лог-регресійний аналізи для визначення показників, що є предикторами комбінованої клінічної кінцевої точки.

РЕЗУЛЬТАТИ

За результатами лабораторних методів обстеження встановлено підвищення рівня НУП у хворих. Проведено аналіз можливого зв'язку рівня NT-proBNP з клініко-анамнестичними, ехокардіографічними показниками та даними комп'ютерної томографії.

Не виявлено статистично значущої різниці рівня показника залежно від статі хворого з ТЕЛА. Так, у чоловіків рівень NT-proBNP у середньому становив (3335 ± 943) пг/мл, а у жінок – (3072 ± 1300) пг/мл ($p=0,3$).

Не виявлено статистично значущої різниці рівня NT-proBNP у групі обстежених хворих з ТЕЛА залежно від наявності артеріальної гіпертензії ($p=0,92$) та супутнього онкологічного процесу ($p=0,88$).

Враховуючи, що рівень NT-proBNP використовується як біомаркер СН, а частина хворих

(6 пацієнтів) її мали, ми проаналізували, чи зумовлене підвищення рівня показника саме тромбоемболією ЛА, а не віддзеркалює зміни внутрішньосерцевої кінетики, притаманні СН. При порівнянні рівня показника в підгрупах хворих із СН та без неї встановлено статистично значуще вищий рівень за наявності СН – (5040 ± 2077) пг/мл, проти (2932 ± 2662) пг/мл. Привертає увагу, що навіть за умови відсутності СН, рівень біомаркера перевищував норму більше ніж у 5 разів.

Проаналізовано можливий зв'язок між показниками ехокардіографічного дослідження та рівнем NT-proBNP. Слід зазначити, що за результатами ехокардіографії (табл. 1) у середньому по групі спостерігається збільшення розмірів ПП, відношення розмірів ПШ до ЛШ, тиску в ЛА.

Для встановлення можливого зв'язку між рівнем NT-proBNP та показниками ехокардіографічного дослідження був проведений кореляційний аналіз. Найбільш виразний зв'язок рівня NT-proBNP був з розміром ПП, це спостерігалось як у цілому по групі, так і в групі хворих без СН (відповідно $R=0,38$, $p=0,01$; $R=0,37$, $p=0,02$). Водночас, як у хворих з ТЕЛА із супутньою СН, встановлено кореляційну залежність рівня біомаркера з КДР ЛШ ($R=0,87$, $p=0,05$) та КСР ЛШ ($R=0,60$, $p=0,2$). У хворих, які не мали клінічних ознак СН, статистично значущого кореляційного зв'язку між рівнем NT-proBNP та розмірами лівих камер серця не встановлено.

Як відомо, ураження ПШ є діагностичною ознакою ТЕЛА та розглядається як прогностичний критерій для визначення короткотермінового прогнозу [15], при цьому враховуються як збільшення розмірів правих камер серця, так і порушення функції, які виявляються при спекл-трекінг ехокардіографії [2]. У нашому дослідженні ознаки ураження ПШ при ультразвуковому дослідженні виявлені у 42 % хворих, а за даними комп'ютерної томографії – у 46 %. Збільшення розмірів ПШ є наслідком зростання навантаження на міокард в умовах порушень кровотоку в ЛА та зростання тиску, що теоретично є стимулом для утворення НУП. Ми провели аналіз рівня NT-proBNP та розмірів правих камер серця за даними ехокардіографії. Встановлено, що в групі хворих, в яких розміри ПШ не перевищують норму (до 3 см), рівень NT-proBNP становить (2393 ± 790) пг/мл, у той час як при збільшенні розмірів ПШ – (4890 ± 1971) пг/мл. Проте ці відмінності між групами мали характер тенденції ($p=0,089$), що насамперед пов'язано з великою похибкою та невеликою кількістю спостережень.

При порівнянні двох груп залежно від розмірів ПП (менше 4 см та більше 4 см) встановлено

Таблиця 1

Показники ехокардіографічного дослідження серця у хворих з тромбоемболією легеневої артерії

Показник	Кількість хворих	Середнє значення	Медіана	Стандартне відхилення	Похибка
ЛП, см	45	4,10	4,0	0,65	0,10
ПП, см	45	4,12	3,9	0,81	0,13
КДР ЛШ, см	45	4,65	4,7	0,56	0,09
КСР ЛШ, см	45	3,18	3,1	0,53	0,08
КДР ПШ, см	45	2,82	2,5	0,72	0,11
ТМШП, см	45	1,00	1,0	0,17	0,03
ТЗСЛШ, см	45	0,98	1,0	0,12	0,02
ФВ ЛШ, %	45	59,0	60,0	7,9	1,2
Тиск у ЛА, мм рт. ст.	45	41,4	39,0	20,0	3,13
Діастола ПШ Ve	37	49,4	47,0	16,0	2,64
Е/А ПШ	37	1,04	1,0	0,33	0,06
Об'єм ПП, мл	37	67,5	55,6	45,4	7,4
Індекс об'єму ПП, мл/м ²	37	33,7	30,0	22,1	3,7

ТМШП – товщина міжшлуночкової перегородки; ТЗСЛШ – товщина задньої стінки лівого шлуночка.

деякі статистично незначущі відмінності рівня NT-proBNP, відповідно (2436 ± 797) та (4624 ± 1881) пг/мл ($p=0,17$). Слід зазначити, що, поряд з обмеженнями недостатньої кількості обстежених хворих, недосягнення статистично значущої різниці при порівнянні груп може бути зумовлене наявністю серед пацієнтів осіб, які в анамнезі вже перенесли тромбоемболічні ускладнення, а збільшення правих камер серця є не тільки наслідком останнього гострого порушення кровотоку в ЛА, а і залишковими явищами попередніх тромбоемболій.

Проведено оцінювання рівня NT-proBNP залежно від тиску в ЛА за даними ультразвукового дослідження (1-ша підгрупа – хворі з тиском у ЛА менше 25 мм рт. ст., 2-га – понад 25 мм рт. ст.). Отримали значні відмінності рівня NT-proBNP – відповідно 405 проти 4067 пг/мл ($p=0,0047$).

Поряд з порівняльним аналізом рівня біомаркера в підгрупах хворих ми проаналізували наявність кореляційного зв'язку NT-proBNP з показниками ультразвукового обстеження серця в цілому по групі, та в підгрупах хворих залежно від наявності або відсутності СН. Результати наведено в табл. 2 і 3.

Результати цього аналізу свідчать про наявність кореляційного зв'язку між рівнем NT-proBNP та розмірами ПП ($p=0,014$) і ЛП ($p=0,025$), що деякою мірою відображає як зміни,

пов'язані з гострою ТЕЛА, так і наявність супутньої СН.

Наше припущення підтверджують результати аналізу в підгрупах хворих залежно від наявності СН.

Як свідчать наведені результати, у хворих з ТЕЛА без СН зберігається зв'язок між NT-proBNP та розміром ПП, але зникає статистична значущість зв'язку з ЛП.

Група хворих із супутньою СН була нечисленною, тому наводити результати аналізу цієї підгрупи хворих не доречно.

Ми проаналізували зв'язок між рівнем NT-proBNP, С-РБ та рівнем високочутливого тропоніну. Слід зазначити, що рівень високочутливого тропоніну був вищим за норму лише в 3 хворих, і аналізувати їх окремо не коректно.

При проведенні аналізу рівня С-РБ у хворих з ТЕЛА виявлено підвищення рівня показника майже у всіх пацієнтів (40 хворих із 45). Вивчення кореляційної залежності між рівнем NT-proBNP та С-РБ у крові, яке було проведено в 40 хворих, підтвердило наявність зв'язку ($p=0,05$).

Таким чином, результати аналізу рівня NT-proBNP у хворих з ТЕЛА свідчать, що в середньому по групі спостерігається підвищення рівня біомаркера. Встановлено зв'язок між рівнем біомаркера та С-РБ, збільшенням розмірів ПП (у цілому по групі та у хворих без СН), наявністю легеневої гіпертензії.

Таблиця 2

Кореляційна залежність рівня NT-proBNP та показників ехокардіографічного обстеження серця у хворих з тромбоемболією легеневої артерії

Показник	Кількість хворих	R	t (N-2)	p
ПП	45	0,378647	2,554887	0,014638
КДР ЛШ	45	0,131100	0,825848	0,413914
КСР ЛШ	45	0,089654	0,562155	0,577227
ПШ	45	0,261345	1,690866	0,098840
Е/А ПШ	45	0,273895	1,778482	0,083121
ФВ ЛШ	45	-0,016934	-0,105770	0,916307
Е/А ПШ	32	-0,039417	-0,216064	0,830401
Тиск у ЛА	45	0,324630	1,783415	0,085765
ТМШП	45	0,253068	1,633587	0,110394
ТЗСЛШ	45	0,102455	0,643218	0,523847
ЛП	45	0,348689	2,323379	0,025464

Таблиця 3

Кореляційний зв'язок між рівнем NT-proBNP та показниками ехокардіографії у хворих без серцевої недостатності

Показник	Кількість хворих	R	t (N-2)	p
ПП	36	0,373287	2,346210	0,024934
КДР ЛШ	36	0,030006	0,175040	0,862087
КСР ЛШ	36	-0,041460	-0,241958	0,810266
ПШ	36	0,208840	1,245191	0,221575
ФВ ЛШ	36	0,110595	0,648856	0,520790
Е/А ПШ	29	-0,11554	-0,60444	0,550596
Тиск у ЛА	25	0,271624	1,353553	0,189033
ТМЖП у діастолу	36	0,194554	1,156532	0,255526
ТЗСЛШ у діастолу	36	0,013404	0,078163	0,938156
ЛП	36	0,302709	1,851974	0,072729

ОБГОВОРЕННЯ

Останні десятиріччя дослідження вчених різних країн присвячені вивченню діагностичного та прогностичного значення рівня НУП у хворих із захворюваннями серцево-судинної системи. Як відомо, натрійуретичні пептиди (передсердний та мозковий) активно вивільняються кардіоміоцитами у відповідь на підвищення тиску в камерах серця, біомеханічне розтягнення, «перевантаження» об'ємом, міокардіальне пошкодження [9].

НУП є фізіологічним антагоністом симпатoadrenalової та ренін-ангіотензинової систем і забезпечує компенсаторно-адаптаційні механізми, завдяки позитивній дії на міокард (пригнічує проліферацію, диференціювання, клітинний ріст та міграцію, апоптоз, накопичення позаклітинного матриксу, протидіє фіброзу, запаленню, має органопротекторні властивості) і внутрішньосерцеву кінетику та гемодинаміку (вазодилатація зі зниженням периферійного опору, діуретичний і натрійуретичний ефект) [16, 17]. Враховуючи, що

НУП має короткий період напіввиведення, у клінічних дослідженнях використовують визначення більш стабільного NT-фрагмента цього показника [5].

Численними дослідженнями встановлено, що вміст мозкового НУП та NT-proBNP у плазмі відображає порушення розслаблення міокарда та корелює із ехокардіографічними показниками діастолічної та систолічної функції ЛШ, тому визначення цих біомаркерів є стандартним для обстеження хворих із СН [4, 7].

У дослідженні ICON було доведено чутливість, специфічність, предикторну цінність NT-proBNP у хворих із гострою СН. На сьогодні рівень мозкового НУП та NT-proBNP розглядається як важливий прогностичний біомаркер клінічного перебігу СН незалежно від її етіології, а підвищення рівня мозкового НУП і NT-proBNP пов'язане із ризиком загальної та кардіоваскулярної смерті, ризиком госпіталізації внаслідок прогресування СН та вимагає перегляду лікування СН [6].

Рівень НУП вивчали і у хворих з ТЕЛА. Перші дослідження, які були присвячені вивченню цього біомаркера, були опубліковані після 2005 р. [6, 7, 22]. Слід зазначити, що вони були проведені за участю невеликої кількості пацієнтів, стосувалися більше визначення рівня НУП та можливості використання показника як додаткового критерію для оцінювання ризику в пацієнтів. Часто у висновку статті звучали побажання подальших досліджень [6, 22].

Результати метааналізу 16 досліджень, який був опублікований у 2008 р., свідчать, що мозковий НУП та NT-proBNP пов'язані з діагнозом дисфункції ПШ у пацієнтів з гострим пульмональним емболізмом та є важливими предикторами загальної внутрішньолікарняної або короткочасної смертності пацієнтів [8, 20].

Метою подальших досліджень рівня біомаркера при ТЕЛА було зіставлення показників, що свідчать про зміни в серці за даними ультразвукового дослідження [5]. При обстеженні 263 пацієнтів встановлено зв'язок між ураженням ПШ та рівнем біомаркера. Так, доведено вищий рівень показника в пацієнтів з дилатацією ПШ порівняно з пацієнтами без неї, з гіпокінезом ПШ при ультразвуковому дослідженні, у хворих з тромбозом стовбура. Учені дійшли висновку, що підвищений показник НУП може бути корисним додатковим діагностичним критерієм, який дозволить уточнити індивідуальний прогноз протягом 90 днів після гострого епізоду ТЕЛА [10]. Важливе прогностичне значення рівня НУП у хворих з ТЕЛА щодо смертності як у найближчий період, так і

протягом перших трьох місяців підтверджене і в подальших дослідженнях [7].

Проте віддалений прогноз хворих, які перенесли ТЕЛА, залежить від багатьох факторів, насамперед від розвитку ретромбозу, правошлуночкової СН та ХТЕЛГ.

На сьогодні публікації, які б були присвячені вивченню зв'язку між рівнем НУП та розвитком ХТЕЛГ нечисленні.

Так, у дослідженні А.А. Клименко та співавторів, в яке було залучено 79 пацієнтів, що перенесли ТЕЛА, 43 хворих мали ХТЕЛГ, поряд з інструментальними методами, включали визначення NT-proBNP. Автори зазначають, що рівень біомаркера був вищим у хворих із легеневою гіпертензією. Підвищення рівня NT-proBNP віддзеркалює ступінь вираження ремоделювання серця, а у хворих із високим тиском у ЛА (легеневою гіпертензією II–III ступеня) – тяжкість дисфункції ПШ [19].

У нашому дослідженні ми отримали докази зв'язку між рівнем NT-proBNP та ознаками порушення функції ПШ і легеневою гіпертензією у гострий період ТЕЛА. Подальше динамічне спостереження за хворими з ТЕЛА дозволить визначити, чи має рівень NT-proBNP позитивне прогностичне значення щодо розвитку ХТЕЛГ у віддалений період.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із тромбоемболією легеневої артерії спостерігається значне підвищення рівня N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду, навіть за відсутності серцевої недостатності.

2. Підтверджено асоціацію між рівнем N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та ураженням серця в цілому по групі (доведено кореляційний зв'язок показника з розмірами лівого і правого передсердя, а серед хворих без серцевої недостатності лише з розміром правого передсердя).

3. Показано зв'язок між рівнем N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та тиском у легеневій артерії, за наявності легеневої гіпертензії (тиск понад 25 мм рт. ст.) рівень біомаркера в 10 разів вищий ($p=0,0047$), ніж у хворих без легеневої гіпертензії.

4. Доведено наявність кореляційної залежності між рівнями N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду та С-реактивного білка у хворих з тромбоемболією легеневої артерії.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: написання проекту та тексту статті, огляд літератури, фінальне редагування – В.Ц.; збір матеріалу, редагування тексту статті – Л.Я., С.С., О.Р., Т.П., А.В., К.К., М.К.; лабораторні дослідження – М.К.

Література

1. Клименко А.А., Шостак Н.А., Демидова Н.А., Новиков И.В. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: новые аспекты формирования и прогрессирования заболевания // Клиницист.– 2011.– № 5 (1).– С. 14–17. doi: 10.17650/1818-8338-2011-1-14-17.
2. Целуйко В.Й., Сухова С.М., Кіношенко К.Ю. Возможности 2D-спекл-трекінг ехокардіографії щодо діагностики дисфункції правого шлуночка у хворих з гострою тромбоемболією легеневої артерії // Укр. кардіол. журн. – 2017.– № 1.– С. 70–75.
3. Arshad N., Isaksen T., Hansen J., Brækkan S. Time trends in incidence rates of venous thromboembolism in a large cohort recruited from the general population // Eur. J. Epidemiology.– 2017.– Vol. 32 (4).– P. 299–305. doi: 10.1007/s10654-017-0238.
4. Benjamin E., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2019 Update: A Report From the American Heart Association // Circulation.– 2019.– Vol. 139 (10). doi: 10.1161/cir.0000000000000659.
5. Bikdeli B., Lobo J., Jiménez D. et al. Early Use of Echocardiography in Patients With Acute Pulmonary Embolism: Findings From the RIETE Registry // J. Amer. Heart Association.– 2018.– Vol. 7 (17). doi: 10.1161/jaha.118.009042.
6. Bondarsky E., Schaikewitz M., Filopei J., Steiger D. Brain natriuretic peptide/troponin I ratio in pulmonary embolism // Chest.– 2017.– Vol. 152, Issue 4. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.1073.
7. Borz-Baba C., Munir M., Wakefield D., Feinn R. Brain natriuretic peptide and troponin T in patients with acute pulmonary embolism and grade 3 obesity: a retrospective analysis // Cureus.– 2020.– Vol. 12 (7).– P. e9265. doi: 10.7759/cureus.9265.
8. Cavallazzi R., Nair A., Vasu T., Marik P.E. Natriuretic peptides in acute pulmonary embolism: a systematic review // Intensive Care Med.– 2008.– Vol. 34 (12).– P. 2147–2156. doi: 10.1007/s00134-008-1214-5.
9. Doresa H., Fonseca C., Leala S. NT-proBNP for risk stratification of pulmonary embolism NT-proBNP na estratificação de risco no tromboembolismo pulmonar // Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa. Portugal 7.
10. El-Habashya M.M., Khamisa A.A., Abdelhadyb A.M. Prognostic value of brain natriuretic peptide in acute pulmonary embolism // Egypt. J. Chest Diseases and Tuberculosis.– 2014.– Vol. 63, Issue 4.– P. 1035–1038.
11. Fitzgerald S. Pulmonary embolism prevalent among patients hospitalized for syncope // Neurology Today.– 2016.– Vol. 16 (22).– P. 34–35. doi: 10.1097/01.nt.0000510776.35882.ef.
12. Gall H., Hoepfer M., Richter M. et al. An epidemiological analysis of the burden of chronic thromboembolic pulmonary hypertension in the USA, Europe and Japan // Eur. Respiratory Review.– 2017.– Vol. 26 (143).– P. 160121. doi: 10.1183/16000617.0121.
13. Goldhaber S., Visani L., De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER) // Lancet.– 1999.– Vol. 353 (9162).– P. 1386–1389. doi: 10.1016/s0140-6736(98)07534-5.
14. Heit J. The Epidemiology of Venous Thromboembolism in the Community // Arteriosclerosis, Thrombosis, And Vascular Biology.– 2008.– 28(3).– P. 370–372. doi: 10.1161/atvbaha.108.162545.
15. Jiménez D., Bikdeli B., Barrios D. et al. Epidemiology, patterns of care and mortality for patients with hemodynamically unstable acute symptomatic pulmonary embolism // Intern. J. Cardiology.– 2018.– Vol. 269.– P. 327–333. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.059.
16. Kempny A., McCabe C., Dimopoulos K. et al. Incidence, mortality and bleeding rates associated with pulmonary embolism in England between 1997 and 2015 // Intern. J. Cardiology.– 2019.– Vol. 277.– P. 229–234. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.10.001.
17. Kiely D.G., Kennedy N.S., Pirzada O. et al. Elevated levels of natriuretic peptides in patients with pulmonary thromboembolism // Respiratory Medicine.– 2005.– Vol. 99, Issue 10.– P. 1286–1291. doi: 10.1016/j.rmed.2005.02.029.
18. Kiran G., Chandrasekhar P., Ali S. Association between 2D echocardiographic right atrial volume to left atrial volume (RAV/LAV) ratio and in-hospital prognosis in thrombolysed acute pulmonary thromboembolism patients // Indian Heart J.– 2020.– Vol. 72 (6).– P. 610–613. doi: 10.1016/j.ihj.2020.09.008.
19. Konstantinides S., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS) // Eur. Heart J.– 2019.– Vol. 41(4).– P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
20. Konstantinides S.V., Meyer G., Becattini C. et al. 2019 ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism Developed in Collaboration With the European Respiratory Society (ERS): The Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (4).– P. 543–603. doi: 10.1093/eurheartj/ehz405.
21. Olié V., Fuhrman C., Chin F. et al. Time trends in pulmonary embolism mortality in France, 2000-2010 // Thrombosis Research.– 2015.– Vol. 135(2).– P. 334–338. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.002.
22. Schreiber D., Fansler J., Briese B. et al. Risk Stratification of Patients with Acute Pulmonary Embolism using the Pulmonary Embolism Severity Index Score from the Emergency Medicine Pulmonary Embolism in the Real World Registry (EMPEROR) // J. Emergency Medicine.– 2009.– Vol. 37 (2).– P. 218. doi: 10.1016/j.jemermed.2009.06.023.
23. Spirk D., Aujesky D., Stuck A. et al. Clinical Outcomes of

Venous Thromboembolism in Patients with and without Cancer: The SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER) // *Seminars In Thrombosis And Hemostasis.*– 2016.– Vol. 42 (06).– P. 642–649. doi: 10.1055/s-0036-1584131.

24. Spirk D., Sebastian T., Banyai M. et al. Venous Thromboembolism and Renal Impairment: Insights from the SWISS Venous Thromboembolism Registry (SWIVTER) // *Seminars In Thrombosis And Hemostasis.*– 2019.– Vol. 45 (08).– P. 851–858. doi: 10.1055/s-0039-1698770.

Уровень N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида и поражение правого желудочка у больных с тромбоэмболией легочной артерии

В.И. Целуйко¹, Л.Н. Яковлева¹, С.Н. Сухова², О.В. Радченко¹, Т.В. Пылёва¹, А.С. Внукова², К.Ю. Киношенко¹, М.И. Каравайцева¹

¹ Харьковская медицинская академия последипломного образования

² НКП «Городская клиническая больница № 8» Харьковского городского совета

Цель работы – изучить связь уровня N-терминального фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) с клинико-anamnestическими и эхокардиографическими показателями у больных с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА).

Материалы и методы. Исследование проведено при участии 45 больных с ТЭЛА, которая была подтверждена при компьютерной томографии. Эхокардиографическое исследование было проведено при госпитализации больных по стандартному протоколу. В план обследования больных, наряду со стандартными лабораторными тестами, включали определение уровня высокочувствительного тропонина I, C-реактивного пептида (С-РБ) и NT-proBNP.

Результаты и обсуждение. Установлено, что у больных с ТЭЛА уровень NT-proBNP повышенный, даже при отсутствии сердечной недостаточности ((2932±266) пг/мл). Не выявлено достоверных различий уровня показателя в зависимости от пола больного (p=0,3), от наличия артериальной гипертензии (p=0,92) и сопутствующего онкологического процесса (p=0,88). Обнаружена корреляционная зависимость между уровнем NT-proBNP и размерами правого (p=0,014) и левого (p=0,025) предсердий. Доказана связь уровня NT-proBNP с давлением в легочной артерии по данным ультразвукового исследования: у больных с ТЭЛА без признаков легочной гипертензии уровень NT-proBNP – 405 по сравнению с 4067 пг/мл в группе больных с повышенным давлением в легочной артерии (p=0,0047). Установлена корреляционная зависимость между уровнями NT-proBNP и С-РБ.

Выводы. У больных с ТЭЛА отмечается значительное повышение уровня NT-proBNP, степень которого коррелирует с увеличением размера правого предсердия и давлением в легочной артерии (p=0,0047).

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоэмболизм, краткосрочный прогноз, натрийуретический пептид.

NT-proBNP level and lesion of the right ventricle in patients with pulmonary embolism

V.Y. Tseluyko¹, L.M. Yakovleva¹, S.M. Sukhova², O.V. Radchenko¹, T.V. Pylova¹, A.S. Vnukova², K.Yu. Kinoshenko¹, M.I. Karavaitseva¹

¹ Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine

² City Clinical Hospital # 8, Kharkiv, Ukraine

The aim – to study the relationship between the level of NT-proBNP, clinical-anamnesic and echocardiographic parameters in patients with pulmonary embolism (PE).

Materials and methods. The study was carried out on 45 patients with PE, which was confirmed by computed tomography. An echocardiographic study was carried out during hospitalization of patients according to the standard protocol. The examination plan of patients, along with standard laboratory tests, included the determination of the level of highly sensitive troponin I, C-reactive peptide (CRP) and NT-proBNP.

Results and discussion. The level of NT-proBNP is increased in patients with PE, even in the absence of heart failure (2932±266 pg/ml). There were no significant differences in the level of the indicator depending on the gender of patients (p=0.3), on the presence of arterial hypertension (p=0.92) and the concomitant oncological process (p=0.88). A correlation was found between NT-proBNP level and the size of the right and left atrium: right atrium (p=0.014), left atrium (p=0.025). The relationship between the level of NT-proBNP and the pressure in the pulmonary artery according to ultrasound data was proved (in patients with PE without signs of pulmonary hypertension, the level of NT-proBNP is 405 pg/ml, versus 4067 pg/ml in the group of patients with increased pressure in the pulmonary artery (p=0.0047). A correlation was found between the levels of NT-proBNP and CRP.

Conclusions. There is a significant increase in the level of NT-proBNP in patients with PE, the degree of which correlates with an increase in the size of the right atrium and pressure in the pulmonary artery (p=0.0047).

Key words: pulmonary embolism, venous thromboembolism, short-term prognosis, natriuretic peptide.

Ефективність серцевої ресинхронізувальної терапії у хворого з кардіомегалією: огляд літератури і клінічний випадок

О.Г. Несукай, Р.М. Кириченко, Т.М. Корнієнко, С.В. Чернюк,
Є.Ю. Тітов, Й.Й. Гіреш, С.В. Лизогуб

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

Стаття присвячена серцевій ресинхронізувальній терапії – методу лікування хронічної серцевої недостатності за допомогою бівентрикулярної кардіостимуляції. У статті розглядається історія розвитку методу від перших спроб усунення диссинхронії серця до теперішнього часу. За останні 20 років метод вдосконалювався як технічно, так і з точки зору формування сучасних показань до його застосування. На основі результатів рандомізованих клінічних досліджень з вивчення ефективності методу показано вдосконалення показань і критеріїв відбору пацієнтів для серцевої ресинхронізувальної терапії. Описується клінічний випадок успішної серцевої ресинхронізувальної терапії в пацієнта з кардіомегалією, тяжкою хронічною серцевою недостатністю і повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса на тлі тривалої оптимальної медикаментозної терапії.

Ключові слова: кардіомегалія, хронічна серцева недостатність, серцева ресинхронізувальна терапія, блокада лівої ніжки пучка Гіса.

Хронічна серцева недостатність (ХСН) є значущою медико-соціальною проблемою з огляду на значну поширеність, високу смертність, зокрема раптову серцеву смерть (РСС), та інвалідизацію пацієнтів. Діагностика й лікування ХСН вимагають значних витрат системи охорони здоров'я і суспільства в цілому, основною проблемою в лікуванні пацієнтів із ХСН є необхідність частих госпіталізацій, пов'язаних з декомпенсацією [36, 38].

У 25–30 % хворих із ХСН виникають порушення синхронізації (роз'єднаність скорочень камер серця і сегментів міокарда внаслідок порушень проведення імпульсу), серед яких найпоширенішими є атріовентрикулярна (АВ) блокада I ступеня, блокади ніжок пучка Гіса, порушення між- і внутрішньошлуночкової провідності. Збільшення часу передсердно-шлуночкового проведення супроводжується порушенням фазової

структури серцевого циклу: вкорочення часу діастолічного наповнення лівого шлуночка (ЛШ) призводить до нівелювання внеску систоли передсердь у період пізнього діастолічного наповнення шлуночків [3, 33]. Порушення проведення ніжками системи Гіса – Пуркін'є призводять до механічної між- і внутрішньошлуночкової диссинхронії і ще частіше до явищ блокади лівої ніжки пучка Гіса (БЛНПГ) [13, 25]. У результаті механічна систола ЛШ помітно запізнюється щодо систоли правого шлуночка (ПШ) і стає тривалішою, збудження задньобічної стінки ЛШ відбувається пізніше, ніж міжшлуночкової перегородки (МШП), що значно знижує гемодинамічну ефективність систоли ЛШ через відсутність синхронності скорочення стінок ЛШ. Роз'єднана активація папілярних м'язів мітрального клапана веде до так званої пізньої діастолічної або пресистоличної регургітації, яка не пов'язана з анатомічним субстратом і є

оборотною [6]. Наявність БЛНПГ у пацієнтів із ХСН асоційована з тяжчим клінічним перебігом ХСН, збільшенням загального ризику смерті й ризику РСС [3].

Сьогодні ефективно лікувати хворих із ХСН із дисинхронією міокарда стало можливим завдяки впровадженню в клінічну практику серцевої ресинхронізувальної терапії (СРТ). Терміном СРТ позначають стимуляцію ПШ і ЛШ, синхронізовану з передсердним ритмом, що дозволяє коригувати внутрішньосерцеве проведення і приводить до нормалізації послідовності збудження різних відділів серця й усунення або мінімізації механічної дисинхронії серця [1]. СРТ здійснюється за допомогою електрокардіостимулятора з трьома стимуляційними електродами: правопередсердним, право- та лівошлуночковими. Електроди можуть імплантуватися трансвенозним або хірургічним способом, а також за допомогою торакотомії. З розвитком кардіостимуляції відбувався пошук найоптимальнішого положення електрода з точки зору впливу поширення збудження на скоротливу здатність міокарда і серцеву гемодинаміку. Використання ехокардіографії (ЕхоКГ) дає можливість вибору оптимальної позиції при імплантації лівошлуночкового електрода, при цьому найперспективнішим напрямком для вилучення рубцевих зон ЛШ є використання методу спектрекінг [2].

Першою роботою з вивчення залежності насосної функції серця від послідовності та синхронності поширення процесів збудження передсерддями і шлуночками вважається публікація С. Wiggers, який ще у 1925 р. показав, що аномальна активація шлуночків при стимуляції верхівки ПШ у ссавців веде до зниження функції і структурних змін ЛШ [47].

Практично до кінця 80-х років ХХ ст. вважалося, що блокади ніжок пучка Гіса не впливають на внутрішньосерцеву гемодинаміку, патогенез ХСН і тривалість життя пацієнтів. Надалі завдяки розвитку і широкому застосуванню ЕхоКГ прийшло розуміння того, що наявність широкого комплексу QRS і особливо БЛНПГ асоційовані з порушеннями кардіогемодинаміки.

Лише у 1989 р. С.Л. Grines та співавтори показали, що аномальний рух МШП при БЛНПГ відповідав періодам асинхронії між ПШ і ЛШ. Ця втрата внеску МШП у скорочення призводила до зменшення глобальної фракції викиду (ФВ) у пацієнтів із БЛНПГ порівняно з особами без БЛНПГ [29].

Таким чином, розуміння негативних наслідків дисинхронії стало основною передумовою для появи і розвитку СРТ.

Першою публікацією про клінічне застосування СРТ вважається стаття S. Cazeau та співавторів (1994), в якій описано клінічний випадок проведення чотирикамерної постійної стимуляції серця в пацієнта з термінальною ХСН, БЛНПГ з тривалістю комплексу QRS понад 200 мс і АВ-блокадою I ступеня. Хворому було імплантовано DDD електрокардіостимулятор з ендокардіальними електродами в правих камерах серця, коронарному синусі (для лівого передсердя (ЛП)) і торакаоскопічно імплантованим електродом для епікардіальної стимуляції ЛШ. У результаті на госпітальному етапі відбулося збільшення ФВ ЛШ на 20–25 % і поліпшення клінічного стану пацієнта [21].

Далі в розвитку методики СРТ виникла проблема трансвенозної імплантації ЛШ електрода. У 1998 р. J.-C. Daubert та співавтори запропонували проводити електрод для стимуляції ЛШ через коронарні вени. Методика набула найбільшого поширення, і компаніями-виробниками були створені спеціальні електроди і системи доставки електрода у венозну систему серця [1, 24].

У першому багатоцентровому рандомізованому клінічному дослідженні (РКД) MUSTIC SR (Multisite Stimulation in Cardiomyopathy Sinus Rhythm) порівнювали періоди СРТ і відсутності такої у хворих із тяжкою ХСН і порушеннями міжшлуночкового проведення (QRS > 150 мс). СРТ приводила до поліпшення якості життя, зменшення функціонального класу (ФК) ХСН, кількості госпіталізацій, пікової потреби в кисні, поліпшення показників тесту з 6-хвилинним навантаженням. Була виявлена кореляція між зміною ширини комплексу QRS до та після СРТ [20].

У проспективне РКД MIRACLE (Multicenter In Sync Randomized Clinical Evaluation) було залучено 453 пацієнтів з ХСН і ФВ ЛШ $\leq 35\%$ у поєднанні з розширеним комплексом QRS ≥ 130 мс. Усі пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію (ОМТ) ХСН і були рандомізовані на групи СРТ (n=228) і контролю (n=225). Результати продемонстрували статистично значуще зниження смертності в пацієнтів із СРТ за 6 місяців спостереження [9].

У великому проспективному РКД COMPANION, яке проводилося у 182 центрах США, порівнювали три групи пацієнтів: 1-ша – з ОМТ ХСН (n=308), 2-га – з ОМТ і СРТ (n=617), 3-тя – з ОМТ ХСН і СРТ-Д (СРТ і дефібрилятор) (n=595). Показано близьке до статистично значущого зниження загальної смертності на 24 % (p=0,059) у групі СРТ і на 36 % (p=0,003) у групі СРТ-Д проти такої в групі з ОМТ [19]. Відбулося статистично значуще зниження ризику госпіталізації або смерті внаслідок серцево-судинних причин у групі СРТ на 25 %, у групі СРТ-Д – на 28 %

порівняно з такими в групі з ОМТ. У пацієнтів з вираженою ХСН і подовженим комплексом QRS СРТ зменшувала комбінований ризик першої госпіталізації і смерті від усіх причин, а СРТ з функцією дефібриляції (СРТ-Д) статистично значуще знижувала загальну смертність [11, 19].

Позитивні ефекти СРТ були підтверджені у двох великих метааналізах РКД: F.A. McAlister та співавтори залучили 9 досліджень (n=3216), M. Rivera-Ayerza та співавтори – 5 основних досліджень (група СРТ (n=1343) і група контролю (n=1028)) [35, 39]. Автори констатували: що СРТ статистично значуще поліпшує функцію ЛШ, якість життя і ФК ХСН, крім того, статистично значуще зменшує кількість госпіталізацій, пов'язаних із ХСН, і знижує ризик загальної смертності за рахунок зменшення смертності від ХСН.

У РКД CARE-HF (Cardiac Resynchronization – Heart Failure Study Investigators) уперше був показаний позитивний вплив СРТ (без функції дефібрилятора) на тривалість життя пацієнтів з ХСН протягом тривалого (29,4 міс) періоду спостереження. У групі СРТ відбувалося статистично значуще зменшення ризику загальної смертності за рахунок як зменшення смертності від ХСН, так і кількості випадків РСС. Також було продемонстроване зворотне ремодельовання ЛШ: зменшення міжшлуночкової механічної затримки, кінцевосистолічного об'єму, площі мітральної регургітації, збільшення ФВ ЛШ і покращання нейрогормональної регуляції під впливом СРТ. Це дослідження було першим, в якому при відборі пацієнтів, крім тривалості комплексу QRS, використовували ЕхоКГ-критерії розпізнавання диссинхронії шлуночків. Якщо тривалість комплексу QRS становила 120–149 мс, диссинхронія мала бути підтверджена ЕхоКГ-критеріями: затримкою передвигнання з аорти > 140 мс; міжшлуночковою механічною затримкою > 40 мс; затримкою активації задньобічної стінки ЛШ [27].

Існують переконливі докази як коротко-, так і довгострокових ефектів СРТ у пацієнтів із ХСН. Результати 19 РКД (4510 пацієнтів з ХСН III–IV ФК і розширенням комплексу QRS) були узагальнені в метааналізі N.S. Al-Majed та співавторів [10]. Після проведення СРТ статистично значуще збільшувалася ФВ ЛШ, кількість госпіталізацій з приводу ХСН зменшилася на 35 %, а загальна смертність – на 22 %. У пацієнтів із симптомами ХСН I і II ФК спостерігалось зниження смертності від усіх причин і госпіталізації без покращання якості життя [10].

Актуальною проблемою є питання оцінки і прогнозування ефективності СРТ [24, 30, 40], оскільки у 20–30 % пацієнтів з ХСН відсутня

позитивна відповідь на СРТ [27]. До найчастіших причин невдач відносять недосконалість критеріїв відбору хворих, великий обсяг рубцевого ураження міокарда, неоптимальні параметри програмування пристрою, нецільові позиції шлуночкових електродів і малу частку істинної бівентрикулярної стимуляції [15, 50].

Одним із основних способів збільшення ефективності СРТ є ретельний відбір пацієнтів. Для визначення повної БЛНПГ існує багато критеріїв, що враховують різні ЕКГ-ознаки, причому вони розрізняються як у клінічних рекомендаціях, так і у великих багатоцентрових дослідженнях, в яких оцінювали морфологію комплексу QRS [5, 12, 16, 26, 34, 38, 46]. Метааналізи, які об'єднали результати цих досліджень, не виявили значущого зв'язку морфології комплексу QRS зі зниженням ризику смертності від усіх причин, госпіталізації з приводу ХСН і смерті [23]. Одним із пояснень цих протиріч може бути відсутність єдиного підходу при визначенні морфології комплексу QRS [5]. У багатоцентровому дослідженні A.M.W. van Stipdonk та співавторів виявлено відмінності у визначенні повної БЛНПГ при використанні критеріїв АНА, ESC, Strauss і MADITCART [45]. Так, тільки у 13,8 % пацієнтів повна БЛНПГ була визначена за всіма чотирма критеріями, а показники чутливості й специфічності значно варіювали. У дослідженні M. Caputo та співавторів імовірність госпіталізації з приводу ХСН, а також виживання були статистично значуще кращими в пацієнтів з повною БЛНПГ [18]. Раніше було показано, що повна БЛНПГ, визначена за критерієм Strauss, пов'язана з вищою виживаністю і найкращою ЕхоКГ-відповіддю на СРТ порівняно з іншими критеріями повної БЛНПГ [31, 33, 43]. Комп'ютерне моделювання показало, що за наявності моделі гіпертрофії/дилатації ЛШ і неповної БЛНПГ критерій Strauss (тривалість QRS \geq 140 мс для чоловіків та \geq 130 мс для жінок) має вищу специфічність (100 % проти 48 %) порівняно з традиційним критерієм повної БЛНПГ (ширина QRS > 120 мс і наявність QS або rS у V1).

На формулювання показань для СРТ вплинули результати РКД MADIT-CRT, які показали, що використання СРТ у пацієнтів з морфологією комплексу QRS, котра не відповідала БЛНПГ (блокада правої ніжки пучка Гіса та інші порушення міжшлуночкової провідності), не приводить до значного позитивного клінічного ефекту, особливо в пацієнтів з тривалістю комплексу QRS до 150 мс [49].

Метааналіз РКД з використанням критеріїв повної БЛНПГ показав, що тривалість комплексу QRS, але не його морфологія, була єдиним значущим ЕКГ-предиктором поліпшення прогнозу

на тлі СРТ [22]. Аналіз досліджуваних підгруп щодо оцінки впливу ширини комплексу QRS на ефективність СРТ показав, що в пацієнтів з ХСН ІІІ–ІV ФК, які мали тривалість комплексу QRS ≥ 150 мс, значно знижувався рівень загальної смертності та/або госпіталізацій (COMPANION, CARE-HF) [27]. Відповідь на СРТ була менш вираженою при зменшенні тривалості комплексу QRS. Метааналіз, проведений R.M. Shah та співавторами, показав, що СРТ не впливає на смертність від ХСН і кількість госпіталізацій з приводу ХСН у пацієнтів із систолічною недостатністю і тривалістю комплексу QRS ≤ 130 мс і пов'язана з вищою смертністю від усіх причин порівняно з імплантацією кардіовертера-дефібрилятора [42]. З урахуванням отриманих даних у рекомендаціях Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування ХСН (ESC, 2016) регламентовано, що СРТ протипоказана пацієнтам з тривалістю комплексу QRS < 130 мс (клас рекомендації ІІІ, рівень доказів А) [38].

За результатами великих багатоцентрових РКД, повна БЛНПГ була визнана одним із ключових критеріїв відбору для проведення СРТ, що знайшло відображення в зарубіжних і українських клінічних рекомендаціях [4, 5, 16, 25, 28, 32, 49].

Згідно з чинними рекомендаціями наявність ХСН ІІ–ІV ФК за NYHA на тлі застосування ОМТ, повна БЛНПГ, ФВ ЛШ ≤ 35 % відповідають І класу показань для проведення СРТ [16, 38].

За даними низки авторів, незалежними прогностично значущими параметрами успішної СРТ були такі показники ЕхоКГ, як розміри ЛШ, об'єм ЛП та глобальна поздовжня деформація. Відповідно в дослідженні P. Reant та співавторів ретроспективно були проаналізовані дані 186 пацієнтів до та після проведення СРТ: об'єм ЛП < 55 мл та глобальна поздовжня деформація ЛШ ≤ -12 виявилися прогностично більш сприятливими показниками успішно проведеної СРТ [37].

Важливо відзначити гендерні особливості при проведенні СРТ. У найбільшому РКД Adapt Response (1569 жінок і 2051 чоловік) брали участь пацієнти з ХСН ІІ–ІV ФК за NYHA, БЛНПГ (QRS > 140 мс у чоловіків та > 130 мс у жінок) з вихідним PR < 200 мс, що відповідало показанням до проведення СРТ. Жінки були старшими за чоловіків, рідше страждали на ішемічну кардіоміопатію (21,2 проти 39,5 % відповідно) та мали тривалість комплексу QRS на 5,1 мс меншу, ніж у чоловіків. У чоловіків частіше реєстрували фібриляцію передсердь та ниркову дисфункцію, що було пов'язано з гіршим прогнозом та вищим ризиком смерті в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда та низькою ФВ ЛШ. Встановлено, що стать, зріст, індекс маси тіла, ФВ ЛШ, інтервал PR, наяв-

ність цукрового діабету та хронічного обструктивного захворювання легень, використання петльових діуретиків були незалежно пов'язаними з тривалістю комплексу QRS. Крім того, були зроблені висновки відносно менших розмірів серця в жінок та початково меншої тривалості комплексу QRS порівняно з чоловіками. Ймовірно, з огляду на це в жінок може бути повна БЛНПГ при меншій тривалості комплексу QRS. У кількох звітах також припускали, що жінки отримують користь від проведення СРТ при коротшій тривалості комплексу QRS, ніж чоловіки. Висловлене припущення, що менший зріст та більша тривалість комплексу QRS, а не стать, є незалежними предикторами кращого ефекту СРТ [48].

Також не можна не відзначити важливість аналізу рівнів біомаркерів крові: N-термінального фрагмента попередника мозкового натрійуретичного пептиду (NT-proBNP), тропоніну Т, галектину-3, мРНК-21, що дозволяє оцінити стан серця в пацієнтів з ХСН. Дослідження VOICRT показало, що рівні NT-proBNP були на 20 % вищими в коронарному синусі, ніж у периферичних венах. Ймовірно, що відбір зразків коронарного синуса на визначення рівня біомаркерів ХСН є точнішим, ніж відбір зразків периферичної венозної крові для прогнозування результатів СРТ. Є дані, що підвищення рівнів галектину-3 під час імплантації пристрою СРТ було пов'язане з відсутністю поліпшення мітральної регургітації після СРТ. Таким чином, високі рівні циркулюючих цих маркерів у коронарному синусі або периферичних венах можуть передбачати відповідь на СРТ та можуть бути використані для прогнозування успішності лікування. Зниження рівнів біомаркерів у сироватці крові в основному було пов'язано з позитивною відповіддю на проведення СРТ [14, 17, 44].

Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП) сьогодні є дуже поширеним захворюванням – її частота в Європі та Північній Америці становить ~ 36 випадків на 100 000 населення, і це одна із найчастіших причин ХСН [7, 41]. На частку госпіталізацій з приводу ХСН, зумовленої ДКМП, припадає 27 % (в осіб віком 16–65 років). Ця патологія може розвиватися в будь-якому віці, однак найчастіше на неї хворіють чоловіки віком 30–45 років [7, 41].

Наводимо клінічний випадок застосування СРТ у пацієнта з ДКМП і тяжкою ХСН.

Клінічний випадок

Пацієнт С., 47 років, уперше звернувся до експертного консультативно-діагностичного центру міокардиту і кардіоміопатій і був госпіталізований у клініку ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України 17.09.2018 р. зі

скаргами на задишку в стані спокою (частіше в положенні лежачи) та при мінімальному фізичному навантаженні (ходьба коридором понад 40–50 м, підйом кілька кроків сходами, самообслуговування), напади ядухи в нічні години, набряки нижніх кінцівок (стопи, гомілки).

Анамнез життя: вважав себе хворим з лютого 2018 р., коли після перенесеного запалення легень став відзначати поступове погіршення стану і появу зазначених скарг. Протягом наступних місяців поступово збільшувалися задишка і набряки нижніх кінцівок, зменшувалася толерантність до фізичного навантаження. При динамічному ЕхоКГ-дослідженні зареєстровано збільшення кінцеводіастолічного об'єму (КДО) ЛШ до 200–250 мл та зниження ФВ ЛШ до 30–33 %.

Анамнез життя: цукровий діабет, хвороби щитоподібної залози, вірусний гепатит, малярію, туберкульоз – заперечує. Курити кинув 2 роки тому. Прийом алкоголю, наркотичних речовин заперечує.

При госпіталізації загальний стан тяжкий, зумовлений вираженістю симптомів ХСН. Аускультативно: тони серця значно приглушені, ритмічні, невиражений систолічний шум на верхівці серця. Артеріальний тиск (АТ) – 90/60 мм рт. ст. Над легеньми дихання везикулярне, ослаблене в нижніх відділах, хрипи відсутні. Живіт при пальпації м'який, безболісний, нижній край печінки на 3–4 см нижче від краю реберної дуги, дещо ущільнений, безболісний. Значні набряки нижніх кінцівок (стопи, гомілки, нижня та середня третина стегон).

На ЕКГ у 12 відведеннях синусовий ритм із частотою скорочень серця (ЧСС) 108 за 1 хв,

повна БЛНПГ з шириною комплексу QRS 160 мс (рис. 1).

Результати загальноклінічних аналізів виявили підвищення рівня NT-proBNP до 1875 пг/мл, що свідчило про декомпенсовану ХСН у хворого.

За результатами добового холтерівського моніторингу ЕКГ (ХМ ЕКГ) реєстрували синусовий ритм із ЧСС 63–94–128 за 1 хв, повну БЛНПГ з шириною комплексу QRS 160 мс (рис. 2), нечасті одиночні й парні політопні шлуночкові (533 за добу; рис. 3) та рідкісні одиночні надшлуночкові екстрасистоли.

При ЕхоКГ-дослідженні виявлено кардіомегалію: значне збільшення КДО ЛШ до 450 мл, кінцевосистолічного об'єму (КСО) ЛШ до 335 мл, індексу КДО (ІКДО) ЛШ до 204 мл/м², індексу об'єму лівого передсердя (ІЛП) до 57 мл/м², площі ЛП до 32 см²; виражене збільшення правих відділів серця: лінійні розміри правого шлуночка (ПШ) – 11,0×5,4 см, індекс об'єму правого передсердя (ІПП) – 44 мл/м², площа ПП – 26 см²; відносна помірна недостатність мітрального і тристулкового клапанів (рис. 4). Відзначений виражений тотальний гіпокінез зі зниженням глобальної скоротливої функції ЛШ (ФВ ЛШ 25 %). Також була зафіксована діастолічна дисфункція II типу (псевдонормалізація) і висока ймовірність легеневої гіпертензії: систолічний тиск у легеневій артерії становив 57 мм рт. ст., розширення нижньої порожнистої вени до 2,5 см, відсутність колабування її при вдиху. Товщина МШП і задньої стінки ЛШ становила по 0,85 см. Для оцінки КДО, КСО і ФВ ЛШ використовували біплановий метод за Сімпсоном [8].

Враховуючи погіршення клінічного стану хворого протягом останніх 6 місяців, результати ЕКГ і

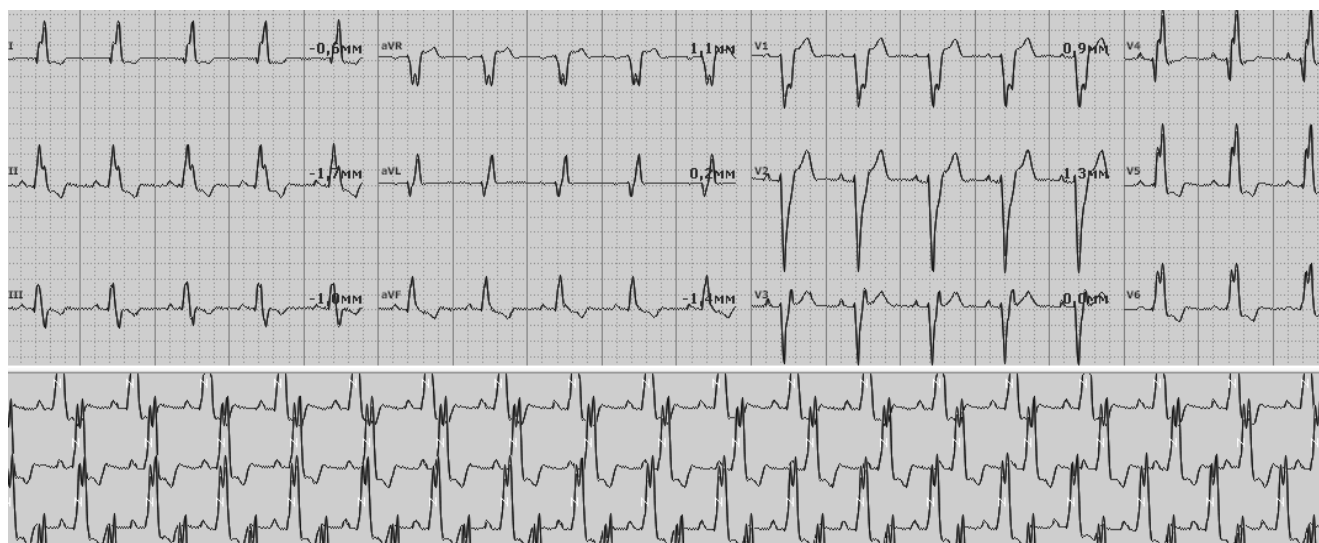


Рис. 1. Електрокардіограма пацієнта С. у 12 відведеннях при госпіталізації (18.09.2018 р.).



Рис. 2. Результати холтерівського моніторингу електрокардіограми пацієнта С. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса.

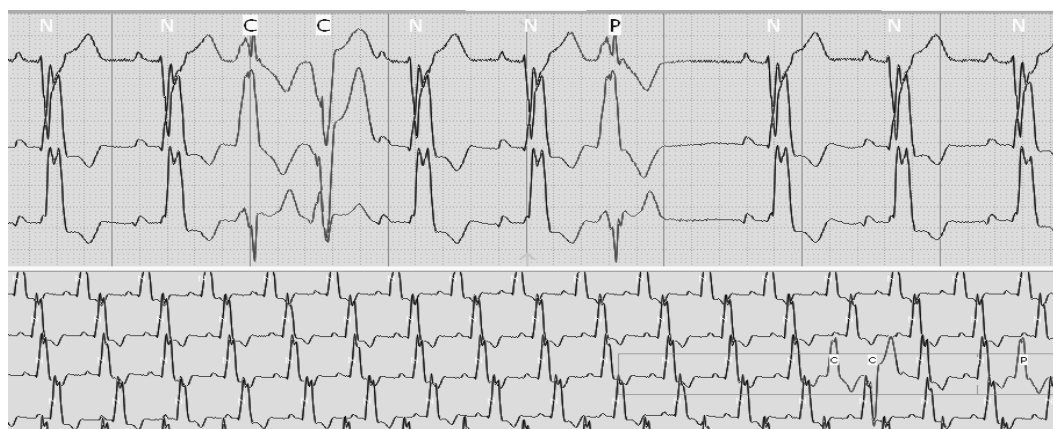


Рис. 3. Результати холтерівського моніторингу електрокардіограми пацієнта С. Одиначні й парні політопні шлуночкові екстрасистоли.

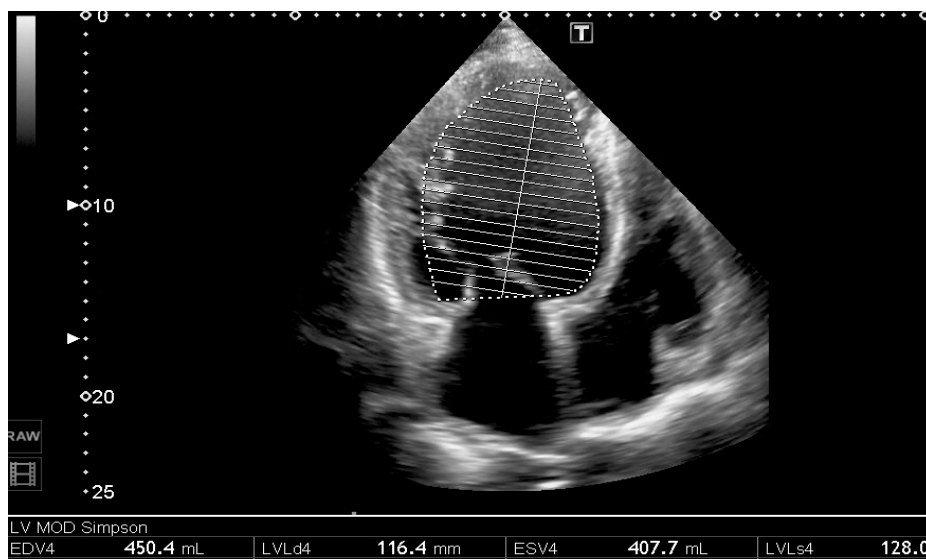


Рис. 4. Ехокардіограма хворого С. у 4-камерній позиції. Значна дилатація лівих відділів серця: КДО ЛШ 450 мл, площа ЛП 32 см².

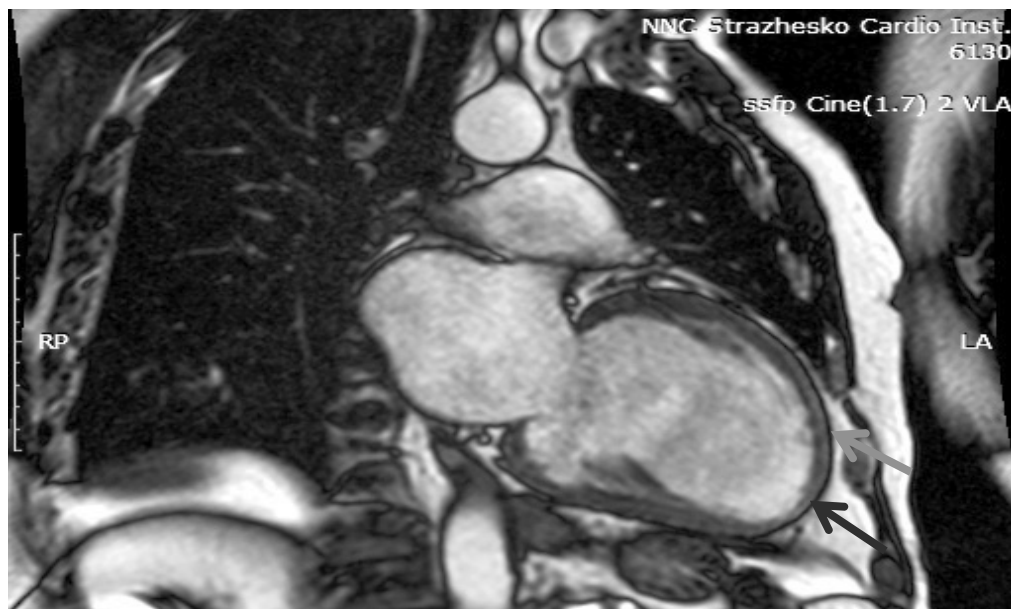


Рис. 5. МРТ-візуалізація серця хворого С. Значна дилатація лівих відділів серця, субепікардіальне та інтрамуральне відстрочене накопичення контрасту в бічній та верхівковій ділянках лівого шлуночка (стрілки).

ЕхоКГ, для заперечення ішемічного генезу ураження серця пацієнту 20.09.2018 р. була проведена коронарорентрикулографія, за результатами якої не виявлено гемодинамічно значущих уражень коронарних артерій і була заперечена ішемічна кардіоміопатія.

За наявності кардіомегалії з метою диференційної діагностики міокардиту та дилатаційної кардіоміопатії 25.09.2018 р. було проведено магнітно-резонансну томографію (МРТ) серця з внутрішньовенним контрастуванням. У хворого виявлені ознаки дифузного інтрамурального постзапального кардіофіброзу в апікальних та середніх сегментах ЛШ (9 сегментів), ділянки активного запалення у верхівкових сегментах МШП (4 сегменти). Ознак набряку, некрозу, ішемічного кардіофіброзу не виявлено. Значне зниження скоротливої функції та дилатація порожнин серця (рис. 5). Вказані зміни відповідали хронічному дифузному міокардиту.

На основі проведених досліджень було встановлено діагноз: Хронічний дифузний міокардит неуточної етіології, важкий перебіг. Повна БЛНПГ. Нечаста одиночна і парна шлуночкова екстрасистолія (за даними ХМ ЕКГ від 19.09.2018 р.). Помірна відносна мітральна і трикуспідальна недостатність. Серцева недостатність ІІБ стадії зі зниженою ФВ ЛШ, ІІІ ФК за НУНА.

Пацієнт отримував медикаментозну терапію ХСН відповідно до чинних європейських і українських рекомендацій, яка передбачала торасемід 10 мг 1 раз на добу під контролем

діурезу; карведилол 6,25 мг двічі на добу, раміприл 2,5 мг 1 раз на добу, еплеренон 50 мг 1 раз на добу. Враховуючи тяжкий перебіг міокардиту, поширеність запальних та фібротичних змін за результатами МРТ серця, зниження ФВ та виражене збільшення порожнини ЛШ, була розпочата імуносупресивна терапія. На початку вводили дексаметазон 8 мг інфузійно № 5 з подальшим призначенням метилпреднізолону 16 мг 1 раз на добу.

Пацієнт виписаний з рекомендаціями обмеження фізичної активності, вживання рідини і солі, контролю діурезу та маси тіла. Рекомендовано збільшувати дозу карведилолу на 3,125 мг щотижня до досягнення дози 25 мг двічі на добу під контролем АТ і ЧСС; дозу раміприлу збільшувати на 1,25 мг кожні 2 тижні до досягнення дози 10 мг/добу під контролем АТ; продовжити прийом еплеренону і торасеміду. Після 3 місяців прийому метилпреднізолону рекомендовано щотижневе зменшення дози на 2 мг до досягнення дози 8 мг/добу, надалі – щотижневе зменшення дози на 1 мг до повної відміни препарату.

У серпні 2019 р. після закінчення курсу терапії глюкокортикоїдами пацієнт був повторно госпіталізований у відділення некоронарних хвороб серця та ревматології ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. Зі слів пацієнта, його стан незначно покращився: зменшилися набряки нижніх кінцівок, значно зменшилася задишка, не зафіксовано нападів ядухи та епізодів прискореного серцебиття, проте толерантність до фізичного навантаження зали-



Рис. 6. Електрокардіограма пацієнта С. при повторній госпіталізації. Розширення комплексу QRS до 200 мс, атріовентрикулярна блокада I ступеня з інтервалом PQ до 210 мс.

шалася низькою, пацієнт міг проходити не більше 150–200 м до появи задишки. Слід зазначити, що протягом 6 місяців хворий зміг амбулаторно підвищити дози карведилолу до 25 мг 2 рази на добу, раміприлу до 10 мг на добу. Враховуючи еуволемічний стан пацієнта, доза торасеміду була знижена до 5 мг на добу. Для оцінки ФК ХСН і толерантності до фізичного навантаження пацієнту було проведено тест із шестихвилинною ходьбою, пройдена дистанція становила 280 м, що відповідало III ФК ХСН.

На ЕКГ у 12 відведеннях зберігалася повна БЛНПГ, при цьому ширина комплексу QRS збільшилася до 200 мс.

Результати ЕхоКГ не виявили суттєвого покращання систолічної функції і зменшення об'ємів порожнин серця, зокрема КДО ЛШ дорівнював 446 мл (ІКДО 202 мл/м²), а ФВ ЛШ зменшилася до 20 %. Також не відбувалося позитивної динаміки за розмірами передсердь, діастолічною функцією ЛШ, об'ємами регургітації на клапанах серця.

При проведенні ХМ ЕКГ реєстрували синусовий сповільнений ритм із ЧСС 45–63–93 за 1 хв. Ширина комплексу QRS становила 200–210 мс. Нечасті одиночні надшлуночкові екстрасистоли, нечасті одиночні переважно мономорфні шлуночкові екстрасистоли, шлуночкові куплети (4). Значущих пауз не виявлено. Подовження інтервалу QT до 543 мс, QTc до 490 мс, подовження інтервалу PQ до 210 мс (АВ-блокада I ступеня) (рис. 6).

При повторній МРТ серця із внутрішньовенним контрастуванням не виявлено ознак активного запального процесу в міокарді, при цьому в 11 сегментах виявлені множинні вогнища інтрамурального і трансмурального фіброзу, що відповідало МРТ-картині ДКМП.

На підставі даних анамнезу захворювання, відсутності стійкої позитивної клінічної динаміки та динаміки показників ЕКГ та ЕхоКГ протягом року на тлі проведеної ОМТ, а також з урахуванням результатів повторного МРТ-дослідження серця поставлено діагноз: Дилатаційна кардіоміопатія. Повна БЛНПГ. АВ-блокада I ступеня. Нечаста одиночна і парна шлуночкова екстрасистоля (за даними ХМ ЕКГ). Помірна відносна мітральна і трикуспідальна недостатність. Серцева недостатність ІІБ стадії зі зниженою ФВ ЛШ, III ФК за NYHA.

Проведена корекція терапії: дозу карведилолу рекомендовано поступово збільшувати на 6,25 мг на тиждень до 50 мг – двічі на добу, раміприл був замінений на комбінацію сакубітрил-валсартан у дозі 50 мг 1 раз на добу з поступовим підвищенням дози на 50 мг на тиждень під контролем АТ до досягнення цільової дози – 200 мг двічі на добу. Пацієнту рекомендовано консультацію електрофізіолога для вирішення питання встановлення ресинхронізувального пристрою.

Протягом наступних 3 місяців пацієнт зміг самостійно здійснити титрування дози сакубітрил-валсартану до 100 мг двічі на добу, також було продовжено прийом карведилолу 50 мг – двічі на добу, еплеренону – 50 мг 1 раз на добу, торасеміду 5 мг 1 раз на добу.

16.12.2019 р. пацієнт був госпіталізований у клініку інституту для вирішення питання СРТ. На момент госпіталізації хворий відзначав незначне поліпшення стану, зокрема міг у спокійному темпі виконувати прогулянки на 250–300 м без появи задишки і втоми, зроста працездатність, набряки нижніх кінцівок не виникали. Краща толерантність до фізичного навантаження була підтверджена результатами тесту із шестихвилинною ходь-

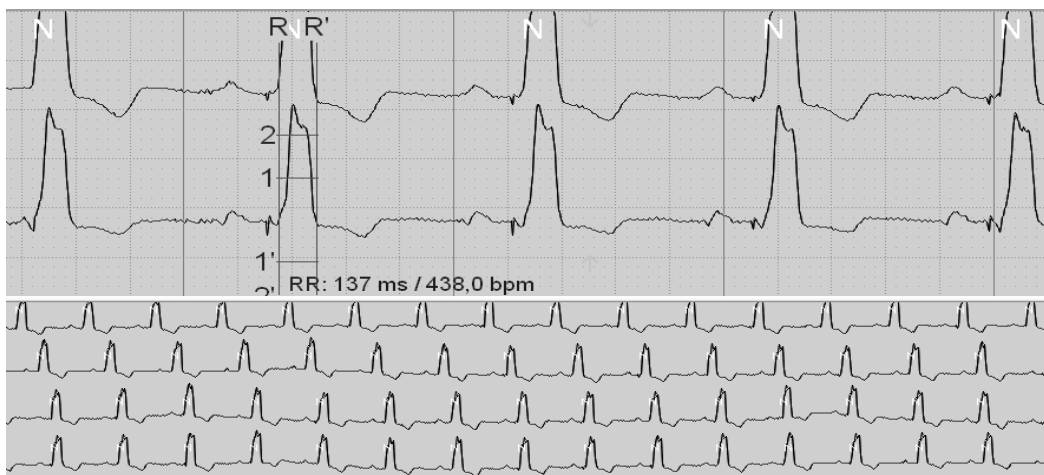


Рис. 7. Електрокардіограма пацієнта С. через рік після серцевої ресинхронізувальної терапії. Повна блокада лівої ніжки пучка Гіса із шириною комплексу QRS 137 мс.

бою, протягом якого пацієнт зміг подолати дистанцію 360 м, що відповідало II ФК ХСН.

Водночас за результатами інструментальних досліджень позитивної динаміки не виявлено. На ЕКГ реєстрували синусовий регулярний ритм з ЧСС 62 за 1 хв, ширина комплексу QRS досягала 210–220 мс. За даними ЕхоКГ величина КДО ЛШ становила 450 мл (ІКДО – 215 мл/м²), ФВ ЛШ незначно збільшилася до 25 %, зберегалися помірна недостатність на мітральному і тристулковому клапані та діастолічна дисфункція ЛШ II типу.

20.12.2019 р. в умовах електрофізіологічної лабораторії з рентгеноопераційною проведенню імплантацію кардіоресинхронізувального пристрою. Передсердний та правощлуночковий електроди розміщено типово. Лівошлуночковий електрод розміщено у боковій вені системи коронарного синуса, в ділянці з найпізнішою реєстрацією шлуночкового сигналу. Програмування випередження на лівошлуночковому електроді на 40 мс привело до скорочення тривалості комплексу QRS до 140 мс. Пацієнт «на столі» відзначив поліпшення стану. Післяопераційний період перебігав без ускладнень, і через тиждень пацієнта виписали з рекомендаціями обмеження фізичної активності, вживання солі й рідини, контролю діурезу та маси тіла. Медикаментозна терапія передбачала продовження прийому карведилолу в дозі 50 мг двічі на добу, еплеренону – 50 мг на добу, торасеміду – 5 мг на добу, дозу сакубітрилу/валсартану було рекомендовано щотижнево збільшувати на 50 мг до цільової – 200 мг двічі на добу.

Через рік у грудні 2020 р. для оцінки функції ресинхронізувального пристрою та ефективності терапії було проведено контрольне обстеження

хворого. Слід зазначити, що протягом останнього року пацієнт почував себе відносно задовільно, успішно зміг розширити режим фізичної активності, при цьому жодних симптомів декомпенсації ХСН та необхідності в консультації або госпіталізації не виникало.

На ЕКГ у 12 відведеннях та ХМ ЕКГ зберігалася повна БЛНПГ, проте ширина комплексу QRS зменшилася з 210 до 137 мс (рис. 7). Порушень серцевого ритму за даними ХМ ЕКГ у хворого не зафіксовано.

Позитивну динаміку виявлено за результатами ЕхоКГ: величина КДО становила 280 мл (зменшилася на 170 мл або на 37 % протягом року), ІКДО 127 мл (зменшився на 38 %), а величина ФВ ЛШ досягла 37 % тобто стала майже на третину вища, ніж була рік тому (рис. 8). Слід також звернути увагу на фактичну нормалізацію розмірів обох передсердь (ІЛП – 35 мл/м², площа ЛП – 23 см², ІПП – 25 мл/м², площа ПП – 19 см²) і лінійних розмірів ПШ (4,0×8,0 см) протягом цього періоду, а також на зменшення мітральної та трикуспідальної регургітації від помірної до легкої і відсутність ознак легеневої гіпертензії.

При проведенні тесту із шестихвилинною ходьбою пройдена дистанція становила 505 м, що відповідало I ФК ХСН.

Враховуючи позитивну динаміку клінічних симптомів, лабораторних та інструментальних показників, переносимість призначеної медикаментозної терапії, пацієнту рекомендовано її подальше продовження зі щорічним контролем та моніторингом параметрів ЕКГ, ЕхоКГ, ХМ ЕКГ і лабораторних аналізів.

Представлений клінічний випадок є наочною демонстрацією ефективності СРТ у хворого з тяжкою, рефрактерною до лікування ХСН, кардіоме-

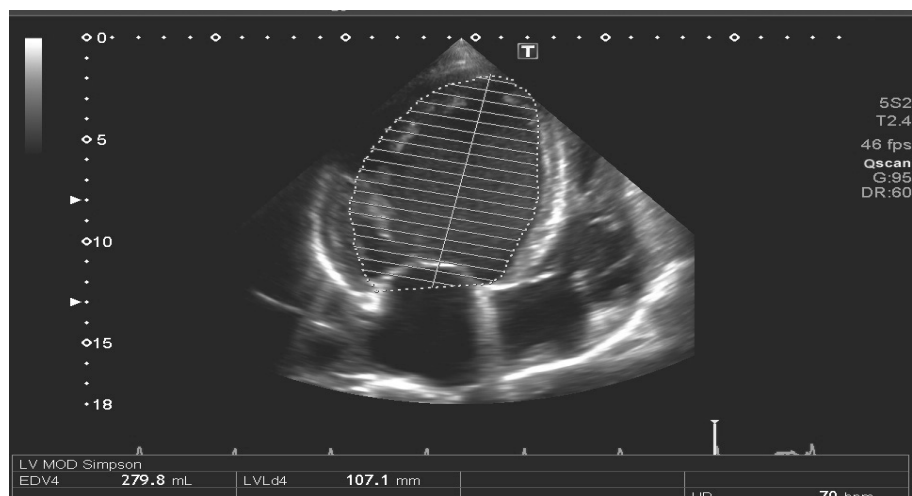


Рис. 8. Ехокардіограма пацієнта С. у 4-камерній позиції через рік після серцевої ресинхронізувальної терапії: зменшення кінцеводіастолічного об'єму лівого шлуночка до 280 мл, площі лівого передсердя – до 23 см².

галією, що поєднувалася із внутрішньошлуночковою диссинхронією. Незважаючи на призначення ОМТ і досягнення цільових доз препаратів, що застосовувалися для лікування ХСН згідно із сучасними світовими і українськими стандартами, і прихильність пацієнта до лікування, протягом тривалого часу в нього відбувалося прогресування кардіомегалії і ХСН. Низька ефективність патогенетичної терапії глюкокортикоїдами, ймовірно, була пов'язана зі значним об'ємом фібротичного ураження міокарда. Встановлення кардіоресинхронізувального пристрою дозволило зменшити ознаки ХСН, кардіомегалію та суттєво поліпшити систолічну функцію ЛШ, що, очевидно, було пов'язане з відновленням синхронії скорочення камер серця зі зменшенням ширини комплексу QRS, тобто тривалості електричної систоли серця. Можливо саме покращання внутрішньошлуночкової провідності після СРТ сприяло ефективнішо-

му впливу ОМТ на зменшення кардіомегалії та поліпшення систолічної і діастолічної функції серця, а також оборотному розвитку мітральної регургітації.

Таким чином, аналіз літературних джерел і представлений клінічний випадок доводять, що питання про проведення СРТ має обов'язково розглядатися у пацієнтів із вираженою кардіомегалією і розширенням комплексу QRS ≥ 130 мс за наявності систолічної дисфункції серця, особливо у випадках рефрактерної до медикаментозної терапії ХСН. Встановлення кардіоресинхронізувального пристрою, забезпечуючи регрес клінічної симптоматики СН, поліпшення скоротливої здатності й зменшення дилатації порожнин серця, покращує показники виживання хворих і в деяких випадках, вочевидь, дозволяє уникнути встановлення засобів гемодинамічної підтримки та трансплантації серця.

Конфлікту інтересів немає.

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

Література

1. Бокерія Л.А., Неминуций Н.М., Постол А.С. Сердечная ресинхронизирующая терапия. Формирование показаний и современные подходы к повышению эффективности метода // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.– 2018.– № 7 (3).– С. 102–116. doi: 10.17802/2306-1278-2018-7-3-102-116.
2. Жарінов О.Й. Еволюція рекомендацій з медикаментозного та хірургічного лікування серцевої недостатності // Кардіохірургія та інтервенційна кардіологія.– 2012.– № 2.– С. 25–31.
3. Журавлева Л.В., Янкевич А.А. Клиническое и прогностическое значение блокады левой ножки пучка Гиса // Ліки України.– 2014.– № 1.– С. 28–32.
4. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування.– К.: Моріон, 2020.– 239 с.

5. Кузнецов В.А., Солдатова А.М., Малишевский Л.М. Использование параметров комплекса QRS электрокардиограммы при отборе пациентов на сердечную ресинхронизирующую терапию // Вестник аритмологии.– 2017.– № 87.– С. 42–48.
6. Сабитов Е.Т., Дюсупов А.А., Абдрахманов А.С. и др. Ресинхронизирующая терапия при хронической сердечной недостаточности: диагностические и лечебные подходы // Кардиология.– 2019.– № 59 (12).– С. 84–91. doi: 10.18087/cardio.2019.12.n391.
7. Слащева Т.Г., Нікітін С.В., Приплавко Н.М. Ресинхронізуюча терапія в лікуванні серцевої недостатності у хворих на дилатаційну кардіоміопатію (клінічний випадок) // Актуальні проблеми клінічної та профілактичної медицини.– 2013.– Т. 1, № 2.– С. 88–92.
8. Шиллер Н., Осипов М.А. Клиническая эхокардиография.– М.: МЕДпресс-информ, 2018.– 344 с.
9. Abraham W.T., Fisher W.G. et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure // *New Engl. J. Med.*– 2002.– Vol. 346.– P. 1845–1853. doi: 10.1056/NEJMoa013168.
10. Al-Majed N.S., McAlister F.A., Bakal J.A., Ezekowitz J.A. Metaanalysis: cardiac resynchronization therapy for patients with less symptomatic heart failure // *Ann. Intern. Med.*– 2011.– Vol. 154 (6).– P. 401–412. doi: 10.7326/0003-4819-154-6-201103150-00313.
11. Anand I.S., Carson P., Galle E. et al. Cardiac Resynchronization Therapy Reduces the Risk of Hospitalizations in Patients with Advanced Heart Failure: Results from the Comparison of Medical Therapy, Pacing and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Trial // *Circulation.*– 2009.– Vol. 119 (7).– P. 969–977. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793273.
12. Aranda J.M., Conti J.B., Johnson J.W. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) // *Clin. Cardiology.*– 2004.– Vol. 27 (12).– P. 678–682. doi: 10.1002/clc.4960271204.
13. Auricchio A., Fantoni C., Regoli F. et al. Characterization of left ventricular activation in patients with heart failure and left bundle-branch block // *Circulation.*– 2004.– Vol. 109 (9).– P. 1133–1139. doi: 10.1161/01.CIR.0000118502.91105.F6.
14. Beaudoin J., Singh J.P., Szymonifka J. et al. Novel heart failure biomarkers predict improvement of mitral regurgitation in patients receiving cardiac resynchronization therapy – the BIOCRT Study // *Can. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 32 (12).– P. 1478–1484. doi: 10.1016/j.cjca.2016.05.013.
15. Bleeker G.B., Schalij M.J., Bax J.J. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy // *Eur. Heart J.*– 2007.– Vol. 28 (10).– P. 1182–1183. doi: 10.1093/eurheartj/ehm085.
16. Brignole M., Auricchio A., Baron-Esquivas G. et al. 2013 ESC guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the task force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA) // *Europace.*– 2013.– Vol. 15 (8).– P. 1070–1118. doi: 10.1093/europace/eut206.
17. Brouwers C., Versteeg H., Meine M. et al. Association between brain natriuretic peptide, markers of inflammation and the objective and subjective response to cardiac resynchronization therapy // *Brain. Behav. Immun.*– 2014.– Vol. 40.– P. 211–218. doi: 10.1016/j.bbi.2014.03.017.
18. Caputo M.L., van Stipdonk A., Illner A. et al. The definition of left bundle branch block influences the response to cardiac resynchronization therapy // *Intern. J. Cardiology.*– 2018.– Vol. 269.– P. 165–169. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.060.
19. Carson P., Anand I., O'Connor C. et al. Mode of death in advanced heart failure: the Comparison of Medical, Pacing, and Defibrillation Therapies in Heart Failure (COMPANION) trial // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2005.– Vol. 46 (12).– P. 2329–2334. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.016.
20. Cazeau S., Leclercq C., Lavergne T. et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators: Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay // *New Engl. J. Med.*– 2001.– Vol. 344.– P. 873–880. doi: 10.1056/NEJM200103223441202.
21. Cazeau S., Ritter P., Bakdach S. et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy // *Pacing Clin. Electrophysiol.*– 1994.– Vol. 17.– P. 1974–1979. doi: 10.1111/j.1540-8159.1994.tb03783.x.
22. Cleland J.G., Abraham W.T., Linde C. et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (46).– P. 3547–3556. doi: 10.1093/eurheartj/ehf290.
23. Cleland J.G.F., Freemantle N., Erdmann E. et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CAREHF) trial // *Eur. J. Heart Failure.*– 2012.– Vol. 14 (6).– P. 628–634. doi: 10.1093/eurjhf/hfs055 12.
24. Daubert J.C., Ritter P., Le Breton H. et al. Permanent left ventricular pacing with transvenous leads inserted into the coronary veins // *PACE.*– 1998.– Vol. 21.– P. 239–245. doi: 10.1111/j.1540-8159.1998.tb01096.x.
25. Emerek K., Friedman D.J., Sorensen P.L. et al. The Association of a classical left bundle Branch Block Contraction Pattern by vendor-independent strain echocardiography and outcome after cardiac resynchronization therapy // *Cardiovascular ultrasound.*– 2019.– Vol. 17 (1).– P. 10. doi: 10.1186/s12947-019-0160-4.
26. Gervais R., Leclercq C., Shankar A. et al. Surface electrocardiogram to predict outcome in candidates for cardiac resynchronization therapy: a sub-analysis of the CARE-HF trial // *Eur. J. Heart Failure.*– 2009.– Vol. 11 (7).– P. 699–705. doi: 10.1093/eurjhf/hfp074.
27. Ghio S., Freemantle N., Scelsi L. et al. Long-term left ventricular reverse remodelling with cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial // *Eur. J. Heart Failure.*– 2009.– Vol. 11 (5).– P. 480–488. doi: 10.1093/eurjhf/hfp034.
28. Gold M.R., Thébault C., Linde C. et al. Effect of QRS duration and morphology on cardiac resynchronization therapy outcomes in mild heart failure: results from the Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction (REVERSE) study // *Circulation.*– 2012.– Vol. 126 (7).– P. 822–829. doi: 10.1161/

- CIRCULATIONAHA.112.097709.
29. Grines C.L., Bashore T.M., Boudoulas H. et al. Functional abnormalities in isolated left bundle branch block. The effect of interventricular asynchrony // *Circulation*.– 1989.– Vol. 79 (4).– P. 845–853. doi: 10.1161/01.cir.79.4.845.
 30. Halamek J., Leinveber P., Viscor I. et al. The relationship between ECG predictors of cardiac resynchronization therapy benefit // *PloS one*.– 2019.– Vol. 14 (5).– P. e0217097. doi: 10.1371/journal.pone.0217097.
 31. Jastrzębski M., Kukla P., Kisiel R. et al. Comparison of four LBBB definitions for predicting mortality in patients receiving cardiac resynchronization therapy // *Ann. Noninvasive Electrocardiology*.– 2018.– Vol. 23 (5).– P. e12563. doi: 10.1111/anec.12563.
 32. Khazanie P., Hammill B.G., Qualls L.G. et al. Clinical Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Versus Medical Therapy Alone Among Patients With Heart Failure: Analysis of the ICD Registry and ADHERE // *Circulation: Heart Failure*.– 2014.– Vol. 7 (6).– P. 926–934. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000838.
 33. Kisiel R., Fijorek K., Moskal P. et al. True left bundle branch block and long-term mortality in cardiac resynchronization therapy patients // *Kardiologia Polska*.– 2019.– Vol. 77 (3).– P. 371–379. doi: 10.5603/KP.a2019.0032.
 34. Linde C., Abraham W.T., Gold M.R. et al. Predictors of short-term clinical response to cardiac resynchronization therapy: Predictors of CRT clinical response // *Eur. J. Heart Failure*.– 2017.– Vol. 19 (8).– P. 1056–1063. doi: 10.1002/ehf.795.
 35. McAlister F.A., Ezekowitz J.A., Wiebe N. et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure // *Ann. Intern. Med*.– 2004.– Vol. 141.– P. 381–390. doi: 10.7326/0003-4819-141-5-200409070-00101.
 36. Mosterd A., Hoes A.W. Clinical epidemiology of heart failure // *Heart*.– 2007.– Vol. 93.– P. 1137–1146. doi: 10.1136/hrt.2003.025270.
 37. Petrovic M., Petrovic M., Milasinovic G. et al. Gauging the response to cardiac resynchronization therapy: The important interplay between predictor variables and definition of a favorable outcome // *Echocardiography*.– 2017.– Vol. 34 (3).– P. 371–375. doi: 10.1111/echo.13453.
 38. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // *Eur. Heart J*.– 2016.– Vol. 37.– P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128.
 39. Rivero-Ayerza M., Theuns D., Garcia-Garcia H.M. et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart J*.– 2006.– Vol. 27.– P. 2682–2688. doi: 10.1093/eurheartj/ehl203.
 40. Rohit M.K., Krishnappa D. Incidence and predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy // *Ind. Heart J*.– 2019.– Vol. 71 (4).– P. 334–337. doi: 10.1016/j.ihj.2019.09.007.
 41. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure*.– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi: 10.1002/ehf.1461.
 42. Shah R.M., Patel D., Molnar J. et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with systolic heart failure and QRS interval ≤ 130 ms: insights from a meta-analysis // *Europace*.– 2015.– Vol. 17 (2).– P. 267–273. doi: 10.1093/europace/euu214.
 43. Strauss D.G., Selvester R.H., Wagner G.S. Defining left bundle branch block in the era of cardiac resynchronization therapy // *Amer. J. Cardiology*.– 2011.– Vol. 107 (6).– P. 927–934. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.11.010.
 44. Truong Q.A., Januzzi J.L., Szymonifka J. et al. Coronary sinus biomarker sampling compared to peripheral venous blood for predicting outcomes in patients with severe heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: the BIOCRT study // *Heart Rhythm*.– 2014.– Vol. 11 (12).– P. 2167–2175. doi: 10.1016/j.hrthm.2014.07.007.
 45. Van Stipdonk A.M.W., Hoogland R., ter Horst I. et al. Evaluating Electrocardiography-Based Identification of Cardiac Resynchronization Therapy Responders Beyond Current Left Bundle Branch Block Definitions // *JACC: Clinical Electrophysiology*.– 2020.– Vol. 6 (2).– P. 193–203. doi: 10.1016/j.jacep.2019.10.009.
 46. Van Stipdonk A.M.W., Vanbelle S., ter Horst I.A.H. et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronization therapy // *Intern. J. Cardiology*.– 2019.– Vol. 286.– P. 61–65. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.01.051.
 47. Wiggers C.J. The muscular reactions of the mammalian ventricles to artificial surface stimuli // *Am. J. Physiol*.– 1925.– Vol. 73.– P. 346–378.
 48. Wilkoff B., Birnie D., Gold M.R. et al. Differences in clinical characteristics and reported quality of life of men and women undergoing cardiac resynchronization therapy // *ESC Heart Failure*.– 2020.– Vol. 7 (5).– P. 2972–2982. doi: 10.1002/ehf2.12914.
 49. Zareba W., Klein H., Cygankiewicz I. et al. Effectiveness of cardiac resynchronization therapy by QRS morphology in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT) // *Circulation*.– 2011.– Vol. 123 (10).– P. 1061–1072. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960898.
 50. Zhang Q., Zhou Y., Yu C.-M. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder // *Cur. Opin. Cardiology*.– 2015.– Vol. 30 (1).– P. 40–49. doi: 10.1097/HCO.0000000000000140.

Эффективность сердечной ресинхронизирующей терапии у больного с кардиомегалией: обзор литературы и клинический случай**Е.Г. Несукай, Р.М. Кириченко, Т.М. Корниенко, С.В. Чернюк, Е.Ю. Титов, Й.Й. Гиреш, С.В. Лизогуб**

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

Статья посвящена сердечной ресинхронизирующей терапии – методу лечения хронической сердечной недостаточности с помощью бивентрикулярной кардиостимуляции. В статье рассматривается история развития метода от первых попыток устранения диссинхронии сердца до настоящего времени. За последние 20 лет метод совершенствовался как технически, так и в плане формирования современных показаний к его применению. На основе результатов рандомизированных клинических исследований по изучению эффективности метода показано усовершенствование показаний и критериев отбора пациентов для сердечной ресинхронизирующей терапии. Описывается клинический случай успешной сердечной ресинхронизирующей терапии у пациента с кардиомегалией, тяжелой хронической сердечной недостаточностью и полной блокадой левой ножки пучка Гиса на фоне длительной оптимальной медикаментозной терапии.

Ключевые слова: кардиомегалия, хроническая сердечная недостаточность, сердечная ресинхронизирующая терапия, блокада левой ножки пучка Гиса.

Efficacy of cardiac resynchronization therapy in a patient with cardiomegaly: a review of the literature and a clinical case**E.G. Nesukay, R.M. Kirichenko, T.M. Kornienko, S.V. Cherniuk, E.Yu. Titov, J.J. Giresch, S.V. Lisohub**

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

The article is devoted to cardiac resynchronization therapy (CRT) – the method for chronic heart failure treatment with biventricular pacing. The article examines the history of the method development from the first attempts to eliminate heart dyssynchrony to the present. Over the past 20 years, the method has been improved both in technical terms and in terms of the formation of modern indications for its application. Based on the results of randomized clinical trials to study the effectiveness of the method, the improvement of the testimony and criteria for the selection of patients for the CPT is shown. A clinical case of successful CRT in a patient with cardiomegaly, severe heart failure and complete left bundle branch block is described.

Key words: cardiomegaly, chronic heart failure, cardiac resynchronization therapy, left bundle branch block.

«Гіпертензія білого халата»: сучасний стан проблеми

К.Г. Уварова

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Від першого описання в науковій літературі поняття «гіпертензія білого халата» пройшло понад 30 років, але відтоді все більше уваги вчені приділяють цьому стану. «Гіпертензію білого халата» констатують у випадку, коли показники артеріального тиску, визначеного в кабінеті лікаря, відповідають критеріям артеріальної гіпертензії, але остання не підтверджується показниками амбулаторного або домашнього моніторингу артеріального тиску. Спочатку цей термін відносили лише до пацієнтів, які не отримували антигіпертензивного лікування, але нещодавно це визначення поширили й на осіб, які регулярно приймають ліки, що знижують артеріальний тиск, і цей стан отримав назву «неконтрольована гіпертензія білого халата». Одні з найвпливовіших організацій світу у галузі кардіології не дійшли консенсусу щодо єдиних критеріїв визначення «гіпертензії білого халата», що призвело до розбіжностей порогових значень артеріального тиску за даними амбулаторного моніторингу. Доволі багато досліджень минулих років були присвячені вивченню клінічної та прогностичної значущості «гіпертензії білого халата» відносно таких наслідків, як метаболічні розлади, субклінічні й екстракардіальні ураження органів-мішеней, серцево-судинної захворюваності та смертності, а також смертності загалом. На теперішній час безсумнівним є той факт, що «гіпертензія білого халата» – це стан, який потребує корекції; однак досі спірними є гіпотези стосовно прогностичної ролі цього стану та ведення таких пацієнтів. Питання щодо лікування «гіпертензії білого халата» як стану залишається відкритим і потребує подальшого вивчення. Сьогодні вважається доцільним для осіб, у яких показники офісного артеріального тиску в нормі або нижчі від цільових, не призначати антигіпертензивне лікування, а інтенсифікувати модифікацію способу життя та скерувати всі зусилля на зниження серцево-судинного ризику.

Ключові слова: «гіпертензія білого халата», амбулаторне моніторування артеріального тиску.

Оцінювання артеріального тиску традиційно проводиться за офісними його показниками. З урахуванням рівнів офісного (що вимірюється у кабінеті лікаря) та позаофісного (що вимірюється поза межами лікарського кабінету за допомогою амбулаторного або домашнього моніторингу) артеріального тиску можна виділити 4 групи станів:

– істинна нормотензія (нормальні показники офісного й позаофісного артеріального тиску);

– есенціальна гіпертензія (підвищені рівні офісного й позаофісного артеріального тиску);

– маскована артеріальна гіпертензія (нормальний рівень офісного й підвищений – позаофісного артеріального тиску);

– «гіпертензія білого халата» [23].

«Гіпертензію білого халата» констатують у хворих, які раніше не отримували антигіпертензивного лікування, і які мають підвищені показники артеріального тиску, визначеного в клініці при нормальному рівні артеріального тиску поза межами лікарні. Близько 30 років тому було відзначено цей феномен, з того часу йому приділяється певна увага в усіх міжнародних і локальних рекомендаціях [20, 36, 37].

Розуміти особливості «гіпертензії білого халата» вкрай важливо, оскільки її розглядають як фактор ризику розвитку стійкої артеріальної гіпертензії, ураження органів-мішеней та вірогідний фактор ризику серцево-судинних подій [22]. Відзначено, що «гіпертензія білого халата» підвищує відносний ризик розвитку стійкої артеріальної гіпертензії майже втричі порівняно з пацієнтами, які мають нормальний артеріальний тиск [29]. Крім того, «гіпертензія білого халата» може призводити до порушення функції міокарда та зумовлює підвищений (порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском) ризик розвитку атеросклерозу сонних артерій [13, 31].

Питання лікування «гіпертензії білого халата» досить суперечливе. Деякі дослідження висловлюють думку щодо необхідності терапії цього типу гіпертензії, тоді як інші вважають, що користь від лікування може бути лише за наявності стійкої артеріальної гіпертензії [15]. Ґрунтуючись на цих обмежених даних, Європейське товариство фахівців з гіпертензії розробило рекомендації щодо лікування «гіпертензії білого халата». Особам із цим станом без додаткових факторів ризику вони рекомендують корекцію способу життя через підвищений ризик розвитку стійкої артеріальної гіпертензії та ураження органів-мішеней. Особам із «гіпертензією білого халата» та наявністю підтверджених уражень органів-мішеней або підвищеним серцево-судинним ризиком буде доречним рекомендувати, окрім корекції способу життя, медикаментозну терапію [35].

Визначення

«Гіпертензію білого халата» визначають як підвищений рівень офісного за наявності нормального рівня позаофісного артеріального тиску. Європейське товариство фахівців з гіпертензії відзначає, що «гіпертензію білого халата» слід констатувати, якщо артеріальний тиск у кабінеті лікаря становить щонайменше 140/90 мм рт. ст., а середній його рівень за результатами добового моніторування – щонайменше 130/80 мм рт. ст. [23]. Спочатку для моніторування рівня артеріального тиску використовували вимірювання його протягом дня, а не доби. Однак адаптоване визначення є пріоритетним, оскільки воно передбачає також вимірювання тиску протягом ночі, що оцінюється як більш значущий предиктор наслідків, ніж денний артеріальний тиск. Також Європейське товариство фахівців з гіпертензії наголошує на тому, що термін «гіпертензія білого халата» має використовуватися лише щодо нелікованих осіб. Виділяють так званий «ефект білого халата», коли спостерігається різниця між підвищеним офісним

артеріальним тиском та низьким рівнем позаофісного тиску як у лікованих, так і в нелікованих осіб [23]. Клінічно значущим «ефект білого халата» стає тоді, коли різниця між офісним та позаофісним артеріальним тиском перевищує 20/10 мм рт. ст. [36].

У рекомендаціях Європейського товариства фахівців з гіпертензії, Американської колегії кардіологів/Американської асоціації серця (ACC/АНА) і Національного інституту охорони здоров'я та покращення медичного обслуговування (NICE) не дійшли єдиної думки щодо визначення «гіпертензії білого халата». Рекомендації 2017 ACC/АНА визначають «гіпертензію білого халата» як офісний артеріальний тиск 130/80 мм рт. ст. і вище, за умови рівнів за даними денного амбулаторного або домашнього моніторування нижче за 130/80 мм рт. ст. При цьому амбулаторне та домашнє моніторування артеріального тиску рекомендовані лише при підозрі на наявність «гіпертензії білого халата» та через 3 міс після впровадження модифікації способу життя [36]. Згідно з рекомендаціями NICE, проведення амбулаторного та домашнього моніторування артеріального тиску рекомендоване тим, хто має офісний артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст. і вище [20]. Рекомендації Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (ESH/ESC) 2018 р. також підтримують традиційні показники – 140/90 мм рт. ст., які протягом десятиліть використовувалися для розмежування між нормальним артеріальним тиском і артеріальною гіпертензією. Нижчий поріг показників артеріального тиску за рекомендаціями ACC/АНА виправдовується результатами дослідження SPRINT (Systolic Blood Pressure Intervention Trial) [30]. Дослідники показали, що в осіб із систолічним артеріальним тиском вище 130 мм рт. ст. та підвищеним серцево-судинним ризиком за відсутності цукрового діабету агресивне лікування гіпертензії (до цільового рівня систолічного артеріального тиску нижче 120 мм рт. ст.) знижувало смертність від серцево-судинних катастроф та загальну смертність порівняно зі стандартною терапією (до цільового рівня систолічного артеріального тиску нижче 140 мм рт. ст.) [27].

Крім того, розбіжності в класифікації артеріального тиску також вплинули на порогові його значення за даними добового, нічного та денного амбулаторного моніторування, які за ACC/АНА визначаються відповідно 125/75, 110/65 та 130/80 мм рт. ст. [36]; тоді як за ESH/ESC використовуються традиційні показники (відповідно 130/80, 120/70 та 135/85 мм рт. ст.) [37].

Усі ці варіації критеріїв для визначення артеріальної гіпертензії ведуть до розбіжностей у діа-

гностиці та лікуванні артеріальної гіпертензії між найбільш авторитетними керівництвами.

Існує кілька пояснень варіацій визначення «гіпертензії білого халата». По-перше, в деяких осіб реєструють незначне підвищення офісного артеріального тиску порівняно з показниками добового моніторингу [22]. По-друге, під час порівняння офісного та позаофісного артеріального тиску можуть використовуватися різні пристрої, наприклад пристрій для вимірювання артеріального тиску вдома, пристрій для денного та нічного моніторингу, а також для добового вимірювання. Дотепер не з'ясовано, який із цих пристроїв має перевагу для визначення осіб із «гіпертензією білого халата». Також варіабельність у ідентифікації цього стану в пацієнтів виникає через відмінності в методах реєстрації артеріального тиску. Невідповідні умови вимірювання в лікарському кабінеті (наприклад, недостатній час для відпочинку хворого перед вимірюванням, перехрещені нижні кінцівки під час вимірювання та манжета замалого розміру) можуть призвести до хибно підвищених показників артеріального тиску й імітації «гіпертензії білого халата» [18]. Варіабельність у визначенні цього стану означає гетерогенність осіб, що були учасниками різноманітних досліджень, тому, відповідно, досягти консенсусу щодо значущості «гіпертензії білого халата» та її лікування важко [22].

Епідеміологія

Поширеність «гіпертензії білого халата», за даними окремих досліджень, становить від 9 до 23 % [21, 34], а також близько 30–40 % осіб із підвищеним офісним артеріальним тиском страждають на цей стан [37]. Поширеність «гіпертензії білого халата», за даними метааналізу досліджень за участю лікованих та нелікованих осіб, оцінюють у 13 %. У цьому аналізі як порогові значення артеріального тиску було визначено 140/90 мм рт. ст. для офісного та 135/85 мм рт. ст. (діастолічний артеріальний тиск 83 мм рт. ст. в одному дослідженні) для амбулаторного; артеріальний тиск оцінювали за показниками амбулаторного денного моніторингу або домашніх пристроїв. Для оцінювання наявності «гіпертензії білого халата» згідно з визначенням терміну, за даними Європейського товариства фахівців з гіпертензії, використовувався Іспанський реєстр амбулаторного моніторингу артеріального тиску. Серед пацієнтів з підвищеним рівнем артеріального тиску 35 % нелікованих хворих можна розглядати як осіб із «гіпертензією білого халата» [10].

За оцінками інших досліджень, поширеність цього патологічного стану дуже відрізняється і

становить від 10 до 50 %, залежно від визначення терміну «гіпертензія білого халата» та характеристик досліджуваної когорти [14]. При визначенні важливо враховувати низьку репрезентативність показників офісного артеріального тиску. Коли вимірювання офісного та амбулаторного артеріального тиску виконуються в різні відрізки часу, лише 55 % осіб вкладаються в критерії «гіпертензії білого халата» за обома типами вимірювання [11].

«Гіпертензія білого халата» нерівномірно поширена в популяції. Порівняно з пацієнтами з нормальним артеріальним тиском, серед осіб із «гіпертензією білого халата» переважають такі характеристики, як старший вік, чоловіча стать, ожиріння та підвищення рівня ліпідів крові, і це не залежить від визначення критеріїв стану [10].

Етіологія

Виділяють кілька вірогідних чинників виникнення «гіпертензії білого халата», які прослідковуються протягом періоду визначення офісного артеріального тиску. Пацієнти із «гіпертензією білого халата» мають періодичні підйоми артеріального тиску після приїзду до лікарського кабінету та протягом реєстрації рівня тиску за допомогою манжети і тонометра [22]. Ці підйоми перевищують ті, що реєструються при амбулаторному моніторингу в періоди тривоги [3]. Можуть сприяти розвитку «гіпертензії білого халата» психологічні аспекти, зокрема тривожність. Тривожність наразі вважається фактором ризику серцево-судинних захворювань, але її роль у розвитку «гіпертензії білого халата» не з'ясована [1]. У хворих, яких лікували антигіпертензивними препаратами, високі рівні тривожності підвищували ризик псевдорезистентної гіпертензії через виникнення «ефекту білого халата». Вважається, що очікування отримання високих показників пацієнтом провокує тривогу під час консультації, що призводить до тимчасового підвищення артеріального тиску [32]. Ця гіпотеза підкріплюється простим маневром: звичайне одягнення манжети на руку пацієнта навіть без нагнітання до неї повітря або реєстрації рівня артеріального тиску викликає зростання його рівня до тих самих показників, як ніби проводилося повноцінне визначення рівня тиску [3]. Однак важливо зазначити, що питання психологічних детермінант «гіпертензії білого халата» потребує подальшого вивчення.

Патофізіологія

У генезі «гіпертензії білого халата» задіяні симпатична та ендокринна система, що вивчалось при одночасному вимірюванні артеріального

тиску, частоти серцевих скорочень та активності постгангліонних м'язових і симпатичних шкірних нервів протягом огляду лікаря. У обстежуваних відзначалося підвищення артеріального тиску і частоти скорочень серця протягом консультації. Також спостерігалось збільшення передачі нервового імпульсу симпатичними нервами шкіри та відповідне зменшення – симпатичними нервами м'язів. За винятком транспорту імпульсу шкірними нервами, інші зміни були присутні через кілька хвилин після закінчення консультації. Ендокринна система може відігравати роль у відновленні рівня артеріального тиску через кілька годин після візиту до лікарського кабінету. Амбулаторне моніторування за ініціативою лікарні продемонструвало, що артеріальний тиск досягає середньодобового рівня через 2–3 год [3].

«Гіпертензія білого халата» добре описана в медичній літературі, але вчені все ще сперечаються щодо її прогностичного значення в розвитку та перебігу серцево-судинних захворювань. Наразі з'являється все більше робіт, які підтверджують зв'язок між «гіпертензією білого халата» та факторами ризику серцево-судинних захворювань, а саме стійкою гіпертензією і наявними ураженнями органів-мішеней [22].

Стійка гіпертензія

Згідно з дослідженням G. Mancía та співавторів, ризик переходу до стійкої артеріальної гіпертензії підвищується в 2,5 разу в осіб із «гіпертензією білого халата» порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском. Основним предиктором прогресування до стійкої гіпертензії було визначено базовий систолічний артеріальний тиск (на момент першої зустрічі з пацієнтом) [16]. В іншому дослідженні було продемонстровано схожі висновки: в осіб з «гіпертензією білого халата» через 8 років спостереження стійка гіпертензія розвивалася вдвічі частіше, ніж у осіб з нормальним рівнем артеріального тиску [35]. За результатами більш пізнього дослідження, 18,2 % осіб з нормальним артеріальним тиском через 8 років спостереження мали стійку артеріальну гіпертензію порівняно з 52,1 % осіб із «гіпертензією білого халата» [29].

Ураження органів-мішеней

Основними клінічними виявами гіпертонічної хвороби є інфаркт міокарда та ішемічний інсульт. Однак на субклінічних етапах уже мають місце пошкодження органів. Одна із найкраще описаних форм ураження органів-мішеней унаслідок артеріальної гіпертензії – гіпертрофія міокарда лівого

шлуночка. У нещодавньому метааналізі оцінювали вплив «гіпертензії білого халата» на структуру та функцію серця, у результаті чого отримано три основних висновки: індекс маси міокарда лівого шлуночка був значно вищим від такого в осіб із нормальним артеріальним тиском і поступово збільшувався в осіб із «гіпертензією білого халата» та стійкою артеріальною гіпертензією; діастолічна дисфункція лівого шлуночка була найбільш вираженою в осіб із нормальним артеріальним тиском, менша поширеність її – при «гіпертензії білого халата» та стійкій артеріальній гіпертензії; діаметр лівого передсердя був значно більшим у осіб із «гіпертензією білого халата», ніж у осіб із нормотензією та стійкою гіпертензією [8].

Інший показник, який використовують для оцінювання ураження органів-мішеней – це товщина комплексу інтима – медіа сонної артерії. Протягом багатьох років цей параметр використовували в клінічній практиці як маркер серцево-судинних захворювань. За даними досліджень, товщина комплексу інтима – медіа сонної артерії є незалежним предиктором серцево-судинних подій. Щодо стійкої гіпертензії добре відомо, що товщина комплексу інтима – медіа сонної артерії більша в пацієнтів з артеріальною гіпертензією, ніж у осіб із нормальним артеріальним тиском; однак про взаємозв'язок між товщиною комплексу інтима – медіа сонної артерії та «гіпертензією білого халата» відомо значно менше. У єдиному метааналізі, в якому розглядалося це питання, було визначено, що товщина комплексу інтима – медіа сонної артерії прогресивно збільшувалася в осіб з нормальним артеріальним тиском, осіб із «гіпертензією білого халата» та стійкою гіпертензією [9]. Згодом було визначено, що пацієнти з «гіпертензією білого халата» мають значно більшу товщину комплексу інтима – медіа сонної артерії, ніж особи із нормальним артеріальним тиском, та значно меншу – порівняно з особами зі стійкою артеріальною гіпертензією. Виходячи із результатів досліджень щодо зв'язку між «гіпертензією білого халата» та ураженням органів-мішеней, пріоритетним є припущення, що «гіпертензія білого халата» є проміжним фенотипом між нормотензивним станом та стійкою артеріальною гіпертензією в континуумі серцево-судинного ризику.

Серцево-судинні наслідки

За даними метааналізів, у яких вивчали неліковану «гіпертензію білого халата» та її наслідки відносно серцево-судинної системи, було отримано непереконливі результати. У нещодавньому дослідженні продемонстровано зв'язок між «гіпертензією білого халата» та підвищеним ризи-

ком серцево-судинних подій і смертністю від серцево-судинних захворювань порівняно з нормотензією. При порівнянні осіб з нормальними показниками артеріального тиску та неконтрольованою «гіпертензією білого халата» різниці не виявлено [7]. У іншому метааналізі за участю 20 445 осіб, яких спостерігали протягом 9,6 року, показано, що серцево-судинні захворювання траплялися значно частіше в осіб із нелікованою «гіпертензією білого халата», ніж у осіб з нормальним артеріальним тиском [15]. Ці результати корелюють із результатами попереднього аналізу 29 100 осіб, що брали участь у 14 дослідженнях, де було відзначено вищі рівні серцево-судинної захворюваності та смертності в осіб із «гіпертензією білого халата», ніж у осіб з нормальним артеріальним тиском [4].

Однак існують й протилежні висновки щодо зв'язку «гіпертензії білого халата» із серцево-судинними захворюваннями. При аналізі 8 досліджень за участю 3050 осіб з нормальним артеріальним тиском, 1279 осіб із «гіпертензією білого халата» та 3953 осіб зі стійкою артеріальною гіпертензією різниці щодо рівня серцево-судинного ризику між групами із «гіпертензією білого халата» та стійкою артеріальною гіпертензією не відзначено [25].

Лікування «гіпертензії білого халата»

Пацієнтам з «гіпертензією білого халата» або «ефектом білого халата», які мають показники позаофісного артеріального тиску на рівні чи нижче від цільових протягом тривалого часу, не рекомендовано починати або посилювати антигіпертензивну терапію через ризик побічних ефектів від потенційно невідповідного лікування [5, 28]. Рекомендовано продовжувати інтенсивну модифікацію способу життя та вживати заходів щодо зниження серцево-судинного ризику, включаючи моніторування і лікування наявних супутніх дисліпідемії та цукрового діабету [7]. У дослідженні С.І. Vulpitt та співавторів було показано, що в осіб віком понад 80 років на тлі антигіпертензивного лікування знижувалися показники офісного артеріального тиску без супутнього зниження тиску, що вимірювався амбулаторно [6]. Такий самий ефект прослідковувався і серед молодших пацієнтів [17]. Слід зазначити також, що показники амбулаторного артеріального тиску вважаються кращими предикторами, ніж офісний артеріальний тиск або серцево-судинні події [2, 26]. Метааналіз 25 досліджень із загальною кількістю 8100 учасників продемонстрував відсутність суттєвого зниження серцево-судинного ризику на тлі медикаментозного втручання [38].

«Гіпертензія білого халата» залишається патологією, що має невизначені довгострокові наслідки та потребує подальшого вивчення. Теперішні дані базуються на даних вагомих досліджень з артеріальної гіпертензії, але майбутні дослідження забезпечать зрозуміліші настанови для оцінювання та ведення «гіпертензії білого халата» в клінічній практиці.

Прогноз

Довгий час «гіпертензію білого халата» вважали доброякісним явищем, оскільки не було показано взаємозв'язку між нею та ураженнями органів-мішеней в епідеміологічних дослідженнях [19]. Нещодавній великий метааналіз продемонстрував, що «гіпертензія білого халата» пов'язана з підвищенням серцево-судинного ризику та загальною смертністю в осіб, які попередньо не отримували антигіпертензивного лікування, порівняно з особами з нормальним артеріальним тиском. Цікаво, що ризик розвитку серцево-судинних захворювань та смертності був схожим у хворих на «гіпертензію білого халата», які отримували антигіпертензивну терапію, та осіб із нормальними показниками офісного й позаофісного артеріального тиску [15].

Пізніше в когортному дослідженні J.R. Vane-gas та співавторів було також спростовано думку про доброякісність «гіпертензії білого халата». У цьому реєстровому, багатоцентровому, когортному дослідженні оцінювали дані офісного моніторування і добового амбулаторного моніторування артеріального тиску в 63 910 дорослих. Після спостереження протягом 4,7 року було визначено взаємозв'язок «гіпертензії білого халата» із підвищеним ризиком загальної та серцево-судинної смертності [2].

Термін «гіпертензія білого халата» спочатку використовували в осіб, які не отримували антигіпертензивного лікування, однак нещодавно було прийнято використовувати і стосовно осіб, які приймають антигіпертензивне лікування (неконтрольована «гіпертензія білого халата») [17].

За останні роки клінічну і прогностичну значущість «гіпертензії білого халата» розглядали в кількох дослідженнях та метааналізах, а саме її взаємозв'язок із різноманітними наслідками, наприклад, метаболічними розладами, субклінічними кардіальними й екстракардіальними ураженнями органів-мішеней, серцево-судинною і загальною смертністю [9, 33]. Сучасні дані не підтверджують точку зору щодо визнання доброякісної природи «гіпертензії білого халата». Однак існують певні невизначеності щодо прогностичної ролі та відповідного ведення цього стану [9].

Деякі автори вважають, що серцево-судинний ризик при «гіпертензії білого халата» такий самий, як і в осіб зі стійкою нормотензією [12], тоді як інші відзначають для осіб із «гіпертензією білого халата» проміжний ризик між нормальним артеріальним тиском та артеріальною гіпертензією [2].

Доступні дані щодо поширеності «гіпертензії білого халата» відрізняються, що може бути пов'язаним із розбіжностями в методах позаофісного оцінювання рівня артеріального тиску (амбулаторний та домашній), протоколах (одноразове та

повторне вимірювання в кабінеті лікаря, кількість або тривалість показників домашнього вимірювання артеріального тиску, одноразове або повторне амбулаторне моніторування) та діагностичних амбулаторних критеріях (середньоденний або середньодобовий артеріальний тиск) [14]. Також розбіжності щодо виявлення «гіпертензії білого халата» можуть бути зумовлені різницею критеріїв нормального офісного й позаофісного артеріального тиску за даними амбулаторного моніторування, рекомендованих настановами 2017 ACC/AHA та 2018 ESH/ESC [36, 37].

Конфлікту інтересів немає.

Література

- Allgulander C. Anxiety as a risk factor in cardiovascular disease // *Curr. Opin. in Psychiatry.*– 2008.– Vol. 29 (1).– P. 13–17. doi: 10.1097/YCO.0000000000000217.
- Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood pressure measurements and mortality // *New Engl. J. Med.*– 2018.– Vol. 378 (16).– P. 1509–1520. doi: 10.1056/NEJMoa1712231.
- Bloomfield D.A., Park A. Decoding white coat hypertension // *World J. Clin. Cases.*– 2017.– Vol. 5 (3).– P. 82. doi: 10.12998/wjcc.v5.i3.82.
- Briasoulis A., Androulakis E., Palla M. et al. White-coat hypertension and cardiovascular events: a meta-analysis // *J. Hypertension.*– 2016.– Vol. 34 (4).– P. 593–599. doi: 10.1097/HJH.0000000000000832.
- Bromfield S.G., Ngameni C.A., Colantonio L.D. et al. Blood pressure, antihypertensive polypharmacy, frailty, and risk for serious fall injuries among older treated adults with hypertension // *Hypertension.*– 2017.– Vol. 70 (2).– P. 259–266. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.09390.
- Bulpitt C.J., Beckett N., Peters R. et al. Does white coat hypertension require treatment over age 80? Results of the hypertension in the very elderly trial ambulatory blood pressure side project // *Hypertension.*– 2013.– Vol. 61 (1).– P. 89–94. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191791.
- Cohen J.B., Lotito M.J., Trivedi U.K. et al. Cardiovascular events and mortality in white coat hypertension: a systematic review and meta-analysis // *Ann. Intern. Med.*– 2019.– Vol. 170 (12).– P. 853–862. doi: 10.7326/M19-0223.
- Cuspidi C., Rescaldani M., Tadic M. et al. White-coat hypertension, as defined by ambulatory blood pressure monitoring, and subclinical cardiac organ damage: a meta-analysis // *J. Hypertension.*– 2015.– Vol. 33 (1).– P. 24–32. doi: 10.1097/HJH.0000000000000416.
- Cuspidi C., Sala C., Tadic M. et al. Is white-coat hypertension a risk factor for carotid atherosclerosis? A review and meta-analysis // *Blood pressure monitoring.*– 2015.– Vol. 20 (2).– P. 57–63. doi: 10.1097/MBP.0000000000000094.
- De la Sierra A., Vinyoles E., Banegas J.R. et al. Prevalence and clinical characteristics of white-coat hypertension based on different definition criteria in untreated and treated patients // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35 (12).– P. 2388–2394. doi: 10.1097/HJH.0000000000001493.
- De la Sierra A., Vinyoles E., Banegas J.R. et al. Short-term and long-term reproducibility of hypertension phenotypes obtained by office and ambulatory blood pressure measurements // *J. Clin. Hypertension.*– 2016.– Vol. 18 (9).– P. 927–933. doi: 10.1111/jch.12792.
- Franklin S.S., Thijs L., Asayama K. et al. The cardiovascular risk of white-coat hypertension // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2016.– Vol. (19).– P. 2033–2043.
- Fukuhara M., Arima H., Ninomiya T. et al. White-coat and masked hypertension are associated with carotid atherosclerosis in a general population: the Hisayama study // *Stroke.*– 2013.– Vol. 44 (6).– P. 1512–1517. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.000704.
- Gorostidi M., Vinyoles E., Banegas J. R. et al. Prevalence of white-coat and masked hypertension in national and international registries // *Hypertension Research.*– 2015.– Vol. 38 (1).– P. 1–7. doi.org/10.1038/hr.2014.149
- Huang Y., Huang W., Mai W. et al. White-coat hypertension is a risk factor for cardiovascular diseases and total mortality // *J. Hypertension.*– 2017.– Vol. 35 (4).– P. 677. doi: 10.1097/HJH.0000000000001226.
- Mancia G., Bombelli M., Brambilla G. et al. Long-term prognostic value of white coat hypertension: an insight from diagnostic use of both ambulatory and home blood pressure measurements // *Hypertension.*– 2013.– Vol. 62 (1).– P. 168–174. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.00690
- Mancia G., Facchetti R., Cuspidi C. et al. Limited reproducibility of MUCH and WUCH: evidence from the ELSA study // *Eur. Heart J.*– 2020.– Vol. 41 (16).– P. 1565–1571. doi: 10.1093/eurheartj/ehz651.
- Muntner P., Einhorn P. T., Cushman W. C. et al. Blood pressure assessment in adults in clinical practice and clinic-based research: JACC scientific expert panel // *J. Amer. Coll. Cardiology.*– 2019.– Vol. 73 (3).– P. 317–335. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.069
- Myers M.G., Stergiou G.S. White coat phenomenon: removing the stigma of hypertension // *Hypertension.*– 2016.– Vol. 67.– P. 1111–1113. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07322.
- Jones N.R., McCormack T., Constanti M. et al. Diagnosis and management of hypertension in adults: NICE guideline update 2019 // *Brit. J. General Practice.*– 2020.–

- Vol. 70 (691).– P. 90–91. doi: 10.3399/bjgp20X708053.
21. Noubiap J.J., Nansseu J.R., Nkeck J.R. et al. Prevalence of white coat and masked hypertension in Africa: A systematic review and meta-analysis // *J. Clin. Hypertension*.– 2018.– Vol. 20 (8).– P. 1165–1172. doi: 10.1111/jch.13321.
 22. Nuredini G., Saunders A., Rajkumar C., Okorie M. Current status of white coat hypertension: where are we? // *Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease*.– 2020.– Vol. 14.– P. 1753944720931637. doi: 10.1177/1753944720931637.
 23. O'Brien E., Parati G., Stergiou G. et al. European Society of Hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring // *J. Hypertension*.– 2013.– Vol. 31 (9).– P. 1731–1768. doi: 10.1097/HJH.0b013e328363e964.
 24. O'Brien E., Asmar R., Beilin L. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement // *J. Hypertension*.– 2003.– Vol. 21 (5).– P. 821–848. doi: 10.1097/00004872-200305000-00001.
 25. Pierdomenico S.D., Cuccurullo F. Prognostic value of white-coat and masked hypertension diagnosed by ambulatory monitoring in initially untreated subjects: an updated meta analysis // *Amer. J. Hypertension*.– 2011.– Vol. 24 (1).– P. 52–58. doi: 10.1038/ajh.2010.203.
 26. Roush G.C., Fagard R.H., Salles G.F. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13 844 patients with hypertension // *J. Hypertension*.– 2014.– Vol. 32 (12).– P. 2332–2340. doi: 10.1097/HJH.0000000000000355.
 27. Schiffrin E.L., Calhoun D.A., Flack J.M. SPRINT Proves that Lower Is Better for Nondiabetic High-Risk Patients, but at a Price // *Amer. J. Hypertension*.– 2016.– Vol. 29 (1).– P. 2–4. doi: 10.1093/ajh/hpv190.
 28. Shimbo D., Barrett Bowling C., Levitan E.B. et al. 2016. Short-term risk of serious fall injuries in older adults initiating and intensifying treatment with antihypertensive medication // *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*.– 2016.– Vol. 9 (3).– P. 222–229. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002524.
 29. Sivén S.S., Niiranen T.J., Kantola I.M. White-coat and masked hypertension as risk factors for progression to sustained hypertension: the Finn-Home study // *J. Hypertension*.– 2016.– Vol. 34 (1).– P. 54–60. doi: 10.1097/HJH.0000000000000750.
 30. SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control // *New Engl. J. Med*.– 2015.– Vol. 373 (22).– P. 2103–2116. doi: 10.1056/NEJMoa1511939.
 31. Tadic M., Cuspidi C., Ivanovic B. The impact of white-coat hypertension on cardiac mechanics // *J. Clin. Hypertension*.– 2016.– Vol. 18 (7).– P. 617–622. doi: 10.1111/jch.12826.
 32. Terracciano A., Scuteri A., Strait J. et al. Are personality traits associated with white coat and masked hypertension? // *J. Hypertension*.– 2014.– Vol. 32 (10).– P. 1987. doi: 10.1097/0000000000000289.
 33. Tientcheu D., Ayers C., Das S.R. et al. Target organ complications and cardiovascular events associated with masked hypertension and white-coat hypertension: analysis from the Dallas Heart Study // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2015.– Vol. 66 (20).– P. 2159–2169. doi: 10.1016/j.jacc.2015.09.007.
 34. Tocci G., Presta V., Figliuzzi I. et al. Prevalence and clinical outcomes of white-coat and masked hypertension: analysis of a large ambulatory blood pressure database // *J. Clin. Hypertension*.– 2018.– Vol. 20 (2).– P. 297–305. doi: 10.1111/jch.13181.
 35. Ugajin T., Hozawa A., Ohkubo T. et al. White-coat hypertension as a risk factor for the development of home hypertension: the Ohasama study // *Arch. Intern. Medicine*.– 2005.– Vol. 165 (13).– P. 1541–1546. doi: 10.1001/archinte.165.13.1541.
 36. Whelton P.K., Robert M.C., Wilbert S.A. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // *J. Amer. Coll. Cardiology*.– 2018.– Vol. 71 (19).– P. 127–248. doi: 10.1161/HYP.000000000000065.
 37. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) // *Eur. Heart J*.– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
 38. Xiang H., Xue Y., Wang J. et al. Cardiovascular alterations and management of patients with white coat hypertension: a meta-analysis // *Front. Pharmacology*.– 2020.– Vol. 11.– P. 1498. doi: 10.3389/fphar.2020.570101.

«Гипертензия белого халата»: современное состояние проблемы

К.Г. Уварова

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина

Со времени первого описания в научной литературе понятия «гипертензия белого халата» прошло более 30 лет, но с тех пор все больше внимания ученые уделяют этому состоянию. «Гипертензия белого халата» определяется в случае, когда показатели артериального давления, измеренного в кабинете врача, соответствуют критериям артериальной гипертензии, но последняя не подтверждается показателями амбулаторного или домашнего мониторинга артериального давления. Первоначально этот термин касался лишь пациентов, которые не получали гипотензивного лечения, но не так давно данное определение распространилось и на лиц, регулярно принимающих лекарства, снижающие артериальное давление, и это состояние получило название «неконтролируемая гипертензия белого халата». Одни из наиболее влиятельных организаций мира в области кардиологии не пришли к консенсусу в определении критериев «гипертензии белого халата», что обусловило различия в пороговых зна-

чениях артериального давления по данным амбулаторного мониторинга. Довольно много исследований прошлых лет были посвящены изучению клинической и прогностической значимости «гипертензии белого халата» для таких последствий, как метаболические расстройства, субклинические и экстракардиальные повреждения органов-мишеней, сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность, а также смертность в целом. В настоящее время несомненным является тот факт, что «гипертензия белого халата» – это состояние, требующее коррекции; однако до сих пор спорными являются гипотезы относительно прогностической роли этого состояния и вопросов ведения пациентов с «гипертензией белого халата». Проблема лечения «гипертензии белого халата» как состояния остается нерешенной и подлежит дальнейшему изучению. Сегодня считается наиболее уместным не назначать гипотензивное лечение лицам, имеющим показатели офисного артериального давления на уровне нормальных или ниже целевых, а интенсифицировать модификацию образа жизни и направить все силы на снижение сердечно-сосудистого риска.

Ключевые слова: гипертензия белого халата, амбулаторное мониторирование артериального давления.

White coat hypertension: current state of the issue

K.H. Uvarova

V.N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

More than 30 years have passed since the first description of such a concept as white coat hypertension was presented in the scientific literature, but since then, scientists are paying more and more attention to this condition. White coat hypertension is defined when the blood pressure readings obtained in the doctor's office meet the criteria for hypertension, but the latter is not confirmed by outpatient or home blood pressure monitoring. Initially, the term was only applied to patients who had not received antihypertensive treatment, but recently this definition has been extended to people who regularly take drugs for lowering blood pressure, and this condition was called uncontrolled white coat hypertension. Some of the world's most influential organizations in the field of cardiology have not reached a consensus on the definition of white coat hypertension on the background of common criteria, which has affected the differences in blood pressure thresholds according to outpatient monitoring. Quite a few studies in recent years have examined the clinical and prognostic significance of white coat hypertension in terms of its probable effects such as metabolic disorders, subclinical and extracardiac target organ damage, cardiovascular morbidity and mortality, and all-cause mortality. At present, there is no doubt that white coat hypertension is not an innocent condition; however, hypotheses about the prognostic role of this condition and the management of patients with white coat hypertension are still controversial. The question of treating white coat hypertension as a condition remains unsolved and requires further investigation. Today, it is considered most appropriate not to prescribe antihypertensive treatment to persons with office blood pressure at normal or below target levels, but to intensify lifestyle modifications and focus on reduction of cardiovascular risk.

Key words: white coat hypertension, ambulatory blood pressure monitoring.

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).

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 літератури¹

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.).

¹ 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).