

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

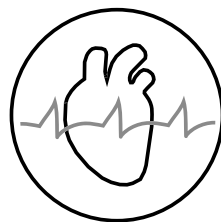
Журнал внесено до загальнодержавних баз даних «Наукова періодика України»,  
«Україніка наукова», Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського

Матеріали розміщуються в Українському реферативному журналі «Джерело»

Том  
**28**

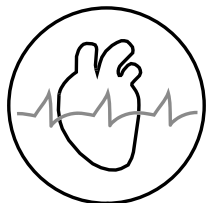
Номер  
**3**

**2021**



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

Київ • 2021



# Український кардіологічний журнал

Ukrainian Journal of Cardiology

Рецензоване науково-практичне видання

**Головний редактор:** О. М. Пархоменко

**Заступник головного редактора:** Л. Г. Воронков

**Відповідальний секретар:** Л. А. Міщенко

## Редакційна колегія:

К. М. Амосова (Київ)

І. П. Вакалюк (Івано-Франківськ)

В. А. Візир (Запоріжжя)

М. М. Долженко (Київ)

В. Є. Досенко (Київ)

І. М. Ємець (Київ)

О. Й. Жарінов (Київ)

В. М. Жебель (Вінниця)

Ю. А. Іванів (Львів)

Ю. І. Карпенко (Одеса)

В. М. Коваленко (Київ)

О. А. Коваль (Дніпро)

С. М. Кожухов (Київ)

О. В. Коркушко (Київ)

М. І. Лутай (Київ)

Б. М. Маньковський (Київ)

О. І. Мітченко (Київ)

О. Г. Несукай (Київ)

В. З. Нетяженко (Київ)

М. В. Рішко (Ужгород)

А. В. Руденко (Київ)

К. В. Руденко (Київ)

Ю. С. Рудик (Харків)

О. С. Сичов (Київ)

Ю. М. Сіренко (Київ)

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 30.06.2021 р.

Формат 84×108 1/16. Гарн. PetersburgС

Папір крейдований. Друк офсетний. Наклад 1000

Зам. № 8

**Передплатний індекс 74520**

## Зміст

## Contents

Мета журналу і редакційна політика

5 Aim of the Journal and Editorial Policy

### Інформація Всеукраїнської / Information of the Ukrainian асоціації кардіологів України Association of Cardiology

XXII Національний конгрес кардіологів  
України

20–24 вересня 2021 року, м. Київ

6 XXII National Congress of Cardiology of  
Ukraine

September 20–24, 2021, Kyiv

### Оригінальні дослідження / Original research

#### Хвороби міокарда / Myocardial diseases

COVID-19-асоційований міокардит: власний  
досвід патогенетичного лікування

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

9 COVID-19-associated myocarditis: single  
center experience of pathogenetic treatment

V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, N.S. Titova,  
S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, I.I. Gireshe,  
E.Yu. Titov

#### Артеріальна гіпертензія / Arterial hypertension

Вплив фіксованих комбінацій на артеріальну  
жорсткість та еректильну функцію в пацієнтів  
з артеріальною гіпертензією

Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець,  
Г.Д. Радченко, О.О. Торбас, С.М. Кушнір,  
Г.Ф. Примаць, В.М. Граніч, І.О. Живило,  
П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук

20 Influence fixed combination therapy on arte-  
rial stiffness and erectile function in patients  
with arterial hypertension

Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets,  
G.D. Radchenko, O.O. Torbas,  
S.M. Kushnir, G.F. Prymak, V.M. Granich,  
I.O. Zhivilo, P.I. Sidorenko, S.A. Polishchuk

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

Порівняльна характеристика стану імунної  
системи у хворих на ішемічну хворобу серця  
зі стабільною стенокардією та гострим  
коронарним синдромом

О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко,  
О.М. Пархоменко, М.І. Лутай,  
О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова

30 Comparative characteristics of the state of  
the immune system in patients with coronary  
artery disease with stable angina pectoris  
and acute coronary syndrome

O.M. Lomakovsky, T.I. Gavrilenko,  
O.M. Parkhomenko, M.I. Lutai,  
O.A. Pidgaina, N.O. Rizhkova

## Метаболічні порушення / Metabolic disorders

Загальний аналіз клініко-лабораторних характеристик пацієнтів, які увійшли до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією

**О.І. Мітченко, В.Ю. Романов, І.П. Вакалюк, А.С. Ісаєва, Л.В. Руденко, Н.М. Чулаєвська, К.О. Тімохова**

**41** General analysis of clinical and laboratory characteristics of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry

**O.I. Mitchenko, V.Yu. Romanov, I.P. Vakaluk, A.S. Isaieva, L.V. Rudenko, N.M. Chulaievska, K.O. Timokhova**

## Огляди / Reviews

Роль фракційного резерву кровоплину при визначенні тактики ревазуляризації в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

**М.В. Стан, А.В. Хохлов, О.Й. Жарінов, О.В. Зеленчук, Б.М. Тодуров**

**49** The role of fractional flow reserve in determining tactics of revascularization in patients with ischemic heart disease

**M.V. Stan, A.V. Khokhlov, O.J. Zharinov, O.V. Zelenchuk, B.M. Todurov**

Рациональна антигіпертензивна терапія пацієнтів старших вікових груп

**О.М. Ковальова**

**57** Rational antihypertensive therapy of older patients

**O.M. Kovalyova**

## Практичні рекомендації / Practical guidelines

Діагностика та лікування міокардиту  
Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України

**В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк, Р.М. Кириченко**

**67** Diagnosis and treatment of myocarditis  
Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, A.S. Kozliuk, R.M. Kirichenko**

## Інформація / Information

До відома авторів

**89** Information for authors

## Мета журналу

---

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

## Редакційна політика

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# XXII Національний конгрес кардіологів України

20–24 вересня 2021 року, м. Київ

Шановні колеги!

Запрошуємо вас взяти участь у XXII Національному конгресі кардіологів України, присвяченому 85-річчю ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України

*Конгрес буде проходити у гібридному форматі, що поєднує живі (off-line) засідання, майстер-класи (з обмеженою кількістю слухачів) та одночасну їх трансляцію на YouTube-каналі. Використовуючи цифрові технології, ми маємо унікальну можливість ділитися останніми досягненнями в науці та клінічній практиці.*

*Представлена на Конгресі програма – це спільний результат роботи провідних учених нашої країни.*

*Тема цьогорічного Конгресу «Кардіологія – важлива складова клінічної медицини: розширення горизонтів».*

## Основні науково-практичні напрямки Конгресу

- гострий інфаркт міокарда
- дисліпідемії
- атеросклероз та ішемічна хвороба серця
- артеріальна гіпертензія
- легенева гіпертензія
- інтервенційна кардіологія
- некоронарні захворювання міокарда
- аритмії та раптова серцева смерть
- гостра та хронічна серцева недостатність
- профілактична кардіологія та реабілітація
- онкокардіологія
- медико-соціальні аспекти кардіології

*Форма участі: усна доповідь (15 хв), доповідь на конкурсі молодих вчених (10 хв), стендова доповідь, тези.*

*Тези приймаються в електронному вигляді за електронною адресою: [orgmetod2017@gmail.com](mailto:orgmetod2017@gmail.com) з приміткою: усна доповідь, на конкурс молодих вчених, стендова доповідь.*

*Умови участі в Конгресі, правила оформлення тез та стендових доповідей розміщені на сайті <https://cardiohub.org.ua>*

**Урочисте відкриття Конгресу відбудеться 20 вересня**

## COVID-19-асоційований міокардит: власний досвід патогенетичного лікування

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

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

**Мета роботи** – оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції.

**Матеріали і методи.** Представлені результати терапії глюкокортикоїдами у 32 хворих віком ( $35,2 \pm 2,3$ ) року з гострим міокардитом, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції, і фракцією викиду лівого шлуночка < 40 %. Усім пацієнтам було призначено 3-місячний курс метилпреднізолону в добовій дозі 0,25 мг/кг з подальшим поступовим зниженням дози на 1 мг у тиждень до повної відміни через 6 місяців від початку лікування.

**Результати та обговорення.** Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення глюкокортикоїдів та через 6 міс спостереження. Через 6 міс відбулося зменшення на 18,5 % індексу кінцево-водіастолічного об'єму, збільшення на 23,8 % фракції викиду лівого шлуночка і на 39,8 % величини поздовжньої глобальної систолічної деформації. При магнітно-резонансній томографії серця кількість сегментів лівого шлуночка, уражених запальними змінами, зменшилася з ( $6,22 \pm 0,77$ ) до ( $2,89 \pm 0,45$ ), а кількість сегментів із наявністю фібротичних змін статистично значуще не змінилася. Через 6 міс лікування відбулося статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

**Висновки.** Застосування 6-місячного курсу глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом, що розвинувся після COVID-19 інфекції, сприяло покращенню скоротливої здатності лівого шлуночка на тлі суттєвого зменшення об'єму запального ураження лівого шлуночка та зниження концентрації прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

**Ключові слова:** COVID-19, гострий міокардит, серцева недостатність, діагностика, лікування, глюкокортикоїди.

Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19), що викликається важким гострим респіраторним коронавірусом 2 (SARS-CoV-2), була оголошена Всесвітньою організацією охорони здоров'я глобальною пандемією і стала причиною сотень тисяч смертей у всьому світі [39]. У зв'язку з тим, що з кожним днем збільшується кількість підтверджених випадків захворювання, уявлення про клінічні прояви інфекції COVID-19 помітно змінилися. Крім того, зростає занепокоєння з приводу збільшення кількості випадків тривалого перебігу інфекції COVID-19 (Long COVID) у пацієнтів, які внаслідок цього надовго втрачають працездатність [30].

Крім звичайних клінічних проявів респіраторного ураження, що варіюють від легких респіраторних симптомів до дихальної недостатності, трапляються випадки ураження серцево-судинної системи, викликані цим вірусним захворюванням [43, 54]. У низці досліджень повідомлялося, що інфекція COVID-19 супроводжується широким спектром серцево-судинних ускладнень, включаючи гострий коронарний синдром (ГКС), порушення ритму серця, гостру та хронічну серцеву недостатність (СН), гострий міокардит і раптову серцеву смерть [20, 43]. Ураження міокарда відносно часто виникає в пацієнтів з COVID-19 (7–23 % випадків) і пов'язане з вищим рівнем смертності

[3]. Так, у 7 % пацієнтів, що помирають від коронавірусної хвороби, причинами смерті є гостра СН та кардіогенний шок [38]. Проте обмежена кількість звітів про випадки і фактори, що впливають на захворювання, а також відсутність належних методів діагностики міокардиту, пов'язаного з COVID-19, не дозволяють встановити точну частоту міокардиту, що розвивається внаслідок COVID-19.

На сьогодні, попри те, що в усьому світі діагностовано мільйони інфекцій SARS-CoV-2, немає остаточних доказів того, що SARS-CoV-2 є новим кардіотропним вірусом, який викликає пряме пошкодження кардіоцитів. Тому наші знання про COVID-19 потребують глибшого вивчення проблеми для розуміння патофізіології, визначення клінічних проявів, проведення диференціальної діагностики постковідних ускладнень, зокрема постковідного синдрому і міокардиту, пов'язаного з COVID-19.

### **Частота захворюваності на міокардит, пов'язаний з COVID-19**

Через обмежену кількість історій хвороби і ретроспективних досліджень точна частота міокардиту, викликаного інфекцією COVID-19, поки не встановлена. Більше того, міокардит може бути пов'язаний з кількома факторами, включаючи відсутність належних діагностичних критеріїв і методів діагностики. Пошкодження міокарда можливо запідозрити при постійно підвищеному рівні тропоніну в сироватці крові, при якому ішемія міокарда клінічно не підтверджена. Оскільки тропонін, як біомаркер серцевого пошкодження, часто підвищується в госпіталізованих пацієнтів, його інтерпретація і ефективність вимагають ретельного розгляду.

Кілька досліджень показали, що ураження міокарда (переважно гострий міокардит) спостерігалось менш ніж у 10 % підтверджених випадків COVID-19. Зовсім недавно S. Shi та співавтори повідомили, що до 20 % пацієнтів з COVID-19 у їхньому дослідженні мали пошкодження міокарда [43]. T. Guo та співавтори повідомляли, що 7,6 % смертей під час COVID-19 були пов'язані з ураженням міокарда й ускладненою ним СН без остаточного діагнозу міокардиту [19]. Дослідження тяжкохворих пацієнтів з COVID-19 показало, що у 33 % (n=7) пацієнтів розвинулася кардіоміопатія [55]. В інших повідомленнях описані результати розтину пацієнта після смерті в результаті блискавичної форми міокардиту з високим вірусним навантаженням за відсутності респіраторних симптомів, у якого на тлі запального мононуклеарного інфільтрату в тканини міокарда не було виявлено SARS-CoV-2 [1, 23].

Дослідження, в яке увійшли 44 672 пацієнти з підтвердженням COVID-19 (включаючи легкі випадки), показало, що 4,2 % мали супутні серцево-судинні захворювання, але на їх частку припало 22,7 % всіх смертей, при цьому показник летальності становив 10,5 % порівняно з 2,3 % у загальній групі в цілому [29, 37]. Так само є повідомлення про підвищення ризику госпіталізації, тяжкості хвороби і збільшення смертності від 5 до 10 разів у пацієнтів за наявності серцево-судинних захворювань, що викликає стурбованість, з огляду на високу поширеність цієї групи супутніх захворювань у загальній популяції [2].

### **Патофізіологія міокардиту, асоційованого з COVID-19**

Сам механізм пошкодження міокарда, а також більшість патологій, викликаних вірусом SARS-CoV-2, є предметом дослідження багатьох експертів. Безумовно, можна припустити кілька механізмів пошкодження міокарда при зараженні COVID-19: непряме пошкодження за рахунок активації вродженої імунної відповіді шляхом вивільнення прозапальних цитокінів, а також активація адаптивних механізмів автоімунного типу за допомогою молекулярної мімікрії; пряме пошкодження міоцитів за допомогою поєднання вірусу SARS-CoV-2 з рецепторами ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), які експресуються в міокарді; виникнення індукованого васкуліту в результаті імунологічної відповіді на інфекцію [5, 7, 9].

Інфекція SARS-CoV-2 зазвичай має три фази: перша – безсимптомний інкубаційний період з наявністю вірусу, що виявляється, або без нього; друга – неважкий симптоматичний період з наявністю вірусу, що виявляється; і третя – важка респіраторна симптоматична фаза з високим вірусним навантаженням [44]. У перших двох фазах переважна імунна відповідь є природною, опосередковується інтерферонами, макрофагами і гранулоцитами і вважається «захисною» фазою. Як тільки відбувається перехід до останньої фази, адаптивна імунна відповідь, опосередкована лейкоцитами, які відрізняються від Т-клітин (з урахуванням лімфоцитопенії, що часто спостерігається при тяжкій формі COVID-19), та інтерлейкінами, може призвести до цитокінового шторму і стадії «пошкодження» [37, 44].

Цитотоксичність, опосередкована Т-лімфоцитами, поряд з прямим пошкодженням клітин, сприяє розвитку вірусного міокардиту, а синдром цитокінового шторму ускладнює його перебіг [14]. Кілька моделей на тваринах надали докази патологічних фаз, які починаються з вірусно-опосеред-



кованого лізису кардіоміоцитів. Це вірус-опосередковане ушкодження призводить до активації вродженої імунної відповіді з вивільненням прозапальних цитокінів [4, 39]. Білки, що вивільнюються в результаті лізису клітин, можуть створювати епітопи, подібні до вірусних антигенів, і представляються через головний комплекс гістосумісності як чужорідні. Важкий ланцюг міозину, головний структурний білок серцевого м'яза, є прикладом цієї молекулярної мімікрії. Адаптивна імунна відповідь опосередковується активацією антитіл і Т-клітин. Т-хелперні клітини і цитотоксичні Т-клітини управляють своїми відповідями, запускаючи запальний каскад і цитоліз: Т-хелпери (Th) 1-го типу – інтерферон  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ), Th2 – наприклад, інтерлейкін (ІЛ)-4, Th17 – ІЛ-17 і Th22 – ІЛ-22. Пізніше макрофаги мігрують до місця пошкодження міокарда [13, 14].

У кількох дослідженнях повідомлялося, що пацієнти, інфіковані SARS-CoV-2, мали високі рівні ІЛ-2 $\beta$ , ІЛ-6, ІЛ-7, ІФН- $\gamma$ , ІФН-індукованого білка-10 (ІР-10) і хемоатрактантного білка моноцитів, білка 1 (MCP-1) і фактора некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), що призводять до цитокінового шторму через активацію Т-хелперних клітин 1-го типу [15, 41]. У своїх роботах С. Chen та співавтори показали, що синдром вивільнення цитокінів є основою патофізіології фульмінантного міокардиту SARS-CoV-2 [15]. Саме ІЛ-6 відіграє ключову роль у розвитку цитокінового шторму, що викликає генералізовану ендотеліальну дисфункцію, тобто збільшення проникності судинної стінки, що призводить до розвитку поліорганної недостатності, в тому числі пошкодження міокарда. Дослідження показали, що ІЛ-6 є клінічним предиктором смертності від зараження COVID-19, тому цілеспрямоване визначення рівня ІЛ-6 у пацієнтів виправдано для контролю цитокінового шторму і визначення подальшої терапевтичної тактики [41].

Як інший механізм була запропонована пряма реплікація вірусу в міоцитах. Y.Y. Zheng та співавтори запропонували механізм, при якому SARS-CoV-2 взаємодіє з АПФ2, який широко експресується не тільки в тканинах легенів, а й у міокарді та ендотелії судин [56]. SARS-CoV-2 – це бета-РНК коронавірус, який має кілька глікопротеїнів із шипами (S), які виступають далеко від поверхні вірусу. SARS-CoV-2 зв'язується з АПФ2 через свій S-spike білок, використовуючи його як точку входу в клітину. У ренін-ангіотензин-альдостероновій системі АПФ2 каталізує перетворення ангіотензину II в ангіотензин 1-7, який діє як судинорозширювальний засіб, а також має захисний вплив на серцево-судинну систему [56]. Зв'язування вірусу з рецептором АПФ2 приводить до переважання ефекту ангіотензину II, який, у поєднанні з втра-

тою кардіопротективних ефектів ангіотензину 1-7, сприяє розвитку запалення, спазму судин (гіпертензії) і тромбозу, а в подальшому збільшує ризик розвитку СН [55].

Хоча є обмежені докази того, що COVID-19 безпосередньо проникає в міоцити, патологічні зразки показують спектр ураження міокарда, починаючи від кількох інтерстиціальних мононуклеарних запальних інфільтратів без значного міонекрозу до вірусної присутності в міоцитах [34, 54]. У дослідженні у 41 % пацієнтів, які померли від COVID-19, у 61,5 % сердець виявили SARS-CoV-2 з високим вірусним навантаженням (> 1000 копій/мкг РНК) [50]. В іншому дослідженні A.N. Duarte-Neto та співавтори виявили РНК SARS-CoV-2 у посмертному мазку з носоглотки, а також у серцевій і легеневій тканинах дитини за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у реальному часі [17]. Фактично, посмертний ПЛР-аналіз серцевої тканини в режимі реального часу виявив вірусний геном у 35 % пацієнтів (n=7/20), померлих від атипової пневмонії (<https://www.escardio.org/>) Education / COVID-19-and-Cardiology / ESC-COVID-19-Guidance).

### **COVID-19 і міокардит: клінічні симптоми**

Клінічні прояви міокардиту, пов'язаного з COVID-19, не мають специфічних ознак. Міокардит може мати безліч скарг, від легких симптомів, таких як втома, біль за грудниною і прискорене серцебиття, до небезпечних для життя проявів, таких як кардіогенний шок або раптова серцева смерть, унаслідок шлуночкових аритмій [2]. Класично міокардит має вірусний продромальний період (лихоманка, міалгія та респіраторні/шлунково-кишкові симптоми), але він може бути надзвичайно різноманітним [11, 32]. У той час як у деяких дослідженнях повідомлялося про пацієнтів з легким дискомфортом у грудях і прискореним серцебиттям, в інших дослідженнях реєстрували стомлюваність, задишку, дискомфорт та/або біль за грудниною серед частих проявів, за рахунок чого в більшості пацієнтів ці симптоми складно віддиференціювати від інших причин [26, 41]. Когортне дослідження, за участю 416 госпіталізованих пацієнтів клінік Ухані (Китай) з підтвердженою інфекцією COVID-19, показало, що біль у грудях виявлявся у 3,4 % хворих, також пацієнти з підвищеним рівнем тропоніну I частіше страждали на біль у грудях, ніж пацієнти без підвищення рівня тропоніну I (13,4 % проти 0,9 %, відповідно; p<0,001) [43].

У більшості випадків міокардит після інфекції COVID-19 має легкий і середній ступінь тяжкості

перебігу захворювання без виражених клінічних проявів і тяжких ускладнень. Однак у деяких критичних випадках COVID-19 може розвинутися фульмінантний міокардит, який у цих пацієнтів виявляється у вигляді дисфункції лівого шлуночка (ЛШ) і появою ознак гострої СН протягом 2-3 тижнів після вірусної інфекції. До ранніх ознак фульмінантного міокардиту належать низький пульсовий артеріальний тиск, синусова тахікардія, фебрильна температура і ретикулярний ліведо, які дуже нагадують ранні ознаки сепсису [15, 23].

Останнім часом особливу увагу приділяють тривалому перебігу ковідної інфекції (Long COVID), симптоми якої формують кілька етапів одужання. Він охоплює як тривалий симптомний COVID-19: ознаки і симптоми зберігаються від 4 до 12 тижнів, так і синдром після COVID-19 – постковідний синдром, симптоми якого тривають більше 12 тижнів без підтвердження наявності будь-якої причини. Розвиток Long COVID не має залежності від тяжкості перебігу гострої інфекції та факту госпіталізації. Але в осіб похилого віку, жінок і тих, у кого було п'ять або більше симптомів на першому тижні захворювання COVID-19, частіше розвивалися симптоми тривалого COVID [30]. Зазвичай цей стан характеризується наявністю кількох перехресних груп симптомів, однією з яких є кардіальна група, до якої належать біль у ділянці серця, серцебиття, нестача повітря або задишка, і яка потребує в цьому випадку заперечення діагнозу міокардиту, що виникає після гострого перебігу інфекції COVID-19.

### **Алгоритм діагностики клінічно підозрюваного міокардиту після COVID-19**

Міокардит – запальне захворювання серцевого м'яза без ознак ішемії [14]. Підвищення рівня тропоніну I і МВ-фракції креатинфосфокінази в сироватці крові більш ніж у 3 рази вище від нормативних значень, що вказує на ураження міокарда, часто трапляється при хворобі COVID-19 і пов'язане з несприятливим прогнозом. У пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком високий рівень тропоніну реєструється у 20–30 % випадків, госпіталізованих з приводу інфекції COVID-19 [18]. С. Huang та співавтори повідомили, що 31 % пацієнтів з COVID-19, госпіталізованих у відділення інтенсивної терапії, мали підвищений рівень тропоніну порівняно з 4 % пацієнтів загального профілю [24].

Комбінація клінічних симптомів, наявність прозапальних біомаркерів має важливе значення для діагностики міокардиту в пацієнтів з COVID-19. Легкий дискомфорт за грудниною і

прискорене серцебиття можуть бути єдиними клінічними проявами міокардиту COVID-19, тому в більшості пацієнтів складно охарактеризувати цей стан. Пошкодження міокарда є досить ймовірним пізнім проявом, коли в пацієнтів з COVID-19 спостерігається розвиток тяжкої респіраторної інфекції з гіпоксією або ознаками гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) [54]. У випадках тяжкої форми COVID-19 значне підвищення тропоніну в сироватці крові допомагає в діагностиці ураження серця [27]. Дослідження F. Zhou та співавторів показало, що рівні високочутливого тропоніну I були значно вищими до 4-го дня у хворих, що не вижили при COVID-19, порівняно з тими, що вижили (8,8 проти 2,5 пг/мл, відповідно,  $p < 0,01$ ). Дослідники встановили, що ураження міокарда є предиктором смертності й тяжчого перебігу захворювання в пацієнтів з підтвердженим COVID-19 [57]. У метааналізі, який охопив 341 пацієнта, рівні тропоніну I були значно збільшені в пацієнтів у критичному стані порівняно з пацієнтами з легшими формами захворювання [35].

Однак також не можна заперечити міокардит при низькому рівні тропоніну. Додатково слід визначити рівень лактату та інших запальних маркерів (ШОЕ, С-реактивного білка) у сироватці крові, NT-proBNP/BNP, що часто підвищуються при міокардиті в пацієнтів з COVID-19 [27]. Імунологічні та серологічні тести на вміст кардіоспецифічних анти-тіл теж необхідно проводити, але після закінчення гострої фази інфекційного процесу.

В умовах COVID-19 значуще підвищення біомаркерів інформує лікарів про ураження серцево-судинної системи і загальний прогноз. Хоча підвищення рівня тропоніну в плазмі не обов'язково вказує на наявність СН або гострого інфаркту міокарда, але зв'язок з високим рівнем С-реактивного білка, прокальцитоніну, натрійуретичного пептиду і меншою кількістю лімфоцитів дозволяє припустити, що важкість запалення й ураження серця пов'язані з пошкодженням міокарда [19, 20].

Електрокардіографія (ЕКГ) часто використовується для діагностики міокардиту. У пацієнтів з міокардитом зазвичай спостерігаються відхилення на електрокардіограмі, такі як підйом сегмента ST, депресія PR [22]. До інших ознак, які трапляються в пацієнтів з міокардитом, належать блокада ніжок пучка Гіса, що вперше виникла, подовження інтервалу QT, патерн псевдоінфаркту, шлуночкова екстрасистолія та/або брадіаритмія з атріовентрикулярною вузловою блокадою [22]. Однак ЕКГ не є ні специфічною, ні чутливою для діагностики міокардиту. Проте виконання ЕКГ є обов'язковим методом дослідження для всіх госпіталізованих пацієнтів з інфекцією COVID-19, оскільки це може

допомогти визначити наявність і тяжкість ураження міокарда.

Ехокардіографія – важливий неінвазивний метод першої лінії діагностики міокардиту, який може допомогти в проведенні диференціальної діагностики різних причин СН, зокрема таких як гострий інфаркт міокарда і вади серця [12, 31]. Глобальний гіпокінез ЛШ, порушення його регіонарної скоротливості, а також дилатація лівих відділів серця – основні ознаки ураження міокарда [8, 47]. За даними трансторакальної ехокардіографії у госпіталізованих пацієнтів з COVID-19 найбільш частою патологією була виявлена дилатація і дисфункція правого шлуночка (39 % пацієнтів), за якою слідували діастолічна дисфункція (16 %) і систолічна дисфункція (10 %) ЛШ, тільки у 32 % пацієнтів спостерігали нормальні показники ехокардіографії [6, 47].

Одним із найточніших методів ультразвукової діагностики серця при нормальній фракції викиду (ФВ) ЛШ є спекл-трекінг ехокардіографія (СТЕ). Оцінка параметрів глобальної і сегментарної поздовжньої систолічної деформації ЛШ є чутливим методом виявлення порушень скоротливості міокарда в осіб зі збереженою ФВЛШ [46]. Результати 3D СТЕ добре корелюють з аналізом деформації за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) [25]. Зниження показників руху площини трикуспідального кільця і зміна фракційної площі правого шлуночка, зниження поздовжньої деформації правого шлуночка, визначеної за допомогою 2D СТЕ, є значущими предикторами смертності пацієнтів з ускладненнями COVID-19 [33].

МРТ – цінний метод діагностики міокардиту. Патологічні зміни за даними МРТ серця з контрастуванням гадолінієм у вигляді запальних та фібротичних змін у міокарді та/або перикарді спостерігаються в 50–60 % випадків [25]. Критерії Lake Louise для МРТ серця забезпечують високу діагностичну точність і надійність для діагностики міокардиту зі специфічністю 91 % і чутливістю 67 % [21]. На МРТ серця визначається потовщення міокардіальної тканини за рахунок набряку з посиленням інтенсивності T-1 сигналу від міокарда, що свідчить про гіперемію в зоні запального процесу, а в тяжких випадках виявляється відстрочене контрастування за рахунок наявності некротичних змін міокарда. Для діагностики міокардиту, пов'язаного з COVID-19, для оцінки МРТ-зображень використовують Lake Louise критерії [40]. Проте багато авторів заперечують можливість проведення МРТ у нестабільних пацієнтів з клінічно значущими порушеннями ритму. У таких критичних випадках доцільним є застосування комп'ютерної томографії з контрастуванням під контролем ЕКГ.

Нарешті, ендоміокардіальна біопсія (ЕМБ) визнана золотим стандартом діагностики міокардиту. Результати ЕМБ включають неішемічний некроз і інфільтрати мононуклеарних клітин міоцитів, що не завжди можливо проводити в клінічних умовах [28]. Ми не знайшли достатньо чітких доказів прямого проникнення вірусних частинок у серцеву тканину, за винятком дослідження, проведеного в Німеччині, в якому було проаналізовано результати ЕМБ 104 пацієнтів, що перехворіли на COVID-19 інфекцію, з клінічно підозрюваним гострим міокардитом та СН. Тільки у 5 (4,8 %) хворих за допомогою ПЛР-тесту була підтверджена наявність РНК SARS-COV-2 у міокарді [34]. Слід зазначити, що геноми інших вірусів було виявлено у 88 (84,6 %) пацієнтів, найчастіше (у 70 (67,3 %) пацієнтів) виявлявся парвовірус В19. Тим не менше автори припускають, що SARS-COV-2 у багатьох випадках міг би бути тригером, який обумовив розвиток запального процесу в міокарді [14].

### **Лікування пацієнтів з міокардитом, пов'язаним з COVID-19**

Рекомендації з лікування міокардиту COVID-19 на сьогодні не розроблені, а наші знання щодо лікування швидко змінюються. При міокардиті COVID-19 використовувалося кілька методів лікування, заснованих на розумінні патогенезу і на попередньому досвіді лікування вірусного та фульмінантного міокардиту. Оскільки гіперреактивність і синдром вивільнення цитокінів є ймовірним механізмом пошкодження міокарда при COVID-19, глюкокортикоїди (ГК) використовувалися, незважаючи на відсутність клінічно доведеної ефективності [23].

Поточні дані про використання ГК при інфекції COVID-19 залишаються суперечливими, і, наскільки нам відомо, на цей час не проводилося ніяких досліджень для оцінки ефективності терапії кортикостероїдами при міокардиті внаслідок COVID-19. У дослідженні, нещодавно проведеному за участю пацієнтів з COVID-19, тривалість виявлення вірусної РНК у мазках з ротоглотки і фекаліях була більшою в пацієнтів, які отримували кортикостероїди [39]. Більше того, є побоювання з приводу збільшення вторинної інфекції і надниркової недостатності в результаті стероїдної терапії. Два дослідження, проведені в Китаї, показали, що метилпреднізолон внутрішньовенно не дає значних переваг у пацієнтів з COVID-19 і був пов'язаний з частішою госпіталізацією у відділення інтенсивної терапії [51]. Однак ці результати можна обґрунтувати, враховуючи, що стероїди застосовувалися в тяжких пацієнтів і, ймовірно, для окремих лікувальних цілей. Навпаки, в дослідженні з Ухані за участю 84 пацієнтів з ГРДС, вторинним щодо COVID-19, при-

йом глюкокортикостероїдів знижував ризик смерті [53]. Крім того, в недавньому пресрелізі великого клінічного дослідження пацієнтів з COVID-19, RECOVERY (Randomized Evaluation of COVid-19 thERapY) було показано, що дексаметазон знижує смертність у однієї третини пацієнтів, які перебували на ШВЛ (відношення шансів 0,65 [95 % ДІ від 0,48 до 0,88];  $p=0,0003$ ). Ми не можемо підтвердити, чи пов'язано це з істинним лікувальним ефектом, але, ґрунтуючись на останніх даних, використання стероїдів може бути пов'язане зі сприятливими наслідками в пацієнтів з COVID-19 у критичному стані [45].

Інші можливі методи лікування, які в цей час вивчаються, передбачають терапію плазмобіном, імуносупресію за допомогою внутрішньовенного імуноглобуліну та інгібіторів цитокінів і протівірусних засобів, таких як ремдесивір. Перші результати випробувань показали, що ремдесивір скорочує час лікування, прискорює одужання в дорослих, госпіталізованих з COVID-19 [10].

Внутрішньовенний імуноглобулін раніше використовувався при лікуванні гострого міокардиту, існують переконливі докази його ефективності. Внутрішньовенне застосування імуноглобулінів виявилось успішним у лікуванні фульмінантного міокардиту, зменшуючи запальну реакцію та продукцію прозапальних цитокінів [15]. Але необхідні додаткові дослідження, щоб довести його ефективність при інших формах міокардиту, обумовленого COVID-19.

Тоцилізумаб – антагоніст рецептора ІЛ-6 – також схвалений для використання при синдромі цитокінового шторму на підставі досліджень, які довели його ефективність [36]. У цей час проводиться кілька клінічних випробувань оцінки ефективності антагоністів ІЛ-6 у пацієнтів з міокардитом COVID-19. J. Coyle та співавтори представили випадок з успішним лікуванням міокардиту та ГРДС мелтилпреднізоном і тоцилізумабом у хворих на інфекцію COVID-19 [16].

Кінцевий результат і прогноз гострого міокардиту залежать від багатьох факторів. У той час як у 50 % гострих випадків хворі одужують протягом 2–4 тижнів, у 25 % осіб може розвинути стійка СН із систолічною дисфункцією ЛШ, а 12–25 % пацієнтів можуть або померти, або в них може розвинути термінальна стадія дилатаційної кардіоміопатії, що в кінцевому підсумку потребує трансплантації серця [48]. Незважаючи на поточну варіативність практики, підтримувальна терапія, як і раніше, є основним методом лікування міокардиту. За даними Американської кардіологічної асоціації (АНА) і Європейського товариства фахівців з гіпертензії (ESC), пацієнтів з підозрою на міокардит, асоційований з COVID-19, слід лікувати відповідно

до чинного протоколу лікування СН і аритмії, оскільки вони є частими його ускладненнями [5]. Обидві настанови, АНА і ESC, у пацієнтів з гострим міокардитом, ускладненим кардіогенним шоком, рекомендують використовувати інотропи та/або вазопресори і механічну вентиляцію легенів, при необхідності із застосуванням екстракорпоральної мембранної оксигенації, внутрішньоаортального балонного насоса. До тих пір, поки в проспективних дослідженнях і випробуваннях будуть розроблені керівні принципи ведення міокардиту, викликаного COVID-19, лікування повинно проводитися з урахуванням індивідуальних клінічних випадків.

Таким чином, хоча гострий міокардит рідко є причиною пошкодження міокарда, пов'язаного з COVID-19, він може залишатися недостатньо діагностованим через різноманітність клінічних проявів у хворих, що перенесли COVID-19. При клінічно підозрюваному міокардиті після перенесеної COVID-19 інфекції рекомендовано проводити обстеження, яке включає ЕКГ і визначення рівня кардіоспецифічних біомаркерів у динаміці, ехокардіографію (включаючи СТЕ), МРТ серця з контрастуванням гадолінієм для підтвердження діагнозу гострого міокардиту і визначення правильної тактики ведення таких пацієнтів.

**Мета роботи** – оцінити ефективність глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка, що розвинувся після перенесеної COVID-19 інфекції.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження залучили 32 хворих з гострим міокардитом (ГМ) з тяжким перебігом, що розвинувся в середньому через  $(1,5 \pm 0,3)$  міс після перенесеної COVID-19 інфекції, підтвердженої за допомогою полімеразної ланцюгової реакції. Обстеження пройшли 18 чоловіків та 14 жінок, віком у середньому  $(35,2 \pm 2,3)$  року, які мали знижену ФВ ЛШ, що становила  $< 40\%$ , і II або вище функціональний клас СН.

Діагноз міокардиту встановлювали на основі положень робочої групи із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів (2013 р.) та Стандартів з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України (ВАКУ) [2, 14]. У всіх хворих діагноз міокардиту було підтверджено за допомогою МРТ з відстроченим контрастуванням – визначалося  $\geq 2$  діагностичних критеріїв захворювання згідно з Lake Louise критеріями [25]. Диференційну діагностику з гострим коронарним синдромом у сумнівних випадках проводили за допомогою коронарорентрикулографії

або комп'ютерної томографії коронарних судин. Досліджувані хворі перебували на стаціонарному лікуванні у відділі некоронарних хвороб серця, ревматології та терапії або проходили контрольні обстеження в Експертному лікувально-діагностичному центрі міокардитів та кардіоміопатій ННЦ «Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска» НАМН України. До початку проведення досліджень пацієнти надали інформовану згоду на обробку персональних даних.

Усі пацієнти отримували оптимальну медикаментозну терапію СН згідно зі Стандартами з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань ВАКУ [2]. ГК за відсутності протипоказань призначали згідно з алгоритмом, що передбачає попередню оцінку тяжкості міокардиту, наведеним у Стандартах з діагностики і лікування серцево-судинних захворювань Всеукраїнської асоціації кардіологів України за 2020 р. [2]. Усім пацієнтам було призначено 3-місячний курс метилпреднізолону в дозі 0,25 мг/кг на добу, далі проводили поступове зниження дози на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 міс від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення ГК та через 6 міс спостереження.

Для дослідження структурно-функціонального стану серця всім пацієнтам проводили трансторакальну двомірну ехокардіографію на ультразвуковому діагностичному апараті Aplio Artida SSH – 880 CV, Toshiba Medical System Corporation (Японія). У 2D-режимі в період систоли та діастолі обчислювали кінцеводіастолічний (КДО) і кінцевосистолічний (КСО) об'єми ЛШ, які співвідносили до площі поверхні тіла й отримували індексовані показники – ІКДО та ІКСО ЛШ, ФВ ЛШ оцінювали біплановим методом дисків за Сімпсоном [31]. За допомогою СТЕ всім пацієнтам вимірювали величини повздовжньої, циркулярної і радіальної глобальної систолічної деформації (ПГСД, ЦГСД, РГСД) за описаною нами в попередніх наукових дослідженнях стандартною методикою за R. Lang [31]. Результати СТЕ представляли у вигляді абсолютних показників глобальної деформації та її швидкості.

МРТ серця проводили з використанням апарату Toshiba Vantage Titan HSR 1,5 Тесла (Японія). Оцінювали зображення серця по короткій і довгій осі в трьох режимах: до введення контрастного препарату (режим T2 Black blood FSat) для виявлення ділянки набряку в міокарді, протягом 3–5 хв після введення (раннє контрастування) та режимі відстроченого контрастування через 10–15 хв після введення гадовісту. Кількісний аналіз ділянок накопичення контрасту в ранню та відстрочену фазу проводили згідно зі стандартизованою

методикою візуалізації 17-сегментарної будови міокарда ЛШ [25].

Імунологічні дослідження виконували в периферичній крові, взятій натще з визначенням:

– рівнів прозапальних цитокінів – ІЛ-1 $\beta$  та ФНП- $\alpha$  у сироватці крові методом імуноферментного аналізу;

– вмісту кардіоспецифічних антитіл (АТ) до кардіального L-міозину (КМ) та  $\beta_1$ -адренорецептора ( $\beta_1$ -АР) за допомогою тест-системи ЕЛІ-Вісцеротест.

Усі пацієнти протягом 3 міс отримували метилпреднізолон у дозі 0,25 мг/кг на добу, далі проводили поступове зниження дози на 1 мг у тиждень до повної відміни препарату через 6 місяців від початку лікування. Аналіз результатів обстежень проводили в 1-й місяць від дебюту міокардиту до призначення ГК та через 6 міс спостереження.

Статистичне опрацювання даних проводили за допомогою програмного забезпечення Excel XP (Microsoft Office, США) та програми Statistica 6.0 (Statsoft, США). Вираховували середню величину (M), похибку середньої величини (m), критерій статистичної значущості (t) і значення статистичної значущості (p). Для оцінки статистичної значущості відмінностей у різних клінічних групах використовували тест Стьюдента. При  $p < 0,05$  відмінності вважали статистично значущими.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні порівняльного аналізу показників ехокардіографії було встановлено, що через 6 міс під впливом лікування відбулося суттєве зменшення проявів кардіомегалії, про що свідчив менший на 18,5 % ІКДО ЛШ ( $p < 0,01$ ) порівняно з таким до призначення ГК (табл. 1). Також через 6 міс спостерігали поліпшення систолічної функції ЛШ, свідченням чого були більша на 23,8 % величина ФВ ЛШ та більший на 39,8 % показник ПГСД ( $p < 0,01$ ) порівняно з вихідними даними.

Аналіз результатів МРТ серця показав, що через 6 міс лікування частота виявлення запальних змін міокарда – набряку і гіперемії (про наявність яких свідчила присутність раннього контрастування та посилення інтенсивності T2 сигналу) зменшилася майже вдвічі (рисунки). При цьому частота виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про наявність фібротичних змін міокарда, фактично не змінилася і залишилася на рівні близько 40 %.

Після завершення 6-місячного курсу терапії ГК кількість сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, зменшилася з  $(6,22 \pm 0,77)$  до  $(2,89 \pm 0,45)$

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика ехокардіографічних показників хворих з міокардитом протягом 6 міс спостереження ( $M \pm m$ )**

Показник	До призначення ГК	Через 6 міс лікування
ІҚДО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	108,2±7,1	88,2±6,5*
ІКСО ЛШ, мл/м <sup>2</sup>	71,5±6,2	48,9±6,3*
ФВ ЛШ, %	33,9±2,6	44,5±3,0*
ПГСД, %	7,4±1,0	12,3±1,2*
ЦГСД, %	9,2±1,1	11,6±1,2
РГСД, %	17,3±2,1	18,8±2,8

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до призначення ГК ( $p < 0,01$ ).

сегмента ( $p < 0,001$ ), а кількість сегментів з наявністю фібротичних змін статистично значуще не змінилася.

За результатами дослідження імунологічних біомаркерів було встановлено, що через 6 міс лікування відбулося статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів: вміст ІЛ-1 $\beta$  знизився на 43,2 %, а вміст ФНП- $\alpha$  на 69,1 % ( $p < 0,01$ ) порівняно з такими до призначення лікування. Аналіз вмісту кардіоспецифічних антитіл показав, що концентрація АТ до КМ через 6 міс зменшилася на 55,7 %, а концентрація АТ до  $\beta_1$ -АР – на 31,3 % порівняно з вихідними даними.

В обговоренні отриманих результатів необхідно відзначити, що використання ГК у хворих з міокардитом, який розвинувся після COVID-19 інфекції,

Таблиця 2

**Вміст прозапальних цитокінів та кардіоспецифічних аутоантитіл у хворих з міокардитом протягом 6 міс спостереження ( $M \pm m$ )**

Показник	До призначення ГК	Через 6 міс лікування
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	16,2±2,3	9,2±1,3**
ФНП- $\alpha$ , пг/мл	27,2±4,1	8,4±2,3**
АТ до КМ, од. опт. пл.	7,18±1,12	3,18±0,72**
АТ до $\beta_1$ -АР, од. опт. пл.	0,99±0,11	0,68±0,09*

Різниця показників статистично значуща порівняно з такими до призначення ГК: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

було ефективним щодо зменшення дилатації ЛШ та поліпшення його систолічної функції. Це, очевидно, було пов'язано із суттєвими протизапальними ефектами ГК, застосування яких привело до значного зменшення частоти виявлення запальних змін міокарда (набряку і гіперемії) та зменшення кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, у 2,5 разу. Підтвердженням ефективності ГК щодо зменшення проявів запалення стало статистично значуще зниження концентрацій прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл. Слід відзначити, що застосування ГК не супроводжувалося збільшенням частоти виявлення відстроченого контрастування, що свідчить про наявність фібротичних змін міокарда, які, за даними світової літератури, асоціюються з розвитком аритмічних усклад-

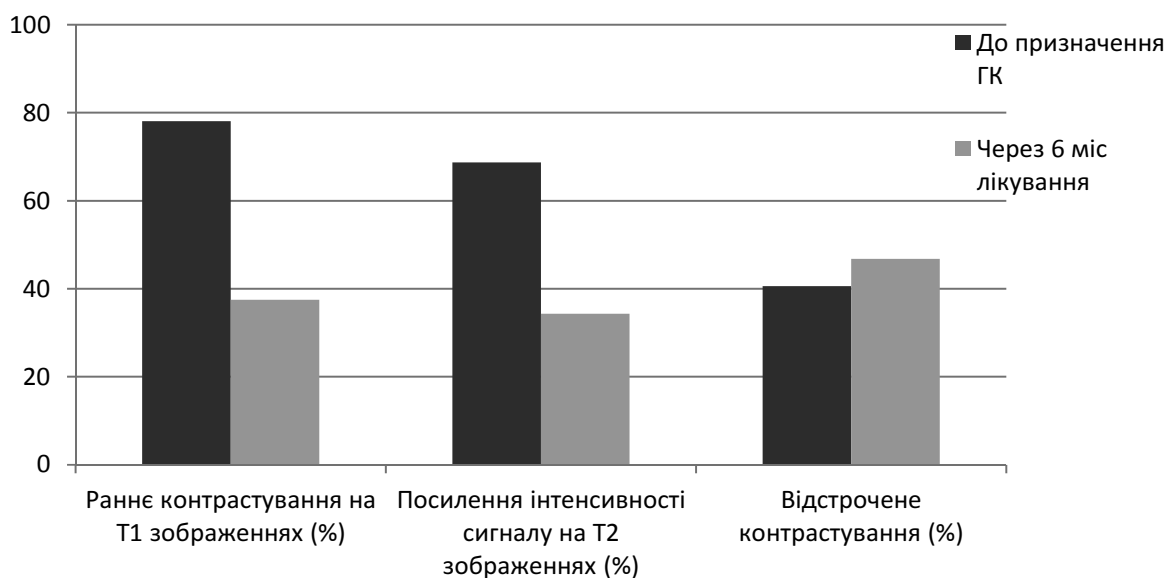


Рисунок. Частота виявлення патологічних змін при МРТ серця у хворих з міокардитом протягом 6 місяців спостереження.

нень і погіршенням перебігу серцевої недостатності у хворих з міокардитом [14, 21, 40].

## ВИСНОВКИ

1. Використання глюкокортикоїдів у хворих з міокардитом після COVID-19 інфекції супроводжується суттєвим зменшенням об'єму запального

ураження лівого шлуночка та зниженням концентрації прозапальних цитокінів і кардіоспецифічних антитіл.

2. Застосування 6-місячного курсу глюкокортикоїдної терапії у хворих з міокардитом, що розвинувся після COVID-19 інфекції, може бути ефективним для зменшення кардіомегалії та поліпшення скоротливої здатності лівого шлуночка.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. Болдуева С.А., Руслякова И.А., Захарова О.В., Рождественская М.В. Осложненное течение коронавирусной инфекции COVID-19 у пациента старческого возраста с тяжелой сердечно-сосудистой патологией // Кардиология.– 2021.– Vol. 61 (3).– P. 115–120. doi: 10.18087/cardio.2021.3.n1355.
2. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка, М.І. Лутая, Ю.М. Сіренка, О.С. Сичова.– 4-те вид.– Київ: Моріон, 2020.– 240 с.
3. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19 // Кардиология.– 2020.– Vol. 61 (4).– P. 15–23. doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1408.
4. Abdelnabi M., Eshak N., Saleh Y., Almaghaby A. Coronavirus Disease 2019 Myocarditis: Insights into Pathophysiology and Management // Eur. Cardiol. – 2020.– P. e51. doi: 10.15420/ecr.2020.16.
5. American Heart Association. HFSA/ACC/AHA statement addresses concerns re: using RAAS antagonists in COVID-19. Accessed March 20, 2020. professional.heart.org/professional/ScienceNews/UCM\_505836\_HFSAACCAHA-statement-addresses-concerns-re-using-RAAS-antagonists-in-COVID-19.jsp.
6. Argulian E., Sud K., Vogel B. et al. Right ventricular dilation in hospitalized patients with COVID-19 infection // JACC. Cardiovasc. Imaging.– 2020.– Vol. 13 (11).– P. 2459–2461. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.05.010.
7. Atri D., Siddiqi H., Lang J. et al. COVID-19 for the cardiologist: a current review of the virology, Clinical Epidemiology, Cardiac and Other Clinical Manifestations and Potential Therapeutic Strategies // JACC.– 2020.– Vol. 5 (5).– P. 518–536. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.002.
8. Badkoubeh R.S., Khoshavi M., Laleh V. et al. Imaging data in COVID-19 patients: focused on echocardiographic findings // Intern. J. Cardiovasc. Imaging. – 2021.– Vol. 37.– P. 1629–1636. doi: 10.1007/s10554-020-02148-1.
9. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19 // Diabetes Metab. Syndr.– 2020.– Vol. 14 (3).– P. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013.
10. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 – preliminary report // New Engl. J. Med.– 2020.– Vol. 383.– P. 1813–1826. doi: 10.1056/NEJMoa2007764.
11. Benjamin J., Rodriguez C., Lange R.A., Mukherjee D. Gamut of cardiac manifestations and complications of COVID-19: a contemporary review // J. Investig. Med.– 2020.– Vol. 68.– P. 1334–1340. doi: 10.1136/jim-2020-001592.
12. Bière L., Piriou N., Ernande L., Biederman R.W. Imaging of myocarditis and inflammatory cardiomyopathies // Arch. Cardiovasc. Dis.– 2019.– Vol. 112 (10).– P. 630–641. doi: 10.1016/j.acvd.2019.05.007.
13. Blyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models // Front Cardiovasc. Med.– 2019.– Vol. 6 (64).– P. 1–17. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
14. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (33).– P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/eh210.
15. Chen C., Zhou Y., Wang D. SARS-cov-2: A potential novel etiology of fulminant myocarditis // Herz.– 2020.– Vol. 45.– P. 230–232. doi: 10.1007/s00059-020-04909-z.
16. Coyle J., Igbinomwanhia E., Sanchez-Nadales A. et al. A recovered case of covid-19 myocarditis and ards treated with corticosteroids, tocilizumab, and experimental AT-001 // JACC.– 2020.– Vol. 2 (9).– P. 1331–1336.
17. Duarte-Neto A.N., Caldini E.G., Gomes-Gouvêa M.S. et al. An autopsy study of the spectrum of severe COVID-19 in children: From SARS to different phenotypes of MIS-C // Clin. Medicine.– 2021.– Vol. 35.– P. 100850. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100850.
18. Guan W.-J., Ni Z.-Y., Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // Engl. J. Medicine.– 2020.– Vol. 382.– P. 1708–1720.
19. Guo T., Fan Y., Chen M. et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // JAMA Cardiol.– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
20. Han H., Xie L., Liu R. et al. Analysis of heart injury laboratory parameters in 273 COVID-19 patients in one hospital in Wuhan, China // J. Med. Virol.– 2020.– Vol. 92.– P. 819–823. doi: 10.1002/jmv.25809.
21. Han Y., Chen T., Bryant J., Bucchiarelli-Ducci C. et al. Society for cardiovascular magnetic resonance (SCMR) guidance for the practice of cardiovascular magnetic resonance during the COVID-19 pandemic // J. Cardiovasc. Magnetic Resonance.– 2020.– Vol. 26.

22. He J., Wu B., Chen Y. Characteristic electrocardiographic manifestations in patients With COVID-19 // *Can. J. Cardiol.*– 2020.– Vol. 36.– P. 966.e1–966.e4. doi: 10.1016/j.cjca.2020.03.028.
23. Hu H., Ma F., Wei X., Fang Y. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin // *Eur. Heart J.*– 2021.– Vol. 42 (2).– P. 206. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
24. Huang C., Wang Y., Xingwang L. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395 (10223).– P. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
25. Hundley G.W., Bluemke A.D., Finn P.J. et al. ACCF/ACR/AHA/ NASCI/SCMR 2010 Expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American college of cardiology foundation task force on the expert consensus documents // *Circulation.*– 2010.– Vol. 55 (23).– P. 2614–2662. doi: 10.1016/j.jacc.2009.11.011.
26. Inciardi R.M., Lupi L., Zaccone G. et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 819–822. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
27. Januzzi J.L. Troponin and BNP use in COVID-19 – American college of cardiology. Available from: <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/18/15/25/troponin-and-bnp-use-in-covid19>.
28. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance // *Eur. Heart J.*– 2021.– Vol. 42 (19).– P. 1866–1878. doi: 10.1093/eurheartj/ehab075.
29. Laganà N., Marco C., Evangelista I. et al. Suspected myocarditis in patients with COVID-19. A multicenter case series // *Medicine (Baltimore).*– 2021.– Vol. 100 (8).– P. e24552. doi: 10.1097/MD.00000000000024552.
30. Maričić L., Mihić D., Sušić L., Loinjak D. COVID-19 Cardiac Complication – Myocarditis // *The Open COVID J.*– 2021. doi: 10.2174/2666958702101010001.
31. Lang M.R., Badano P.L., Mor-Avi V. et al. Recommendations for cardiac chamber quantification in adults: an update from the American Society of echocardiography and European Association of cardiovascular imaging // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2015.– Vol. 16 (3).– P. 233–271. doi: 10.1093/ehjci/jev014.
32. Li L., Huang T., Wang Y. et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis // *J. Med. Virol.*– 2020.– Vol. 92 (6).– P. 577–583. doi: 10.1002/jmv.25757.
33. Li Y., Li H., Zhu S. et al. Prognostic value of right ventricular longitudinal strain in patients with COVID-19 // *JACC Cardiovasc. Imaging.*– 2020.– Vol. 13 (11).– P. 2287–2229. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.014.
34. Lindner D., Fitzek A., Bräuninger H. et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (11).– P. 1281–1285. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3551.
35. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis // *Progress Cardiovasc. Diseases.*– 2020.– Vol. 63.– P. 390–391. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001.
36. Luo P., Liu Y., Qiu L. et al. Tocilizumab treatment in COVID-19: a single center experience // *J. Med. Virol.*– 2020.– Vol. 92.– P. 814–818. doi: 10.1002/jmv.25801.
37. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 831–840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286.
38. Ozieranski K., Tyminska A., Jonik S. et al. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? // *J. Card. Fail.*– 2021.– Vol. 27 (1).– P. 92–96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002.
39. Pirzada A., Mokhtar A.T., Moeller A.D. COVID-19 and Myocarditis: What Do We Know So Far? // *CJC Open.*– 2020.– Vol. 2(4).– P. 278–285. doi: 10.1016/j.cjco.2020.05.005.
40. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.*– 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
41. Sakibuzzaman M., Fariza T.T., Rahman S.M. et al. A Clinical Review of COVID-19 Associated Myocarditis. *Archives of Clinical and Biomedical Research.*– 2020.– Vol. 4 (5).– P. 468–480. doi: 10.26502/acbr.50170119.
42. Sawalha K., Abozenah M., Kadado A.J. et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome // *Cardiovasc. Revasc. Med.*– 2021.– Vol. 23.– P. 107–113. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
43. Shi S., Qin M., Shen B. et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 802–810. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
44. Shi Y., Wang Y., Shao C. et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses // *Cell Death Differ.*– 2020.– Vol. 27.– P. 1451–1454. doi: 10.1038/s41418-020-0530-3.
45. Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: A systemic review and a Clinician's perspective // *Sciencedirect.*– 2020.– Vol. 14 (5).– P. 971–978. doi: 10.1016/j.dsx.2020.06.054.
46. Sugimoto T., Dulgheru R., Bernard A. et al. Echocardiographic reference ranges for normal left ventricular 2D strain: results from the EACVI NORRE study // *Eur. Heart J. Cardiovasc. Imaging.*– 2017.– Vol. 18 (8).– P. 833–840. doi: 10.1093/ehjci/jex140.
47. Szekely Y., Lichter Y., Taieb P. et al. Spectrum of Cardiac Manifestations in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-a Systematic Echocardiographic Study // *Circulation.*– 2020.– Vol. 142.– P. 342–353. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047971.
48. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Linthout S.V. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults // *Circulation Research.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
49. Vaduganathan M., Vardeny O., Michel T. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19 // *New Engl. J. Med.*– 2020.– Vol. 382.– P. 1653–1659. doi: 10.1056/NEJMSr2005760.
50. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395.– P. 1417–1418. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5/.
51. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.*– 2020.– Vol. 323.– P. 1061–1069.
52. Wit E., Feldmann F., Cronin J. et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection // *Proc. Natl. Acad. Sci.*– 2020.– Vol. 117.– P. 6771–6776.



53. Wu C., Chen X., Cai Y. et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China // *JAMA. Intern. Med.*– 2020.– Vol. 180 (7).– P. 934–943. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
54. Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // *The Lancet Respir. Medic.*– 2020.– Vol. 8 (4).– P. 420–422. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
55. Yang C., Jin Z. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic – COV.69+ID-19 and cardiovascular diseases // *JAMA Cardiol.*– 2020.– Vol. 5 (7).– P. 743. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
56. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2020.– Vol. 17 (5).– P. 259–260. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
57. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet.*– 2020.– Vol. 395.– P. 1054–1062.
58. Zumla A., Niederman M.S. Editorial: The explosive epidemic outbreak of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) and the persistent threat of respiratory tract infectious diseases to global health security // *Cur. Opinion Pulmonary Med.*– 2020.– Vol. 26 (3).– P. 193–196. doi: 10.1097/MCP.0000000000000676.

### **COVID-19-ассоциированный миокардит: собственный опыт патогенетического лечения**

**В.Н. Коваленко, Е.Г. Несукай, Н.С. Титова, С.В. Чернюк, Р.М. Кириченко, И.И. Гиреш, Е.Ю. Титов**

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

**Цель работы** – оценить эффективность глюкокортикоидной терапии у больных с миокардитом со сниженной фракцией выброса левого желудочка, который развился после перенесенной COVID-19 инфекции.

**Материалы и методы.** Представлены результаты терапии глюкокортикоидами у 32 больных в возрасте (35,2±2,3) года с острым миокардитом, развившимся после перенесенной COVID-19 инфекции, и фракцией выброса левого желудочка < 40 %. Всем пациентам был назначен 3-месячный курс метилпреднизолона в дозе 0,25 мг/кг с последующим постепенным снижением дозы на 1 мг в неделю до полной отмены через 6 мес от начала лечения.

**Результаты и обсуждение.** Анализ результатов обследований проводили в 1-й месяц от дебюта миокардита до назначения глюкокортикоидов и через 6 мес наблюдения. Через 6 мес произошло уменьшение на 18,5 % индекса конечнодиастолического объема, увеличение на 23,8 % фракции выброса левого желудочка и на 39,8 % величины продольной глобальной систолической деформации. При МРТ сердца количество сегментов левого желудочка с воспалительными изменениями уменьшилось с (6,22±0,77) до (2,89±0,45) сегмента, а количество сегментов с наличием фибротических изменений статистически значимо не изменилось. Через 6 мес лечения статистически значимо снизились концентрации провоспалительных цитокинов и кардиоспецифических антител.

**Выводы.** Применение 6-месячного курса глюкокортикоидной терапии у больных с миокардитом, развившимся после COVID-19 инфекции, приводило к улучшению сократительной способности левого желудочка на фоне существенного уменьшения объема воспалительного поражения левого желудочка и снижению концентрации провоспалительных цитокинов и кардиоспецифических антител.

**Ключевые слова:** COVID-19, острый миокардит, сердечная недостаточность, диагностика, лечение, глюкокортикоиды.

### **COVID-19-associated myocarditis: single center experience of pathogenetic treatment**

**V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, N.S. Titova, S.V. Cherniuk, R.M. Kirichenko, I.I. Giresh, E.Yu. Titov**

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

**The aim** – to evaluate the effectiveness of glucocorticoid therapy in patients with myocarditis with reduced left ventricular ejection fraction that developed after COVID-19 infection.

**Materials and methods.** The results of glucocorticoid therapy in 32 patients aged (35.2±2.3) years with acute myocarditis after COVID-19 infection and left ventricular ejection fraction <40 % are presented. All patients were prescribed a 3-month course of methylprednisolone at a daily dose of 0.25 mg/kg, followed by a gradual dose reduction of 1 mg per week until complete withdrawal 6 months after the start of treatment.

**Results and discussion.** The analysis of the results of the examinations was performed in the 1st month from the onset of myocarditis to the appointment of glucocorticoids and after 6 months of observation. Six months later, the end-diastolic volume index decreased by 18.5 %, the left ventricular ejection fraction increased by 23.8 %, and the longitudinal global systolic strain increased by 39.8 %. On cardiac MRI, the number of left ventricular segments affected by inflammatory changes decreased from 6.22±0.77 to 2.89±0.45 segments, and the number of segments with fibrotic changes did not change significantly. After 6 months of treatment, there was a significant decrease in the concentrations of proinflammatory cytokines and cardiospecific antibodies.

**Conclusions.** The use of a 6-month course of glucocorticoid therapy in patients with myocarditis that developed after COVID-19 infection improved the contractility of the left ventricle against the background of a significant reduction in inflammatory lesions of the left ventricle and reduced concentrations of proinflammatory cytokines and cardiospecific antibodies.

**Key words:** COVID-19, acute myocarditis, heart failure, diagnosis, treatment, glucocorticoids.

## Вплив фіксованих комбінацій на артеріальну жорсткість та еректильну функцію в пацієнтів з артеріальною гіпертензією

Ю.М. Сіренко, О.Л. Рековець, Г.Д. Радченко, О.О. Торбас,  
С.М. Кушнір, Г.Ф. Примак, В.М. Граніч, І.О. Живило,  
П.І. Сидоренко, С.А. Поліщук

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

**Мета роботи** – оцінити терапевтичну ефективність, вплив на жорсткість судин (за допомогою визначення серцево-гомількового судинного індексу (CAVI)) та еректильну функцію в чоловіків фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

**Матеріали і методи.** У дослідження залучили 50 пацієнтів з помірною та тяжкою артеріальною гіпертензією без цукрового діабету, віком 25–75 років (у середньому (54,9±1,8) року). Пацієнти були розділені на дві групи методом конвертів по 25 осіб у кожній. Хворим першої групи (n=25) було призначено фіксовану потрійну комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду) один раз на добу, вранці протягом 1 міс. Пацієнти другої групи (n=25) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію препарату валсартан/амлодипін – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу, вранці протягом 1 міс. За необхідності, якщо не було досягнуто цільового рівня офісного артеріального тиску (АТ) менше 140/90 мм рт. ст., дозу титрували до добової 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) для фіксованої потрійної комбінації та до 320/10 мг (валсартан/амлодипін) для фіксованої подвійної комбінації. Через 3 міс лікування здійснювали контроль терапії.

**Результати та обговорення.** Індекс маси тіла пацієнтів становив у середньому (31,2±0,7) кг/м<sup>2</sup>. Офісний систолічний і діастолічний АТ на початку дослідження становив у середньому відповідно (161,7±1,8) та (98,5±1,4) мм рт. ст., офісна частота скорочень серця – 70,7±1,4 за 1 хв. Офісний АТ знизився на 35/19 мм рт. ст. (p<0,05) при застосуванні подвійної фіксованої комбінації та на 42/26 мм рт. ст. (p<0,05) при застосуванні потрійної комбінації. Цільового офісного АТ вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів при застосуванні подвійної фіксованої комбінації та у 95,7 % – при застосуванні потрійної комбінації. У групі лікування подвійною фіксованою комбінацією препарат відмінили у 3 (6 %) пацієнтів, у групі застосування потрійної фіксованої комбінації – у 4 (8 %) пацієнтів. Не виявлено статистично значущих змін показника CAVI та змін еректильної функції в чоловіків. CAVI справа при застосуванні подвійної фіксованої комбінації становив (8,68±0,57) ум. од. до лікування та (8,30±0,55) ум. од. – після лікування. CAVI зліва при застосуванні подвійної фіксованої комбінації становив (8,49±1,49) ум. од. до лікування та (8,17±1,49) ум. од. – після лікування. CAVI справа при застосуванні потрійної комбінації становив (8,86±0,39) ум. од. до лікування та (8,50±0,40) ум. од. – після лікування. CAVI зліва при застосуванні потрійної комбінації становив (8,09±0,53) ум. од. до лікування та (8,27±0,36) ум. од. – після лікування (p>0,05 для всіх значень).

**Висновки.** Використані варіанти подвійної (валсартан/амлодипін) та потрійної (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) фіксованої комбінації виявили високу антигіпертензивну ефективність, не посилювали метаболічні порушення, не впливали негативно на еректильну функцію в чоловіків та сповільнювали прогресування жорсткості артерій.

**Ключові слова:** фіксована комбінація, артеріальна гіпертензія, серцево-гомільковий судинний індекс, валсартан, амлодипін, гідрохлоротіазид, еректильна функція.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з причин серцево-судинної захворюваності і призводить до 9,4 млн випадків смерті щороку у всьому світі [1]. Близько 70 % пацієнтів потребують комбінованої антигіпертензивної терапії. Найефективніші фіксовані комбінації антигіпертензивних препаратів містять блокатори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи разом з антагоністами кальцію та/або діуретиками [24].

Нещодавно було розроблено новий показник артеріальної жорсткості – серцево-гомільковий судинний індекс (cardio-ankle vascular index, CAVI). Встановлено, що CAVI корелює з іншими факторами серцево-судинного ризику, що відображає ступінь атеросклеротичних змін із доброю відтворюваністю в пацієнтів, які регулярно проводять медичні огляди, пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та пацієнтів з гемодіалізом, що страждають на атеросклеротичні захворювання [8, 9]. CAVI відображає жорсткість аорти, стегнової артерії та великогомілкової артерії в цілому, але при цьому CAVI не залежить від артеріального тиску. Показник CAVI також корелює з коронарним стенозом, цукровим діабетом та метаболічним синдромом [19–22]. Великих популяційних досліджень про важливість CAVI в умовах ожиріння та метаболічного синдрому, що є попередником серцево-судинних захворювань, не проводилося.

На жорсткість артерій позитивно впливає факт зниження АГ як такий, а особливо на тлі прийому блокаторів рецепторів до ангіотензину II. Валсартан є одним із таких представників класу. Крім нормалізації артеріального тиску, валсартан поліпшує якість життя [4] та має позитивний вплив на сексуальну функцію пацієнтів з артеріальною гіпертензією (завдяки зменшенню інтенсивності симптомів еректильної дисфункції (ЕД) і андрогенного дефіциту в чоловіків і підвищенню лібідо в жінок), а також поліпшує когнітивну функцію у пацієнтів похилого віку [2, 4, 6, 7].

**Мета роботи** – оцінити терапевтичну ефективність, вплив на жорсткість судин (за допомогою визначення серцево-гомількового судинного індексу) та еректильну функцію в чоловіків фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

У дослідження було залучено 50 пацієнтів (27 чоловіків та 23 жінки, віком 25–75 років (у середньому  $54,9 \pm 1,8$  року)) із АГ 2–3-го ступеня

за класифікацією ВООЗ, які проходили стаціонарне або амбулаторне лікування у відділенні симптоматичних гіпертензій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України».

Критерії залучення в дослідження: вік 25–75 років, есенціальна АГ II стадії, рівень систолічного (САТ) та/або діастолічного (ДАТ) АГ  $> 160/100$  мм рт. ст. наприкінці періоду відміни всіх антигіпертензивних препаратів, відсутність критеріїв вилучення, підписання пацієнтом інформованої згоди на участь у дослідженні, здатність пацієнта до адекватного співробітництва.

Критерії вилучення: рівень АГ  $> 220/140$  мм рт. ст.; вторинна та злоякісна АГ; наявність цукрового діабету; наявність в анамнезі таких ускладнень, як інфаркт міокарда, інвазивні та неінвазивні втручання на серці, порушення мозкового кровообігу; порушення серцевого ритму (постійна форма фібриляції передсердь, часта шлуночкова або суправентрикулярна екстрасистоля, атріовентрикулярна блокада II та III ступеня, синдром слабкості синусового вузла); серцева недостатність III–IV функціонального класу за NYHA; стенокардія напруження III–IV функціонального класу; тромбоемболія легеневої артерії; виражена хронічна ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ)  $< 30$  мл/хв, анурія); декомпенсовані ураження печінки; психічні розлади; онкологічні захворювання; вагітність або лактація; підвищена чутливість до компонентів терапії в анамнезі; участь в інших клінічних дослідженнях.

Задачами дослідження були: вивчити терапевтичну ефективність фіксованої потрійної та подвійної комбінації в лікуванні артеріальної гіпертензії; вивчити переносимість та можливі побічні реакції препаратів, що входять до складу комбінацій, які досліджувалися.

Умовами припинення дослідження були: індивідуальна непереносимість препарату, поява тяжких або неочікуваних побічних реакцій, які потребують, на думку дослідника або пацієнта, відміни, значне погіршення загального стану в період дослідження, порушення пацієнтом протоколу дослідження, зміни лабораторних показників, які свідчать про потенційну загрозу для пацієнта, відзив пацієнтом інформованої згоди.

Згідно з протоколом, усім пацієнтам були проведені такі дослідження: збір анамнезу, вимірювання маси тіла та зросту, об'єктивне обстеження, вимірювання офісного САТ і ДАТ, частоти серцевих скорочень (ЧСС), біохімічне дослідження крові, загальноклінічні дослідження крові та сечі, визначення жорсткості судинної стінки, за допомогою вимірювання CAVI, опитувальник щодо стану еректильної функції в чоловіків, реєстрація

Таблиця 1

**Клініко-демографічна характеристика пацієнтів обох груп на початку дослідження**

Показник	Перша група	Друга група
Жінки	11 (44,6 %)	13 (54,2 %)
Чоловіки	14 (55,4 %)	12 (45,8 %)
Тривалість АГ, роки	8,73±1,19	8,65±1,46
Вік, роки	54,1±2,6	57,9±2,3
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,4±0,9	30,1±0,9
Офісний САТ, мм рт. ст.	164,1±1,9	159,1±2,9
Офісний ДАТ, мм рт. ст.	99,8±1,8	96,9±2,0
Офісна ЧСС за 1 хв	72,2±1,9	69,0±1,9
Куріння	2 (7,7 %)	1 (4,2 %)
Вживання алкоголю	6 (23,1 %)	7 (25 %)
Прийом статинів	12 (46,2 %)	15 (58,3 %)
Прийом АСК	6 (25 %)	6 (25 %)

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

побічних явищ, контроль за виконанням режиму прийому препаратів (табл. 1).

Усім пацієнтам визначали зріст та масу тіла, розраховували індекс маси тіла (ІМТ):  $ІМТ = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Діагноз надлишкової маси тіла або ожиріння встановлювали відповідно до критеріїв ВООЗ (1997): надлишкову масу тіла реєстрували при значенні ІМТ 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння I ступеня – ІМТ 30–34,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння II ступеня – ІМТ 35–39,9 кг/м<sup>2</sup>, ожиріння III ступеня –  $ІМТ \geq 40,0$  кг/м<sup>2</sup>.

Вимірювання АТ проводили на апараті Omron M10 (Японія) вранці між восьмою та десятою годинами на всіх етапах дослідження. Реєстрацію САТ і ДАТ у положенні сидячи проводили на одній і тій же руці двічі з інтервалом 2 хв, якщо величини АТ не відрізнялися більш як на 5 мм рт. ст. У разі виявлення більшої різниці між отриманими величинами проводили третє вимірювання та обчислювали середнє значення з двох або трьох послідовних вимірювань. ЧСС визначали після другого вимірювання.

Оцінювали вплив терапії на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД (міжнародний індекс еректильної дисфункції).

Жорсткість судинної стінки визначали за допомогою показника САVI приладом VaSera 1500 (Fukuda Denshi, Японія), манжети накладалися на обидві руки та ноги в положенні лежачи та одно-

часно відбувалося вимірювання жорсткості судинної стінки.

Проводили біохімічне дослідження крові: визначали рівень креатиніну, електролітів (калію та натрію), глюкози, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ), холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ), холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності в сироватці крові. Кліренс креатиніну, що відображає ШКФ, розраховували за формулою СКД-ЕРІ. Головними критеріями ефективності було досягнення цільового рівня САТ/ДАТ (менше 140/90 мм рт. ст.). Вторинними критеріями ефективності були: зниження АТ при добовому моніторингу, зміни жорсткості судинної стінки за показниками САVI, динаміка прихильності до лікування, динаміка показників еректильної функції в чоловіків.

До початку дослідження всім пацієнтам були проведені лабораторно-інструментальні методи дослідження.

Пацієнти були розділені на дві групи методом конвертів по 25 осіб у кожній. Пацієнтам першої групи (n=25) було призначено фіксовану потрійну комбінацію валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну/12,5 мг гідрохлоротіазиду) один раз на добу, вранці протягом 1 міс.

Пацієнти другої групи (n=25) отримували за аналогічною схемою подвійну фіксовану комбінацію валсартан/амлодипін – по 1 таблетці (160 мг валсартану/5 мг амлодипіну) один раз на добу, вранці протягом 1 міс.

За необхідності, якщо не було досягнуто цільового рівня офісного АТ менше 140/90 мм рт. ст., дозу титрували до добової 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид) для фіксованої потрійної комбінації та до 320/10 мг (валсартан/амлодипін) для фіксованої подвійної комбінації. Через 3 міс лікування відбувався контроль терапії.

Статистичне опрацювання результатів було проведено після створення баз даних у системах Microsoft Excel. Середні показники обстежених пацієнтів були визначені за допомогою пакета аналізу в системі Microsoft Excel. Усі інші статистичні розрахунки були проведені за допомогою програми SPSS 21.0. Нормальність рядів визначали за допомогою критерію Шапіро – Вілка. При нормальному розподілі статистичну значущість різниці середніх на етапах лікування визначали за допомогою парного двовибіркового тесту, статистичну значущість різниці між групами – за допомогою незалежного t-тесту для середніх після визначення характеру розподілу показників. Ефективність у групах та різницю в групах за розподілом наявнос-

Таблиця 2

**Динаміка стану артерій за даними серцево-гомількового судинного індексу**

Показник	Перша група		Друга група	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
CAVI справа, ум. од.	8,86±0,39	8,50±0,40	8,68±0,57	8,30±0,55
ГПІ справа, ум. од.	1,09±0,02	1,10±0,02	1,05±0,02	1,02±0,02
CAVI зліва, ум. од.	8,09±0,53	8,27±0,36	8,49±1,49	8,17±1,49
ГПІ зліва, ум. од.	1,07±0,03	1,09±0,02	1,04±0,03	1,03±0,03

Різниця показників у групах статистично не значуща порівняно з такими до лікування. ГПІ – гомільково-плечовий індекс.

ті тієї або іншої ознаки оцінювали за дихометричною перемінною за допомогою критерію  $\chi^2$ .

**РЕЗУЛЬТАТИ**

Індекс маси тіла (ІМТ) пацієнтів становив у середньому (31,2±0,7) кг/м<sup>2</sup>. Середні показники офісного САТ/ДАТ на початку дослідження становили (161,7±1,8)/(98,5±1,4) мм рт. ст., середня офісна ЧСС – (70,7±1,4) за 1 хв. Основні клініко-демографічні показники пацієнтів обох груп представлені в *табл. 1*.

Відміну препарату загалом наприкінці дослідження спостерігали в 7 (14 %) пацієнтів, що було пов'язане з виникненням побічних ефектів амлодипіну.

Ми проаналізували динаміку офісного САТ окремо на тлі терапії комбінацією валсартан/амлодипін. Зниження офісного САТ на етапах 1 міс, 2 міс, 3 міс становило 19 мм рт. ст., 34 мм рт. ст., 35 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). На тлі потрійної комбінованої терапії комбінацією валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид офісний САТ на етапах 1 міс, 2 міс, 3 міс знизився на 15 мм рт. ст., 34 мм рт. ст., 42 мм рт. ст. відповідно (p<0,05). Зниження офісного САТ/ДАТ через 3 міс терапії становило 35/19 мм рт. ст. (p<0,05) та 42/26 мм рт. ст. (p<0,05) у разі застосування відповідно подвійної та потрійної фіксованої комбінації. У групі подвійної терапії цільового офісного АТ вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів, у групі застосування потрійної комбінації – у 95,7 %.

Було проаналізовано динаміку стану артерій за показником CAVI через 3 міс. Пацієнти, залучені в дослідження, мали ожиріння та АГ, але статистично значущої динаміки показника CAVI у них не виявлено – відзначено лише тенденцію до зменшення індексу CAVI (*табл. 2*).

Не виявлено статистично значущої динаміки лабораторних показників протягом 3 міс лікування за винятком рівня сечової кислоти, який статистично значуще знизився в групі потрійної комбіна-

ції, тобто додавання гідрохлоротіазиду в нашому дослідженні в потрійній комбінації не мало негативного впливу на рівень сечової кислоти. Наші дані демонструють, що гідрохлоротіазид безпечний для пацієнтів, навіть із високим вмістом сечової кислоти, хоча дані літератури свідчать про підвищення рівня сечової кислоти на тлі прийому гідрохлоротіазиду. Використана потрійна комбінація була безпечною та метаболічно нейтральною для пацієнтів у нашому дослідженні. Дані представлено в *табл. 3*.

Ми оцінювали вплив терапії в групах спостереження на показники еректильної функції в чоловіків за допомогою анкети МІЕД. Р. Aranda та співавторів вивчали поширеність ЕД у 2130 чоловіків із АГ та встановили, що 45,8 % чоловіків із АГ мали ЕД [2]. За даними М. Doumas та співавторів, які порівнювали поширеність ЕД у чоловіків з АГ та нормальним АТ, поширеність ЕД у чоловіків із АГ становила 35,2 %, а в чоловіків з нормальним АТ – 14,1 % [6]. Деякі дослідження показують, що ІХС та ЕД мають спільні фактори ризику. Так, у дослідженні А. Greenstein та співавторів ЕД корелювала з кількістю закритих коронарних артерій [7]. В основі еректильного збудження лежить вивільнення оксиду азоту (NO). Тому всі чинники, які впливають на вивільнення NO, можуть сприяти поліпшенню еректильної функції в чоловіків [2, 6, 7]. Валсартан як представник класу блокаторів рецепторів ангіотензину II позитивно впливає на функцію ендотелію судин, сприяє посиленню вивільнення рівня NO. Тому ми вирішили дослідити, яким чином валсартан у комбінації з амлодипіном впливає на стан еректильної функції в чоловіків (*рисунк*). Не виявлено статистично значущих змін еректильної функції в чоловіків, які брали участь у нашому дослідженні. Можливо, це було пов'язане з невеликою кількістю пацієнтів у дослідженні та з тим, що в нашому дослідженні переважали пацієнти з ожирінням та надлишковою масою тіла, а, як відомо, ожиріння сприяє виникненню ЕД і за короткий термін спостереження 3 міс не могло

Таблиця 3

**Динаміка лабораторних показників через 6 місяців лікування**

Показник	Перша група		Друга група	
	До лікування	Через 3 міс	До лікування	Через 3 міс
Гемоглобін, г/л	148,5±7,7	147,5±7,0	138,3±1,9	136,3±5,4
Калій, ммоль/л	4,7±0,2	4,8±0,2	4,7±0,2	4,9±0,4
Натрій, ммоль/л	144,1±0,8	144,0±0,9	146,3±1,8	143,8±1,3
Креатинін, мкмоль/л	84,9±4,9	90,8±3,6	88,1±4,1	83,4±4,6
ШКФ, мл/(хв · 1,73 м <sup>2</sup> )	78,9±5,7	77,4±4,2	71,5±4,4	73,5±5,2
Білірубін, мкмоль/л	12,1±0,7	11,0±1,0	15,3±1,7	16,2±3,1
Сечова кислота, мкмоль/л	368,2±21,5	327,0±11,7	352,8±26,9	352,9±24,6
Глюкоза, ммоль/л	5,9±0,2	5,9±0,3	6,1±0,3	5,8±0,3
Загальний холестерин, ммоль/л	5,4±0,3	4,9±0,4	5,1±0,2	5,0±0,6
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,2	2,0±0,4	1,2±0,2	1,4±0,3
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,2±0,1	1,2±0,1	1,3±0,1	1,1±0,2
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,6±0,2	3,3±0,4	3,1±0,2	3,3±0,6

Різниця показників у групах статистично не значуща порівняно з такими до лікування.

бути статистично значущих змін. Також у нашому дослідженні ми спостерігали досить значне зниження системного АТ у результаті застосування подвійної та потрібної фіксованої комбінації, що може призводити до зниження припливу крові до

статевих органів, особливо в чоловіків віком 60 років і старших, і тим самим сприяти виникненню ЕД.

Таким чином, терапія на основі фіксованих комбінацій амлодипіну/валсартану та амлодипі-

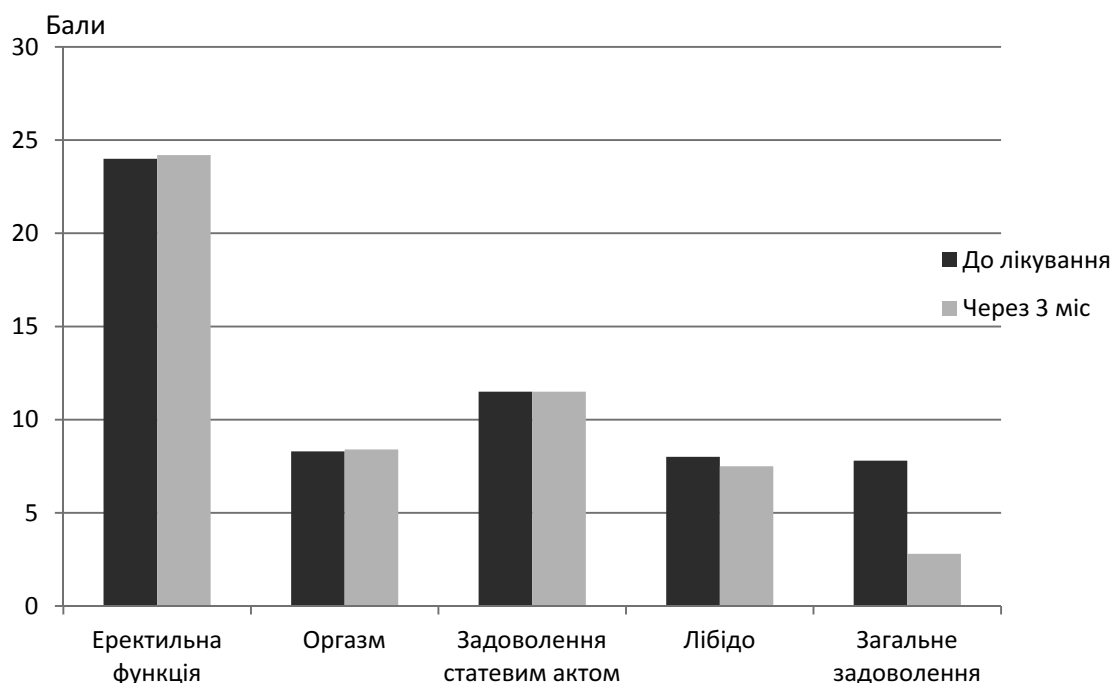


Рисунок. Динаміка еректильної функції в чоловіків на тлі терапії.

ну/валсартану/гідрохлоротіазиду сприяла статистично значущому зниженню рівня АТ (як наслідок, це привело до кращого контролю АТ з досягненням цільового рівня офісного АТ у 93,3 % пацієнтів) і не мала негативного впливу на еректильну функцію, не посилювала метаболічні порушення та сповільнювала прогресування жорсткості артерій.

## ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження показало, що в разі застосування подвійної (на основі валсартану та амлодипіну) або потрійної (на основі валсартану, амлодипіну та гідрохлоротіазиду) фіксованої комбінованої терапії відбувалося значне статистично значуще зниження офісного АТ у пацієнтів із помірною та тяжкою АГ. Зниження офісного САТ/ДАТ становило 35/19 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) і 42/26 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) у разі застосування подвійної та потрійної фіксованої комбінації відповідно.

Вимірювання жорсткості артерій у рутинній медичній практиці важливо для оцінки прогресування атеросклерозу. На цей час було запропоновано багато параметрів, які кількісно представляють жорсткість артерій. Серед них швидкість поширення пульсової хвилі найбільш часто застосовується в клінічній практиці, оскільки її можна виміряти просто та неінвазивно. Однак цей показник істотно залежить від рівня АТ на момент вимірювання. Тому швидкість поширення пульсової хвилі не підходить як параметр для оцінки жорсткості артерій, особливо для досліджень, пов'язаних зі зміною АТ. У 2006 р. К. Shirai та співавтори запропонували новий параметр жорсткості артеріальної стінки, незалежний від рівня АТ, – серцево-гомільковий судинний індекс [18].

Оскільки САVI не залежить від рівня АТ на момент вимірювання, то за його допомогою можна оцінити реальний вплив АТ на жорсткість стінки артерій. Виявлено, що фіксована комбінація лозартану/гідрохлоротіазиду знижує САVI [22], при тому що при монотерапії діуретиками САVI не змінювався.

Г. Uehara [22] дослідив, що кандесартан найбільше знижує САVI порівняно з телмісартаном та лозартаном. К. Vukuda та співавтори [3] вивчали вплив кандесартану порівняно з антагоністами кальцію. Вони встановили, що АТ значно знизився в обох групах, а показник САVI в групах не відрізнявся.

У. Miyashita та співавтори досліджували вплив амлодипіну та олмесартану на АТ та САVI. АТ знижувався однаково, але САVI значуще знижувався

лише в групі олмесартану порівняно з групою амлодипіну [12, 23].

Оскільки дані досліджень свідчать про позитивний вплив блокаторів рецепторів ангіотензину II на еластичність судин, ми ввели в дослідження оцінку індексу САVI. Але в нашому дослідженні ми не виявили статистично значущої динаміки показника САVI після тримісячного лікування фіксованими комбінаціями валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид. Безпечність використовуваних у дослідженні комбінацій доводить відсутність негативної динаміки лабораторних показників через 3 місяці лікування.

Показник САVI був вивчений як неінвазивний маркер артеріальної жорсткості [5, 15]. САVI був значно підвищеним у пацієнтів із метаболічним синдромом, а зниження маси тіла значно знижувало цей показник у пацієнтів із ожирінням [16].

У кількох дослідженнях виявлено сильні кореляційні зв'язки між САVI та товщиною судинної стінки сонної артерії, але з'ясувалося, що наявність атеросклеротичної бляшки показала набагато сильнішу кореляцію з САVI [14, 13, 25]. Кореляційні зв'язки САVI та товщини судинної стінки сонної артерії можуть бути важливим предиктором церебрального тромбозу в пацієнтів з високим ризиком атеросклерозу [25]. Повідомлялося, що препарати для зниження холестерину, такі як пітавастатин, езетиміб, та для зниження тригліцеридів, такі як ейкозапентаєнова кислота, зменшують рівень САVI [11].

Дослідження N. Yamamoto та співавторів з 4-річним спостереженням показало, що особи похилого віку з вищим САVI мали більший ризик когнітивних порушень, ніж особи з нижчим САVI, що свідчить про те, що цей показник може бути раннім маркером деменції [25]. Механізми, які лежать в основі зв'язку між жорсткістю артерій та когнітивними порушеннями, можуть бути пов'язані зі зменшенням білої речовини та цілісності сірої речовини. Частіше займатися фізичними вправами; схуднути і приймати ліки, призначені для поліпшення чутливості до інсуліну; кинути курити; застосовувати антигіпертензивні препарати та статини – це заходи зі зміни способу життя, які можуть бути ефективними для запобігання появі жорсткості артерій і когнітивних порушень [11]. Автори роблять висновок, що жорсткість артерій є чутливим предиктором когнітивних порушень, а ступінь вираження артеріальної жорсткості може слугувати індикатором, який застосовується для корекції лікування, призначеного для запобігання або затримки виникнення і прогресування деменції в осіб похилого віку. Однак більшість сучасних дослі-

джен, що стосуються взаємозв'язку між САVI та когнітивними порушеннями, проводилися в Японії [25].

К. Shirai та співавтори розглядали принцип і обґрунтування застосування показника САVI та можливості його клінічного використання. Відомо, що артеріальну жорсткість вважають сурогатним маркером артеріосклерозу. Швидкість поширення пульсової хвилі є предиктором серцево-судинних подій. Але цей показник залежить від рівня АТ під час вимірювання. Для подолання цієї проблеми розроблений серцево-гомільковий судинний індекс. САVI не залежить від рівня АТ на момент вимірювання. САVI може відображати зміну артеріальної жорсткості на тлі прийому антигіпертензивних препаратів. САVI демонструє високу значущість при старінні та при багатьох атеросклеротичних захворюваннях. Крім того, САVI знижується при введенні  $\alpha_1$ -адреноблокатора доксазозину протягом 2–4 год. Ці результати свідчать про те, що САVI відображає жорсткість артерій. Блокатор рецепторів ангіотензину II олмесартан знижував САVI набагато більше, ніж антагоніст кальцію амлодипін, незалежно від ступеня зниження АТ [19].

Н. Satoh та співавтори вивчали значення показника САVI у пацієнтів з метаболічним синдромом (МС) [16]. Серед 325 осіб з ожирінням, що взяли участь у цьому багатоцентровому дослідженні, 216 (67 %) пацієнтів відповідали критеріям наявності МС. Значення САVI були значно вищими в пацієнтів із МС, ніж у пацієнтів, які не мають МС, тоді як не було суттєвої різниці щодо індексу маси тіла, рівнів загального холестерину та ХСЛПНЩ між обома групами. Значення САVI слабко корелювало з АТ, але мало тісний зв'язок із вираженістю параметрів МС. Це дослідження демонструє, що САVI є показником жорсткості артерій у пацієнтів із МС. Автори роблять висновок, що визначення жорсткості артерій за допомогою САVI може бути корисним для оцінки та корекції серцево-судинного ризику в пацієнтів з МС [15, 16].

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: ідея та план дослідження – Ю.С.; збір матеріалу – О.Р., О.Т., С.К., Г.П., В.Г., І.Ж., П.С., С.П.; створення бази даних – О.Т., С.К.; статистичний аналіз даних – О.Р., О.Т.; написання статті – О.Р.; формулювання висновків, редагування статті – Ю.С., Г.Р.*

Ефективність фіксованої подвійної та потрійної комбінацій валсартан/амлодипін та валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид була широко вивчена в багатьох рандомізованих дослідженнях [10, 13, 17, 20, 21, 24].

Досягнення адекватного контролю артеріального тиску в пацієнтів з високим ризиком часто вимагає призначення комбінації у вигляді стартової терапії.

Отже, наше дослідження продемонструвало високу антигіпертензивну ефективність та підвищення прихильності до лікування на тлі прийому фіксованої потрійної комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид та подвійної фіксованої комбінації валсартан/амлодипін у лікуванні пацієнтів із артеріальною гіпертензією 2–3-го ступеня.

## ВИСНОВКИ

1. Зниження офісного систолічного артеріального тиску на тлі фіксованої подвійної комбінації валсартан/амлодипін через 3 міс становило 35 мм рт. ст., ( $p < 0,05$ ), на тлі потрійної комбінованої терапії валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – 42 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ).

2. У групі валсартан/амлодипін цільового офісного артеріального тиску вдалося досягти у 90,9 % пацієнтів, у групі валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид – у 95,7 %.

3. Зміни судинної жорсткості за даними САVI мали тенденцію до поліпшення, але ці зміни були статистично не значущі. На тлі прийому комбінації валсартан/амлодипін САVI справа зменшився з  $(8,68 \pm 0,57)$  до  $(8,30 \pm 0,55)$  ум. од., зліва – з  $(8,49 \pm 1,49)$  до  $(8,17 \pm 1,49)$  ум. од. На тлі прийому комбінації валсартан/амлодипін/гідрохлоротіазид САVI справа зменшився з  $(8,86 \pm 0,39)$  до  $(8,50 \pm 0,40)$  ум. од., зліва – становив  $(8,09 \pm 0,53)$  і  $(8,27 \pm 0,36)$  ум. од. відповідно.

4. У нашому дослідженні не виявлено негативних змін еректильної функції в чоловіків на тлі прийому фіксованої подвійної та потрійної комбінації.



**Література**

1. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*.– 2002.– Vol. 18; 288 (23).– P. 2981–2997. doi: 10.1001/jama.288.23.2998.
2. Aranda P., Ruilope L.M., Calvo C. et al. Erectile dysfunction in essential arterial hypertension and effects of sildenafil: results of a Spanish national study // *Am. J. Hypertens.*– 2004.– Vol. 17 (2).– P. 139–145. doi: 10.1016/j.amjhyper.2003.09.006.
3. Bukuda K., Ichihara A., Sakoda M. et al. Blood pressure-independent effect of candesartan on cardio-ankle vascular index in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Vasc. Health Risk. Manag.*– 2010.– Vol. 6.– P. 571–578. doi: 10.2147/vhrm.s11958.
4. Calhoun D.A., Lacourciere Y., Crikelair N. et al. Effects of demographics on the antihypertensive efficacy of triple therapy with amlodipine, valsartan, and hydrochlorothiazide for moderate to severe hypertension // *Curr. Med. Res. Opin.*– 2013.– Vol. 29.– P. 901–910. doi: 10.1185/03007995.2013.803057.
5. Choi S.Y., Oh B.H., Park J.B. et al. Age-associated increase in arterial stiffness measured according to the cardio-ankle vascular index without blood pressure changes in healthy adults // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2013.– Vol. 20.– P. 911–923. doi: 10.5551/jat.18267.
6. Doumas M., Tsakiris A., Douma S. et al. Factors affecting the increased prevalence of erectile dysfunction in Greek hypertensive compared with normotensive subjects // *J. Androl.*– 2006.– Vol. 27 (3).– P. 469–477. doi: 10.2164/jandrol.04191.
7. Greenstein A., Chen J., Miller H. et al. Does severity of ischemic coronary disease correlate with erectile function? // *Int. J. Impot. Res.*– 1997.– Vol. 9 (3).– P. 123–126. doi: 10.1038/sj.ijir.3900282.
8. Horinaka S., Yabe A., Yagi H. et al. Comparison of atherosclerotic indicators between cardio ankle vascular index and brachial ankle pulse wave velocity // *Angiology*.– 2009.– Vol. 60 (4).– P. 468–476. doi: 10.1177/0003319708325443.
9. Iyata J., Sasaki H., Kakimoto T. et al. Cardio-ankle vascular index measures arterial wall stiffness independent of blood pressure // *Diabetes. Res. Clin. Pract.*– 2008.– Vol. 80 (2).– P. 265–270. doi: 10.1016/j.diabres.2007.12.016.
10. Mehlum M., Liestøl K., Julius S. et al. visit-to-visit blood pressure variability increases risk of stroke or cardiac events in patients given valsartan or amlodipine in the VALUE trial // *J. Hypertens.*– 2015.– Vol. 33 (Suppl. 1).– P. e40. doi: 10.1097/01.hjh.0000467454.55397.ea.
11. Miyashita Y., Endo K., Saiki A. et al. Effects of pitavastatin, a 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitor, on cardio-ankle vascular index in type 2 diabetic patients // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2009.– Vol. 16.– P. 539–545. doi: 10.5551/jat.281.
12. Miyashita Y., Saiki A., Endo K. et al. Effects of olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, and amlodipine, a calcium channel blocker, on Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI) in type 2 diabetic patients with hypertension // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2009.– Vol. 16.– P. 621–626. doi: 10.5551/jat.497.
13. Nakayama K., Kuwabara Y., Daimon M. et al. Valsartan Amlodipine Randomized Trial (VART): design, methods, and preliminary results // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (1).– P. 21–28. doi: 10.1291/hypres.31.21.
14. Namekata T., Suzuki K., Ishizuka N., Shirai K. Establishing baseline criteria of cardio-ankle vascular index as a new indicator of arteriosclerosis: a cross-sectional study // *BMC Cardiovasc. Disord.*– 2011.– Vol. 11.– P. 51. doi: 10.1186/1471-2261-11-51.
15. Saiki A., Sato Y., Watanabe R. et al. The Role of a Novel Arterial Stiffness Parameter, Cardio-Ankle Vascular Index (CAVI), as a Surrogate Marker for Cardiovascular Diseases // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2016.– Vol. 23 (2).– P. 155–168. doi: 10.5551/jat.32797.
16. Satoh N., Shimatsu A., Kato Y. et al. Evaluation of the cardio-ankle vascular index, a new indicator of arterial stiffness independent of blood pressure, in obesity and metabolic syndrome // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (10).– P. 1921–1930. doi: 10.1291/hypres.31.1921.
17. Sawada T., Yamada H., Dahlf B., Matsubara H., for the KYOTO HEART Study Group. Effects of valsartan on morbidity and mortality in uncontrolled hypertensive patients with high cardiovascular risks: KYOTO HEART Study // *Eur. Heart J.*– 2009.– Vol. 30.– P. 2461–2469. doi: 10.1093/eurheartj/ehp363.
18. Shirai K., Utino J., Otsuka K., Takata M. A novel blood pressure-independent arterial wall stiffness parameter; cardio-ankle vascular index (CAVI) // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2006.– Vol. 13 (2).– P. 101–107. doi: 10.5551/jat.13.101.
19. Shirai K., Song M., Suzuki J. et al. Contradictory effects of  $\beta_1$ - and  $\alpha_1$ -adrenergic receptor blockers on cardio-ankle vascular stiffness index (CAVI) – CAVI independent of blood pressure // *J. Atheroscler. Thromb.*– 2011.– Vol. 18 (1).– P. 49–55. doi: 10.5551/jat.3582.
20. Sison J., Ríos Vega R.M., Dayi H. et al. Efficacy and effectiveness of valsartan/amlodipine and valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide in hypertension: randomized-controlled versus observational studies // *Curr. Med. Research and Opinion*. doi: 10.1080/03007995.2017.1412682.
21. Takaki A., Ogawa H., Wakeyama T. et al. Cardio-ankle vascular index is superior to brachial-ankle pulse wave velocity as an index of arterial stiffness // *Hypertens. Res.*– 2008.– Vol. 31 (7).– P. 1347–1355. doi: 10.1291/hypres.31.1347.
22. Uehara G., Takeda H. Relative effects of telmisartan, candesartan and losartan on alleviating arterial stiffness in patients with hypertension complicated by diabetes mellitus: An evaluation using the cardiovascular index // *J. Inter. Medical. Res.*– 2008.– Vol. 36.– P. 1094–1102. doi: 10.1177/147323000803600529.
23. Wang L., Zhao J.W., Liu B. et al. Antihypertensive effects of olmesartan compared with other angiotensin receptor blockers: a meta-analysis // *Am. J. Cardiovasc. Drugs.*– 2012.– Vol. 12 (5).– P. 335–344. doi: 10.2165/11597390-000000000-00000.
24. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. Authors/Task Force Members. 2018 ESC/ESH Guidelines for the manage-

ment of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension // J. Hypertens.– 2018.– Vol. 36.–

P. 1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.

25. Yamamoto N., Yamanaka G., Ishikawa M. et al. Cardio-ankle vascular index as a predictor of cognitive impairment in community-dwelling elderly people: four-year follow-up // Dement. Geriatr. Cogn. Disord.– 2009.– Vol. 28 (2).– P. 153–158. doi: 10.1159/000235642.

## **Влияние фиксированных комбинаций на артериальную жесткость и эректильную функцию у пациентов с артериальной гипертензией**

**Ю.Н. Сиренко, О.Л. Рековец, А.Д. Радченко, Е.А. Торбас, С.Н. Кушнир, Г.Ф. Примак, В.М. Гранич, И.А. Живило, П.И. Сидоренко, С.А. Полищук**

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

**Цель работы** – оценить терапевтическую эффективность, влияние на жесткость сосудов (с помощью определения сердечно-лодыжечного сосудистого индекса (CAVI)) и эректильную функцию у мужчин фиксированной тройной комбинации валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид и двойной фиксированной комбинации валсартан/амлодипин в лечении пациентов с артериальной гипертензией 2–3-й степени.

**Материалы и методы.** В исследование включили 50 пациентов с умеренной и тяжелой артериальной гипертензией без сахарного диабета в возрасте 25–75 лет (в среднем  $54,9 \pm 1,8$  года). Пациенты были разделены на две группы методом конвертов по 25 человек в каждой. Больным первой группы ( $n=25$ ) была назначена фиксированная тройная комбинация валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид – по 1 таблетке (160 мг валсартана/5 мг амлодипина/12,5 мг гидрохлоротиазида) один раз в сутки, утром в течение 1 мес. Пациенты второй группы ( $n=25$ ) получали по аналогичной схеме двойную фиксированную комбинацию препарата валсартан/амлодипин – по 1 таблетке (160 мг валсартана/5 мг амлодипина) один раз в сутки, утром в течение 1 мес. При необходимости, если не было достигнуто целевого уровня офисного артериального давления (АД) менее 140/90 мм рт. ст., дозу титровали до суточной 320/10/12,5 мг (валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид) для фиксированной тройной комбинации и до 320/10 мг (валсартан/амлодипин) для фиксированной двойной комбинации. Через 3 мес лечения осуществляли контроль терапии.

**Результаты и обсуждение.** Индекс массы тела пациентов составлял в среднем  $(31,2 \pm 0,7)$  кг/м<sup>2</sup>. Офисное систолическое и диастолическое АД в начале исследования составляло в среднем соответственно  $(161,7 \pm 1,8)$  и  $(98,5 \pm 1,4)$  мм рт. ст., офисная частота сокращений сердца –  $70,7 \pm 1,4$  в 1 мин. Офисное АД снизилось на  $35/19$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) при применении двойной фиксированной комбинации и на  $42/26$  мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) при применении тройной комбинации. Целевого офисного АД удалось достичь у 90,9 % пациентов при применении двойной фиксированной комбинации и у 95,7 % – при применении тройной комбинации. В группе лечения двойной фиксированной комбинацией препарат отменили у 3 (6 %) пациентов, в группе применения тройной фиксированной комбинации – у 4 (8 %) пациентов. Не выявлено статистически значимых изменений показателя CAVI и изменений эректильной функции у мужчин. CAVI справа при применении двойной фиксированной комбинации составлял  $(8,68 \pm 0,57)$  усл. ед. до лечения и  $(8,30 \pm 0,55)$  усл. ед. – после лечения. CAVI слева при применении двойной фиксированной комбинации составлял  $(8,49 \pm 1,49)$  усл. ед. до лечения и  $(8,17 \pm 1,49)$  усл. ед. – после лечения. CAVI справа при применении тройной комбинации составлял  $(8,86 \pm 0,39)$  усл. ед. до лечения и  $(8,50 \pm 0,40)$  усл. ед. – после лечения. CAVI слева при применении тройной комбинации составлял  $(8,09 \pm 0,53)$  усл. ед. до лечения и  $(8,27 \pm 0,36)$  усл. ед. – после лечения ( $p > 0,05$  для всех значений).

**Выводы.** Исползованные варианты двойной (валсартан/амлодипин) и тройной (валсартан/амлодипин/гидрохлоротиазид) фиксированной комбинации показали высокую антигипертензивную эффективность, не усиливали метаболические нарушения, не влияли отрицательно на эректильную функцию у мужчин и замедляли прогрессирование жесткости артерий.

**Ключевые слова:** фиксированная комбинация, артериальная гипертензия, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, валсартан, амлодипин, гидрохлоротиазид, эректильная функция.

### **Influence fixed combination therapy on arterial stiffness and erectile function in patients with arterial hypertension**

**Yu.M. Sirenko, O.L. Rekovets, G.D. Radchenko, O.O. Torbas, S.M. Kushnir, G.F. Prymak, V.M. Granich, I.O. Zhivilo, P.I. Sidorenko, S.A. Polishchuk**

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

**The aim** – to evaluate the therapeutic efficacy and dynamics of arterial stiffness using cardio-ankle vascular index (CAVI), as well as the dynamics of erectile function in men of the generic fixed triple combination of valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide and a double fixed combination of valsartan/amlodipine in the treatment of patients with arterial hypertension II–III degree.

**Materials and methods.** The study included patients with moderate and severe arterial hypertension without diabetes. Patients were divided into 2 groups by the method of envelopes of 25 each. The first group (n=25) was assigned a fixed triple combination of tablets valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide. The drug was administered 1 tablet (160 mg of valsartan/5 mg of amlodipine/12.5 mg of hydrochlorothiazide) once a day in the morning for 1 month. Patients in the second group (n=25) received a similar scheme of a double fixed combination of the drug valsartan/amlodipine. The drug was administered 1 tablet (160 mg of valsartan/5 mg of amlodipine) once a day in the morning for 1 month. If necessary, the target level of office blood pressure was less than 140/90 mm Hg, the dose was titrated to a daily dose of 320/10/12.5 mg (valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide) on a fixed triple combination and up to 320/10 mg (valsartan/amlodipine) on a fixed double combination. After 3 months of treatment there was control of therapy.

**Results and discussion.** The study included 50 patients with moderate and severe hypertension. The average age of patients was  $54.9 \pm 1.8$  (25–75) years. The average BMI is  $31.2 \pm 0.7$  kg/m<sup>2</sup>. The average of the office of SBP and DBP at the beginning of the study were  $161.7 \pm 1.8$  mm Hg and  $98.5 \pm 1.4$  mm Hg in accordance. The office heart rate is  $70.7 \pm 1.4$  bpm. The decrease in the office blood pressure (SBP/DBP) was 35/19 mm Hg ( $p < 0.05$ ) on the double combination and 42/26 mm Hg ( $p < 0.05$ ) on the triple combination. Achieving target BP measurement in the office was 90.9 % – in the double combination and 95.7 % – in triple combination. In the dual combination group, withdrawal was observed in 3 (6 %) patients, in the triple combination group, withdrawal was observed in 4 (8 %) patients. There was a tendency to decrease the stiffness of the arterial wall in terms of cardio-vascular index CAVI, but there was no significant difference. CAVI right on dual therapy up to  $8.68 \pm 0.57$  units and after treatment  $8.30 \pm 0.55$  units. CAVI on the left on double therapy to  $8.49 \pm 1.49$  units and after treatment  $8.17 \pm 1.49$  units. CAVI right on triple therapy up to  $8.86 \pm 0.39$  units and after treatment  $8.50 \pm 0.40$  units from CAVI on the left in a triple combination up to  $8.09 \pm 0.53$  units and after treatment  $8.27 \pm 0.36$  units ( $p > 0.05$  for all values). No significant change in erectile function in men was detected during treatment.

**Conclusion.** The dual (valsartan/amlodipine) and triple (valsartan/amlodipine/hydrochlorothiazide) fixed combination showed high antihypertensive efficacy, did not adversely affect metabolic disorders and erectile function in men, and inhibited the progression of stiffness.

**Key words:** fixed combination, arterial hypertension, valsartan, amlodipine, hydrochlorothiazide, cardio-ankle vascular index, erectile function.

УДК 616.127-005.4+616.12-009.72+612.017  
DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.3040>

## Порівняльна характеристика стану імунної системи у хворих на ішемічну хворобу серця зі стабільною стенокардією та гострим коронарним синдромом

О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, М.І. Лутай,  
О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова

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

**Мета роботи** – оцінити зв'язок стану імунної системи з розвитком гострого коронарного синдрому (ГКС) у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС).

**Матеріали і методи.** Першу групу становили 64 пацієнти з ГКС з підйомом сегмента ST, віком у середньому 54 (49–64) роки; другу групу – 223 пацієнти з ІХС зі стабільною стенокардією напруження, II–III функціонального класу, віком у середньому 56 (49–63) років; третю групу – 47 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, віком у середньому 61 (52–65) рік. Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров. Для визначення показників клітинного та гуморального вродженого й адаптивного імунітету в сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин використовували імуноферментний аналіз.

**Результати та обговорення.** У хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС зі стабільною стенокардією рівні показників імунного статусу в крові становили: С-реактивний білок – 9,3 (5,3–12,0) проти 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), sICAM – 785 (690–830) проти 565 (406–744) нг/мл ( $p=0,0001$ ), інтерлейкін (ІЛ)-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ), циркулювальні імунні комплекси (ЦІК) – 90 (70–108) проти 76 (54–105) од. опт. щільн. ( $p=0,045$ ), лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 11 (8–17) % ( $p=0,029$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 13 (9–17) % ( $p=0,001$ ). Рівні показників імунної системи в крові у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST дорівнювали: Т-хелпери – 37 (32–41) проти 42 (37–48) % ( $p=0,0006$ ) ( $R=-0,33$ ;  $p=0,0005$ ), реакція бластної трансформації лімфоцитів на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 50 (42–61) % ( $p=0,0004$ ) ( $R=-0,37$ ;  $p=0,0003$ ).

**Висновки.** Розвиток ГКС прямо поєднується з активністю імунної системи, про що свідчить висока продукція прозапальних С-реактивного білка, ІЛ-8, sICAM при низькому рівні протизапального ІЛ-10, виразна гуморальна адаптивна імунна відповідь (за рівнем антитіл до міокарда та тканин судин, CD40, ЦІК) та високий функціональний стан моноцитів (за спонтанним НСТ-тестом, функціональним резервом, фагоцитозом) у хворих на ІХС з ГКС незалежно від позиції сегмента ST порівняно з хворими на стабільну ІХС. Підвищені рівні антитіл до міокарда у хворих на стабільну ІХС свідчать про помірне пошкодження міокарда внаслідок тимчасової ішемії при нападах стенокардії навіть при стабільному перебігу захворювання. У хворих з ГКС високі рівні антитіл до міокарда вказують на пошкодження міокарда внаслідок посилення ішемії при дестабілізації бляшки значно раніше, ніж клінічні вияви ГКС. При ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими з ГКС без підйому сегмента ST відзначається активація нейтрофілів та пригнічення активності адаптивного Т-клітинного імунітету (за рівнем Т-хелперів, sCD40L, бластної трансформації лімфоцитів, інтерферону  $\gamma$  в мононуклеарах, апоптозу лімфоцитів).

**Ключові слова:** вроджений імунітет, адаптивний імунітет, гострий коронарний синдром, стабільна стенокардія.

Ломаковський Олександр Миколайович, к. мед. н.,  
ст. наук. співр.  
03680, м. Київ, вул. Народного Ополчення, 5  
E-mail: lomakovsky@ukr.net

Стаття надійшла до редакції 5 березня 2021 р.

© О.М. Ломаковський, Т.І. Гавриленко, О.М. Пархоменко, М.І. Лутай, О.А. Підгайна, Н.О. Рижкова, 2021

Питання про те, яким чином системне запалення бере участь у розвитку гострого коронарного синдрому (ГКС), залишається поки у площині гіпотез. Найімовірніше, цей ефект пов'язаний переважно з активацією локального запалення в атеросклеротичній бляшці, але може бути пов'язаний і з прямою дією компонентів запалення, насамперед із фіксацією імунних комплексів на ендотелії, що покриває бляшку, з активацією системи комплементу і руйнуванням ендотеліоцитів [2]. Виділяють принаймні кілька потенційних джерел запалення при ГКС: запалення за наявності факторів ризику; запалення в атеросклеротичних бляшках; системна запальна відповідь на ішемічне ушкодження міокарда [18]. Розрив бляшки може вважатися відповідальним за збільшення рівня циркулювальних цитокинів на ранній стадії інфаркту міокарда (ІМ) [20]. Доведено, що ГКС розвивається внаслідок запалення в коронарній бляшці, про що свідчить підвищення рівнів у сироватці крові маркерів запалення – інтерлейкіну-1 (ІЛ-1) і С-реактивного білка (С-РБ) – і їх зниження через 14 днів після ІМ [32]. Запальні біомаркери – інтерлейкіни 6 і 8 (ІЛ-6 і ІЛ-8), а також С-РБ корелюють і незалежно асоційовані з розвитком ІМ [9]. За даними низки дослідників, рівень ІЛ-6 у хворих з ГКС статистично значуще вищий, ніж у хворих зі стабільною стенокардією [5, 17], має позитивну кореляцію з рівнями фактора некрозу пухлин  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ) і високочутливого С-РБ. У дослідженні Р.Г. Оганова та співавторів [7] рівень ІЛ-6 у хворих з ГКС також був вищим, ніж у здорових осіб. Надзвичайно високий рівень ІЛ-6 виявлено при ІМ [13]. Результати Е.Р. Смакаєвої та співавторів [10] свідчать про значне підвищення рівня ІЛ-6 при ІМ без підйому сегмента ST. Показана залежність між зміною концентрації ІЛ-6 і часом від початку ІМ: виявлено підвищений рівень ІЛ-8 з 1-ї до 14-ї доби, ІЛ-6 – тільки в першу добу ІМ [4, 9]. Н.А. Зорін та співавтори [3] виявили, що при дрібновогнищевому ІМ рівень ІЛ-8 статистично значуще підвищувався тільки на 14-ту добу, а при великовогнищевому ІМ – уже в першу добу. Водночас у роботі О.П. Шевченко та співавторів [16] рівень ІЛ-6 у хворих з ІМ, нестабільною стенокардією і здорових осіб статистично значуще не відрізнявся. Медіани рівня С-РБ були значно вищими в пацієнтів з гострим ІМ, ніж у контрольній групі. Рівні С-РБ починають збільшуватися приблизно через 6 год після початку ІМ. Поки немає прийняттого пояснення для рівня С-РБ < 2 мг/л у 41 % випадків ІМ з підйомом сегмента ST [21]. Підвищений рівень С-РБ вважають помірно значущим, але незалежним прогностичним фактором 30-денної смертності в пацієнтів з ГКС [36]. Є думка, що надмірне запалення (значне

переважання запальних механізмів над протизапальними) відіграє вирішальну роль у несприятливому перебігу всього процесу розвитку ІМ та його ускладнень [40]. Активацію Th1 і пригнічення активності регуляторних Т-клітин (Treg) було виявлено при ГКС, нестабільній стенокардії та гострому ІМ [42]. Вроджені імунні механізми можуть посилювати запалення при ГКС [22]. Інтенсивна запальна реакція запускається після ішемії міокарда і некрозу й містить усі компоненти вродженого імунітету [34, 37]. Дослідження показує зв'язок між прозапальною відповіддю моноцитів, що характеризується високим рівнем класичних моноцитів у крові, і тяжкістю пошкодження міокарда після ІМ з підйомом сегмента ST [39]. Високе значення співвідношення між нейтрофілами та лімфоцитами в пацієнтів з ІМ з підйомом та без підйому сегмента ST впливає як на лікарняну, так і довгострокову смертність та основні несприятливі серцево-судинні події [24].

**Мета роботи** – оцінити зв'язок стану імунної системи з розвитком гострого коронарного синдрому у хворих на ішемічну хворобу серця.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Першу групу становили 64 пацієнти з ГКС з підйомом сегмента ST, віком у середньому 54 (49–64) роки, у яких згодом було діагностовано ІМ із зубцем Q. До другої групи увійшли 223 пацієнти з ІХС зі стабільною стенокардією напруження, II–III функціонального класу, віком у середньому 56 (49–63) років. Третю групу становили 47 пацієнтів з ГКС без підйому сегмента ST, віком у середньому 61 (52–65) рік, у яких згодом було діагностовано нестабільну стенокардію або ІМ без зубця Q.

Матеріалом імунологічного дослідження була периферична венозна кров, яку брали протягом першої доби госпіталізації.

Для кількісного визначення рівнів високочутливого білка гострої фази (С-РБ), моноцитарного хемотактичного протеїну (MCP-1), розчинних клітинних молекул адгезії (sICAM, sVCAM), цитокинів (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10), інтерферону  $\gamma$  (ІФН- $\gamma$ ) у сироватці крові й супернатантах мононуклеарних клітин користувалися твердофазним імуноферментним методом.

Поглиняльну активність нейтрофілів та моноцитів оцінювали за реакцією фагоцитозу з частинками полістиролового латексу за методом Т.І. Івчик [14]. Для оцінки функціонально-метаболическої активності нейтрофілів і моноцитів використовували спонтанний тест з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) [14]. Для кількісного визначення антитіл до тканин артеріальної стінки та міо-

карда (антитіл до аорти пошкодженої, антитіл до міокарда пошкодженого) використовували реакцію поглинання комплементу за методикою Н.І. Кондрашової [6]. Для кількісного визначення розчинного CD40 ligand (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 (IgG, IgM, IgA) оцінювали за методом радіальної імунодифузії за Г. Манчині, 1963. У сироватці крові визначали рівень імуноглобуліну Е (IgE) імуоферментним методом з використанням наборів ХЕМА (Росія). Кількісний вміст циркулювальних імунних комплексів (ЦІК) та холестериновмісних імунних комплексів встановлювали за методом М. Digeon та співавторів [25]. Проліферативну неспецифічну активність лімфоцитів на міоген фітогемаглютинін (ФГА) та специфічну сенсibilізацію лімфоцитів до антигенів судинної стінки оцінювали в реакції бласттрансформації (РБТЛ) [12]. Імуофенотипування клітин крові передбачало визначення кількості клітин, які створюють основні популяції та субпопуляції лімфоцитів методом лазерної проточної цитофлуориметрії у прямому імуофлуоресцентному тесті [1, 8, 11]. Досліджували експресію антигенів: CD3+ (загальна кількість Т-лімфоцитів); CD4+ (Т-лімфоцити хелпери); CD8+ (Т-лімфоцити супресори/цитотоксичні клітини); CD16+ (природні кілери, NK-клітини); CD19+ (В-лімфоцити); CD95+ (білки групи рецепторів фактора росту); CD40+ (рецептор костимуляції В-лімфоцитів); CD154+ (ліганд CD40 на Т-лімфоцитах).

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

Вміст холестерину у складі імунних комплексів встановлювали спектрофотометричним методом з використанням набору реактивів для визначення холестерину (BioSystems, Іспанія) [15]. Вміст загального холестерину, тригліцеридів та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) визначали за допомогою біохімічного аналізатора «Експрес-550» (Ciba-Corning, Велика Британія), використовуючи відповідні тест-набори.

Спектрофотометричним методом на апараті СФ-46 встановлювали в сироватці крові та атерогенних ліпопротеїнах рівні проміжних і кінцевих продуктів перекисного окиснення ліпідів – дієнових кон'югатів і малонового діальдегіду. Активність ферментів антиоксидантного захисту – каталази і супероксиддисмутизи – оцінювали з вико-

ристанням відповідно спектрофотометричного та флуорометричного методів.

Активність системи оксиду азоту визначали спектрофотометричним методом на біохімічному аналізаторі Express plus за концентрацією в сироватці крові його стабільного метаболіту цитруліну (NOS-залежний синтез) за методикою [38] та нітратів/нітритів з використанням набору Total NO (R&D System) [33].

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

Центральні тенденції та розкиданість кількісних ознак представлені медіаною (Me) та інтерквартильним інтервалом (значення 25-го і 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 – Уїтні 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 r.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Порівняльну характеристику цитокинового статусу та рівня С-РБ у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (друга група) наведено в *табл. 1*.

Стан цитокинового профілю та С-РБ у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) проти 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), ФНП- $\alpha$  сироватки крові – 30 (11–67) проти 40 (22–56) пг/мл ( $p=0,38$ ), спонтанний ФНП- $\alpha$  в мононуклеарах крові (моноцити та лімфоцити) – 94 (56–186) проти 203 (80–614) пг/мл ( $p=0,002$ ), ІЛ-6 сироватки крові – 2,6 (0,5–9,4) проти 7,5 (4,9–18,9) пг/мл ( $p=0,001$ ), спонтанний ІЛ-6 у мононуклеарах крові – 2052 (1452–2929) проти 2280 (1400–3080) пг/мл ( $p=0,34$ ), спонтанний ІЛ-8 у мононуклеарах крові – 1830 (1125–2709) проти 1588 (1081–2940) пг/мл ( $p=0,75$ ), протизапальний фактор ІЛ-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ) при нормі 116 пг/мл, спонтанний ІФН- $\gamma$  в мононуклеарах крові – 0,3 (0,1–5,9) проти 11,5 (3,6–92,5) пг/мл ( $p=0,0001$ ), хемоатрактант для моноцитів MCP-1 – 118 (64–149) проти

Таблиця 1

**Цитокиновий статус та рівень С-реактивного білка у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
ФНП-α сироватки	-35 <sup>#</sup>	-13 <sup>#</sup>
Спонтанний ФНП-α	+77 <sup>#</sup>	+283 <sup>**</sup>
ІЛ-6 сироватки	-65 <sup>#</sup>	0*
Спонтанний ІЛ-6	+171 <sup>#</sup>	+202 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-8	+83 <sup>#</sup>	+58 <sup>#</sup>
sICAM	+45 <sup>#</sup>	+5*
ТФР-β	0	-26
С-РБ	+745 <sup>#</sup>	+336 <sup>**</sup>

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в пацієнтів першої групи ( $p < 0,05$ ). # Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ). ТФР-β – трансформічний фактор росту β.

318 (148–510) пг/мл ( $p = 0,0001$ ), розчинні молекули міжклітинної адгезії sICAM – 785 (690–830) проти 565 (406–744) нг/мл ( $p = 0,0001$ ).

Таким чином, спостерігаються більша активність запалення (за рівнем С-РБ та sICAM) і низька активність протизапального ІЛ-10 у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на хронічну ІХС. Іншими авторами було показано, що С-РБ відіграє важливу роль у процесі атеросклеротичного розриву бляшки, і рівень циркулювального С-РБ може бути потенційним біомаркером для діагностики й оцінювання тяжкості хворого з гострим ІМ [29]. В інших дослідженнях при нестабільній стенокардії також були виявлені низькі рівні ІЛ-10 [23].

У *табл. 2* наведено порівняльну характеристику цитокинових факторів та рівня С-РБ у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група).

Стан цитокінів та С-РБ у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: С-РБ – 9,3 (5,3–12,0) проти 9,5 (3,0–12,8) мг/л ( $p = 0,87$ ), ФНП-α сироватки крові – 30 (11–67) проти 41 (11–78) пг/мл ( $p = 0,80$ ), спонтанний ФНП-α у мононуклеарах крові – 94 (56–186) проти 170 (113–330) пг/мл ( $p = 0,007$ ), ІЛ-6 сироватки крові – 2,6 (0,5–9,4) проти 3,3 (1,6–14,7) пг/мл ( $p = 0,44$ ), спонтанний ІЛ-6 у мононуклеарах крові – 2052 (1452–2929) проти 2540 (753–4866) пг/мл ( $p = 0,67$ ), спонтанний ІЛ-8 у мононуклеарах

Таблиця 2

**Цитокиновий статус та рівень С-реактивного білка у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
ФНП-α сироватки	-35 <sup>#</sup>	-11
Спонтанний ФНП-α	+77 <sup>#</sup>	+221 <sup>**</sup>
ІЛ-6 сироватки	-65 <sup>#</sup>	-56 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-6	+171 <sup>#</sup>	+236 <sup>#</sup>
Спонтанний ІЛ-8	+83 <sup>#</sup>	+233 <sup>**</sup>
sICAM	+45 <sup>#</sup>	+32 <sup>#</sup>
ТФР-β	0	-24
С-РБ	+745 <sup>#</sup>	+764 <sup>#</sup>

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

крові – 1830 (1125–2709) проти 3336 (1316–4437) пг/мл ( $p = 0,05$ ), спонтанний ІФН-γ у мононуклеарах крові – 0,3 (0,1–5,9) проти 0,1 (0,1–3,6) пг/мл ( $p = 0,67$ ), хемоатрактант для моноцитів MCP-1 – 118 (64–149) проти 78 (52–121) пг/мл ( $p = 0,11$ ), розчинні молекули міжклітинної адгезії sICAM – 785 (690–830) проти 710 (615–790) нг/мл ( $p = 0,13$ ). Таким чином, у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST та без підйому сегмента ST не виявлено різниці щодо цитокинових показників та рівня С-РБ крові.

Особливості факторів адаптивного гуморального імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (друга група) показано в *табл. 3*.

Стан гуморального адаптивного імунітету у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: В-лімфоцити – 10,0 (7,3–12,5) проти 10,0 (7,3–12,5) % ( $p = 0,54$ ), IgG – 10,4 (9,2–11,4) проти 11,0 (9,6–12,0) г/л ( $p = 0,11$ ), IgA – 2,3 (1,6–3,7) проти 2,5 (1,7–4,2) г/л ( $p = 0,58$ ), IgM – 1,1 (0,9–1,5) проти 1,1 (0,8–1,7) г/л ( $p = 0,69$ ), IgE – 120 (49–310) проти 74 (33–163) г/л ( $p = 0,045$ ), фактор активації В-лімфоцитів CD40 – 9,7 (6,6–14,6) проти 8,2 (6,6–10,2) % ( $p = 0,045$ ), ЦІК – 90 (70–108) проти 76 (54–105) од. опт. щільн. ( $p = 0,045$ ), специфічні антитіла до міокарда пошкодженого – 20 (10–20) проти 10 (10–20) ум. од. ( $p = 0,0005$ ), специфічні антитіла до аорти пошкодженої – 10 (5–20) проти 10 (0–10) ум. од. ( $p = 0,28$ ),

Таблиця 3

**Гуморальна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
В-лімфоцити	+3	-1
CD40	+33 <sup>#</sup>	+12 <sup>*</sup>
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+54 <sup>#</sup>	+79 <sup>#</sup>
Антитіла до міокарда пошкодженого	+1900 <sup>#</sup>	+900 <sup>**</sup>
Антитіла до аорти пошкодженої	+900 <sup>#</sup>	+900 <sup>#</sup>
ЦІК	+20 <sup>#</sup>	+1 <sup>*</sup>
IgE	+173 <sup>#</sup>	+68 <sup>*</sup>
IgG	+4	+10
Спонтанний ІЛ-10	-59 <sup>#</sup>	+67 <sup>**</sup>

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

специфічні антитіла до аорти здорової – 20 (10–20) проти 10 (0–10) ум. од. ( $p = 0,0001$ ), антитіла до окиснених ЛПНЩ – 220 (143–424) проти 257 (152–618) мОд/мл ( $p = 0,29$ ). Таким чином, порівняно з хворими на стабільну ІХС спостерігається більша активність гуморальної специфічної імунної відповіді (за рівнем специфічних антитіл до міокарда пошкодженого та аорти пошкодженої, CD40, ЦІК, IgE) у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST.

У табл. 4 наведено порівняльну характеристику факторів адаптивного гуморального імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та без підйому сегмента ST (третя група).

Стан гуморального адаптивного імунітету у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: В-лімфоцити – 10,0 (7,3–12,5) проти 9,4 (7,4–12,4) % ( $p = 0,45$ ), фактор стимуляції гуморального імунітету ІЛ-10 у мононуклеарах крові – 48 (1–228) проти 42 (1–392) пг/мл ( $p = 0,70$ ), IgG – 10,4 (9,2–11,4) проти 10,2 (9,0–11,3) г/л ( $p = 0,74$ ), IgA – 2,3 (1,6–3,7) проти 2,3 (1,4–3,4) г/л ( $p = 0,62$ ), IgM – 1,1 (0,9–1,5) проти 1,1 (0,9–1,4) г/л ( $p = 0,99$ ), IgE – 120 (49–310) проти 100 (50–344) г/л ( $p = 0,90$ ), фактор активації В-лімфоцитів CD40 – 9,7 (6,6–14,6)

Таблиця 4

**Гуморальна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
В-лімфоцити	+3	-8
CD40	+33 <sup>#</sup>	+26
Антитіла до окиснених ЛПНЩ	+54 <sup>#</sup>	+37
Антитіла до міокарда пошкодженого	+1900 <sup>#</sup>	+1900 <sup>#</sup>
Антитіла до аорти пошкодженої	+900 <sup>#</sup>	+900 <sup>#</sup>
ЦІК	+20 <sup>#</sup>	+33 <sup>#</sup>
IgE	+173 <sup>#</sup>	+127 <sup>#</sup>
IgG	+4	+2
Спонтанний ІЛ-10	-59 <sup>#</sup>	-64 <sup>#</sup>

# Різниця показників статистично значуща порівняно з нормою ( $p < 0,05$ ).

проти 9,2 (6,4–11,7) % ( $p = 0,41$ ), ЦІК – 90 (70–108) проти 100 (70–120) од. опт. щільн. ( $p = 0,19$ ), специфічні антитіла до міокарда пошкодженого – 20 (10–20) проти 20 (10–20) ум. од. ( $p = 0,75$ ), специфічні антитіла до аорти пошкодженої – 10 (5–20) проти 10 (0–20) ум. од. ( $p = 0,87$ ), специфічні антитіла до аорти здорової – 20 (10–20) проти 10 (0–20) ум. од. ( $p = 0,75$ ), антитіла до окиснених ЛПНЩ – 220 (143–424) проти 196 (122–289) мОд/мл ( $p = 0,29$ ). Таким чином, у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST та без підйому сегмента ST не виявлено різниці щодо рівнів показників гуморальної специфічної імунної відповіді.

Достатньо підвищені рівні антитіл до міокарда у хворих на стабільну ІХС можуть свідчити про помірне пошкодження міокарда внаслідок тимчасової ішемії при нападах стенокардії навіть при стабільному перебігу захворювання. У хворих з ГКС високі рівні антитіл до міокарда, оцінені в першу добу госпіталізації, вказують на те, що пошкодження міокарда внаслідок посилення ішемії при дестабілізації бляшки відбувається значно раніше, ніж клінічний розвиток ГКС.

Різницю між факторами адаптивного Т-клітинного імунітету в пацієнтів з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих зі стабільною стенокардією (друга група) показано в табл. 5.



Таблиця 5

**Т-клітинна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
Т-лімфоцити	+3	+6 <sup>#</sup>
Т-хелпери	-7 <sup>#</sup>	0*
Т-супресори	+4	-4
Т-хелпери / Т-супресори	-13	-7
РБТЛ ФГА	-16 <sup>#</sup>	-2*
CD95 лімфоцити	+81 <sup>#</sup>	+26*
sCD40L	-9	+245**
CD16	0	-8 <sup>#</sup>
Спонтанний ІФН-γ	-88 <sup>#</sup>	+342**

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

Порівняння стану Т-клітинного адаптивного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на хронічну форму ІХС виявило деякі відмінності значень показників крові: загальна кількість Т-лімфоцитів – 66 (61–70) проти 68 (63–72) % ( $p = 0,06$ ), Т-хелпери – 37 (32–41) проти 40 (34–45) % ( $p = 0,026$ ) при нормі 40 %, Т-супресори – 28 (24–32) проти 26 (23–31) % ( $p = 0,28$ ), Т-кілери – 13 (10–17) проти 12 (10–15) % ( $p = 0,13$ ), імунорегуляторний індекс Т-хелпери / Т-супресори – 1,3 (1,1–1,7) проти 1,4 (1,2–1,9) ум. од. ( $p = 0,13$ ), розчинні кошти мулювальні молекули для Т-хелперів (sCD40L) – 1,0 (0,5–2,3) проти 3,8 (2,0–5,6) нг/мл ( $p = 0,0001$ ), РБТЛ на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 44 (38–51) % ( $p = 0,002$ ) при нормі 45 %, спонтанний ІФН-γ в мононуклеарах – 0,3 (0,1–5,9) проти 11,5 (3,6–92,5) пг/мл ( $p = 0,0001$ ) при нормі 2,9 пг/мл, лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 11 (8–17) % ( $p = 0,029$ ) при нормі 9 %. Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з нормою та з пацієнтами з хронічною ІХС спостерігається пригнічення активності специфічного Т-клітинного імунітету (за рівнем Т-хелперів, sCD40L, бластної трансформації лімфоцитів, ІФН-γ в мононуклеарах, апоптозу лімфоцитів). Активация адаптивного імунітету вимагає дуже специфічної взаємодії антигенпрезентувальних клітин і окремих антигенспецифічних рецепторів

Таблиця 6

**Т-клітинна ланка адаптивного імунітету у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
Т-лімфоцити	+3	+6
Т-хелпери	-7 <sup>#</sup>	+5*
Т-супресори	+4	-7
Т-хелпери / Т-супресори	-13	+13*
РБТЛ ФГА	-16 <sup>#</sup>	+11*
CD95 лімфоцити	+81 <sup>#</sup>	+55
sCD40L	-9	-9
CD16	0	-8
Спонтанний ІФН-γ	-88 <sup>#</sup>	-96 <sup>#</sup>

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

на лімфоцитах. Відповідні аутоантигени досі точно не ідентифіковані, але експериментальні дані вказують на те, що розпізнавання аутоантигену необхідно для активації Т-клітин після ІМ [28]. Разом з тим, показано пряме пригнічення клітинної імунної відповіді у вигляді зниження лімфоцитарного ІФН-γ після ішемічного інсульту або ІМ [27]. Вивільнення CD4+CD28 нульовими Т-клітинами ІФН-γ показано в пацієнтів з нестабільною стенокардією, що може активувати моноцити/макрофаги [30]. У пацієнтів з гострим ІМ рівні CD40L можуть бути пов'язані з такими серцево-судинними подіями і можуть слугувати прогностичним маркером при гострому ІМ [41].

Порівняльну характеристику факторів адаптивного Т-клітинного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група) наведено в *табл. 6*.

Порівняння стану Т-клітинного адаптивного імунітету у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST виявило деякі відмінності значень показників крові: загальна кількість Т-лімфоцитів – 66 (61–70) проти 68 (63–72) % ( $p = 0,07$ ), Т-хелпери – 37 (32–41) проти 42 (37–48) % ( $p = 0,0006$ ) ( $R = -0,33$ ;  $p = 0,0005$ ) при нормі 40 %, Т-супресори – 28 (24–32) проти 25 (21–31) % ( $p = 0,14$ ), Т-кілери – 13 (10–17) проти 12 (10–16) % ( $p = 0,78$ ), імунорегуляторний індекс

Таблиця 7

**Функціональна активність фагоцитів у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС зі стабільною стенокардією (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Друга група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 <sup>#</sup>	+66 <sup>#</sup>
ФР нейтрофілів	-72 <sup>#</sup>	-55 <sup>*#</sup>
ФЧ нейтрофілів	+2	-8 <sup>*</sup>
Спонтанний НСТ моноцитів	+33 <sup>#</sup>	+8 <sup>*</sup>
ФР моноцитів	-56 <sup>#</sup>	-44 <sup>#</sup>
ФЧ моноцитів	+8	-6 <sup>*</sup>
МСР-1	+59 <sup>#</sup>	+330 <sup>*#</sup>
CD16	0	-8

\* 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; ФЧ – фагоцитарне число.

Т-хелпери / Т-супресори – 1,3 (1,1–1,7) проти 1,7 (1,3–2,1) ум. од. ( $p = 0,002$ ) ( $R = -0,30$ ;  $p = 0,002$ ) при нормі 1,5, розчинні костимулювальні молекули для Т-хелперів (sCD40L) – 1,0 (0,5–2,3) проти 1,0 (0,5–1,4) нг/мл ( $p = 0,13$ ), РБТЛ на неспецифічний антиген – 38 (32–47) проти 50 (42–61) % ( $p = 0,0004$ ) ( $R = -0,37$ ;  $p = 0,0003$ ) при нормі 45 %, спонтанний ІФН- $\gamma$  в мононуклеарах – 0,3 (0,1–5,9) проти 0,1 (0,1–3,6) пг/мл ( $p = 0,67$ ), лімфоцити з наявністю апоптозу (CD95) – 16 (9–27) проти 14 (9–22) % ( $p = 0,41$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST та порівняно з нормою спостерігається пригнічення активності специфічного Т-клітинного імунітету (за рівнями Т-хелперів, імунорегуляторного індексу Т-хелпери / Т-супресори та бластної трансформації лімфоцитів).

Відмінності функціональної активності фагоцитів у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих зі стабільною стенокардією (друга група) наведено в *табл. 7*.

Стан функціональної активності фагоцитів у хворих першої групи порівняно з пацієнтами другої групи характеризується такими значеннями показників крові: спонтанний кисень-залежний метаболізм нейтрофілів – 52 (41–62) проти 53 (43–64) % ( $p = 0,39$ ), функціональний резерв нейтрофілів – 8,0 (0,1–14,5) проти 13,0 (1,0–24,0) % ( $p = 0,019$ ), фагоцитарне число нейтрофі-

Таблиця 8

**Функціональна активність фагоцитів у хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом з підйомом сегмента ST та хворих на ІХС з гострим коронарним синдромом без підйому сегмента ST (відсоток відхилення від норми)**

Показник	Перша група	Третя група
Спонтанний НСТ нейтрофілів	+63 <sup>#</sup>	+75 <sup>#</sup>
ФР нейтрофілів	-72 <sup>#</sup>	-86 <sup>#</sup>
ФЧ нейтрофілів	+2	0
Спонтанний НСТ моноцитів	+33 <sup>#</sup>	+75 <sup>*#</sup>
ФР моноцитів	-56 <sup>#</sup>	-73 <sup>#</sup>
ФЧ моноцитів	+8	+15 <sup>#</sup>
МСР-1	+59 <sup>#</sup>	+5
CD16	0	-8

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

лів – 6,0 (5,7–6,5) проти 5,4 (5,0–5,8) % ум. од. ( $p = 0,0001$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 13 (9–17) % ( $p = 0,001$ ), функціональний резерв моноцитів – 21 (6–38) проти 27 (9–50) % ( $p = 0,34$ ), відсоток фагоцитозу моноцитів – 21 (18–31) проти 35 (30–39) % ( $p = 0,0001$ ), фагоцитарне число моноцитів – 5,7 (5,3–6,3) проти 5,0 (5,0–5,0) ум. од. ( $p = 0,0001$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з пацієнтами з хронічною ІХС спостерігається більша функціональна активність фагоцитів (за рівнем функціонального резерву та фагоцитарного числа нейтрофілів, спонтанного кисень-залежного метаболізму та фагоцитарного числа моноцитів). Відзначено, що моноцити в інфарктзалежній коронарній артерії в пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST синтезують високі рівні прозапальних цитокинів [31]. Двофазна послідовність набору моноцитів у міокарді є необхідною умовою для ефективного загоєння інфаркту. Пікові рівні «запальної» підмножини моноцитів негативно корелювали з відновленням функції лівого шлуночка. Тоді як протизапальні моноцити сприяють загоєнню інфаркту [26]. Затримка апоптозу нейтрофілів за нестабільної стенокардії може сприяти збереженню запальної активації і впливати на повторення нестабільності [19]. Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів через 24 год після ІМ може бути використано

для стратифікації ризику в пацієнтів з ІМ з підйомом сегмента ST [35].

Значення функціональної активності фагоцитів у хворих на ІХС з ГКС з підйомом сегмента ST (перша група) та хворих на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST (третя група) показано в *табл. 8*.

Стан функціональної активності фагоцитів у хворих першої групи порівняно з пацієнтами третьої групи характеризується такими значеннями показників крові: спонтанний кисень-залежний метаболізм нейтрофілів – 52 (41–62) проти 56 (40–64) % ( $p=0,59$ ), функціональний резерв нейтрофілів – 8,0 (0,1–14,5) проти 4,0 (0,1–14,0) % ( $p=0,61$ ), фагоцитарне число нейтрофілів – 6,0 (5,7–6,5) проти 5,9 (5,4–6,4) % ум. од. ( $p=0,63$ ), спонтанний кисень-залежний метаболізм моноцитів – 16 (12–21) проти 21 (16–24) % ( $p=0,005$ ), функціональний резерв моноцитів – 21 (6–38) проти 13,0 (0,1–25,0) % ( $p=0,06$ ), відсоток фагоцитозу моноцитів – 21 (18–31) проти 20 (16–24) % ( $p=0,11$ ), фагоцитарне число моноцитів – 5,7 (5,3–6,3) проти 6,1 (5,7–6,7) ум. од. ( $p=0,06$ ). Таким чином, у хворих з ГКС з підйомом сегмента ST порівняно з хворими на ІХС з ГКС без підйому сегмента ST спостерігається однакова функціональна активність фагоцитів (нейтрофілів та моноцитів).

## ВИСНОВКИ

1. Розвиток гострого коронарного синдрому прямо поєднується з активністю імунної системи,

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, аналіз результатів – О.Л., Т.Г., О.М.П., М.Л.; збір матеріалу – О.Л., О.А.П., Н.Р.; статистичне опрацювання даних, оформлення статті – О.Л.*

## 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. Братусь В.В., Талаева Т.В. Воспаление как патогенетическая основа атеросклероза // Укр. кардіол. журн. – 2007. – № 1. – С. 90–96.
3. Зорин Н.А., Подхомутников В.М., Янкнн М.Ю. и др. Реактанты острой фазы воспаления и интерлейкин-8 при инфаркте миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2009. – № 4. – С. 36–47.
4. Зорина В.Н., Белоконова К.П., Бичан Н.А. Реактанты острой фазы воспаления и провоспалительные цитокины при различных осложнениях инфаркта миокарда // Клиническая лабораторная диагностика. – 2012. – № 1. – С. 28–30.
5. Зыков К.А., Иуралнев Э.Ю., Казначеева Е.И. и др. Динамика воспалительного процесса у больных с острым коронарным синдромом и стабильной стенокардией. Сообщение И. Биохимические, иммунологические и клинические аспекты // Кардиологический вестник. – 2011. – № 1. – С. 23–32.
6. Кондрашова Н.И. Реакция потребления комплемента в новой постановке для выявления противотканевых антител // Лаб. дело. – 1974. – № 9. – С. 552–554.
7. Оганов Р.Г., Закирова Н.Э., Закирова А.Н. и др. Иммуновоспалительные реакции при остром коронарном синдроме // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2007. – № 5. – С. 15–19.
8. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: Пособие для врачей-лаборантов. – М., 2001. – 53 с.
9. Рагино Ю.И., Куимов А.Д., Полонская Я.В. и др. Динамика

- изменений воспалительно-окислительных биомаркеров в крови при остром коронарном синдроме // Кардиология.– 2012.– № 2.– С. 18–22.
10. Смакаева Э.Р., Хасанова А.Р., Галлямова В.Р. и др. Маркеры воспаления при остром коронарном синдроме // Профилактическая медицина.– 2009.– № 6.– С. 44–55.
  11. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология.– 1999.– Т. 5, № 1.– С. 21–43.
  12. Стефани Д.Ф., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста.– М.: Медицина, 1996.– 372 с.
  13. Столов С.В., Мазуров В.И., Зарайский М.И. и др. Роль провоспалительных цитокинов в развитии коронарного атеросклероза // Медицинский академический журнал.– 2004.– № 1.– С. 42–48.
  14. Унифицированные иммунологические методы обследования больных на стационарном и амбулаторном этапах лечения: Метод. рекомендации. Киевский НИИ фтизиатрии и пульмонологии.– К., 1988.– 18 с.
  15. Уразгильдеева С.А., Шаталина 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.
  16. Шевченко О.П., Слюсарева Г.С., Шевченко А.О. PAPP-A и другие маркеры воспаления в диагностике острого коронарного синдрома // Профилактическая медицина.– 2009.– № 6.– С. 57.
  17. Шрейдер Е.В., Шахнович Р.М., Казначеева Е.И. и др. Прогностическое значение маркеров воспаления и NT-proBNP при различных вариантах лечения пациентов с ОКС // Кардиологический вестник.– 2008.– № 2.– С. 7–14.
  18. Abbate A., Dinarello C.A. Antiinflammatory therapies in acute coronary syndromes: is IL-1 blockade a solution? // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 337–339. doi: 10.1093/eurheartj/ehu369.
  19. Biasucci L.M., Liuzzo G., Giubilato S. et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with unstable angina: relation to C-reactive protein and recurrence of instability // Eur. Heart J.– 2009.– Vol. 30 (18).– P. 2220–2225. doi: 10.1093/eurheartj/ehp248.
  20. Brunetti D.N., Correale M., Pellegrino P.L. et al. Early inflammatory cytokine response: A direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced // Atherosclerosis.– 2014.– Vol. 236 (2).– P. 456–460. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.07.037.
  21. Conti C.R. C-reactive protein and ST-segment elevation myocardial infarction discordance // J. Am. Coll. Cardiol.– 2011.– Vol. 58 (25).– P. 2662–2663. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.027.
  22. Croce K., Libby P. Stirring the soup of innate immunity in the acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (12).– P. 1430–1432. doi: 10.1093/eurheartj/ehq085.
  23. De Oliveira R.T., Mamon R.L., Souza J.R.M. et al. Differential expression of cytokines, chemokines and chemokine receptors in patients with coronary artery disease // Intern. J. Cardiology.– 2009.– Vol. 136 (1).– P. 17–26. doi: 10.1016/j.ijcard.2008.04.009.
  24. Dentali F., Nigro O., Squizzato A. et al. Impact of neutrophils to lymphocytes ratio on major clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes: A systematic review and meta-analysis of the literature // Intern. J. Cardiology.– 2018.– Vol. 266 (1).– P. 31–37. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.02.116.
  25. Digeon M., Caser M., Riza J. Detection of immune complexes in human sera by simplified assays with polyethylene glycol // Immunol. Methods.– 1977.– Vol. 226.– P. 497–509. doi: 10.1016/0022-1759(77)90051-5.
  26. Frantz S., Hofmann U. Monocytes on the Scar's Edge // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 59 (2).– P. 164–165. doi: 10.1016/j.jacc.2011.09.047.
  27. Haeusler K.G., Schmidt W.U.H., Foehring F., Meisel C. Immune responses after acute ischemic stroke or myocardial infarction // Intern. J. Cardiology.– 2012.– Vol. 155 (3).– P. 372–377. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.10.053.
  28. Hofmann U., Frantz S. Role of T-cells in myocardial infarction You have access // Eur. Heart J.– 2016.– Vol. 37 (11).– P. 873–879. doi: 10.1093/eurheartj/ehv639.
  29. Junhong W., Bo Tang, Xinjian Liu et al. Increased monomeric CRP levels in acute myocardial infarction: A possible new and specific biomarker for diagnosis and severity assessment of disease // Atherosclerosis.– 2015.– Vol. 239 (2).– P. 343–349. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.01.024.
  30. Liuzzo G., Biasucci L.M., Trota G. et al. Unusual CD4+CD28null T lymphocytes and recurrence of acute coronary events // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 1450–1458. doi: 10.1016/j.jacc.2007.06.040.
  31. Monteleone I., Muscoli S., Terribili N., Zorzi F. Local immune activity in acute coronary syndrome: oxLDL abrogates LPS-tolerance in mononuclear cells isolated from culprit lesion // Intern. J. Cardiology.– 2013.– Vol. 169 (1).– P. 44–51. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.08.082.
  32. Morton A.C., Rothman A.M.K., Greenwood J.P. et al. The effect of interleukin 1 receptor antagonist therapy on markers of inflammation in nonST elevation acute coronary syndromes: the MRC-ILA Heart Study // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36 (6).– P. 377–384. doi: 10.1093/eurheartj/ehu272.
  33. Muhl H., Kunz D., Pfeilschifter J. Expression nitric oxide synthase in rat glomerular mesangial cells mediated by cyclic AMP // Br. J. Pharmacol.– 1994.– Vol. 112.– P. 1–8. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb13019.x.
  34. Nahrendorf M., Frantz S. Swirski imaging systemic inflammatory networks in ischemic heart disease // J. Am. Coll. Cardiol.– 2015.– Vol. 65 (15).– P. 1583–1591. doi: 10.1016/j.jacc.2015.02.034.
  35. Park J.J., Jang H.-J., Oh I.-Y. Prognostic Value of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Patients Presenting With ST-Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention // The American Journal of Cardiology.– 2013.– Vol. 111 (5).– P. 636–642. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.11.012.
  36. Schiele F., Meneveau N., Seronde M.F., Chopard R. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes // Eur. Heart J.– 2010.– Vol. 31 (3).– P. 290–297. doi: 10.1093/eurheartj/ehp273.
  37. Seropian I.M., Toldo S., Van Tassel B.W., Abbate A. Anti-Inflammatory Strategies for Ventricular Remodeling Following ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction // J. Am. Coll. Cardiol.– 2014.– Vol. 63 (16).– P. 1593–1603. doi: 10.1016/j.jacc.2014.01.014.
  38. Snell F.D., Snell C.T. Colorimetric methods of analysis.– N.Y.: Van Nostard.– 1984.– P. 560.

39. Van der Laan A.M., Hirsch A., Robbers L. F.H.J., Nijveldt R. A proinflammatory monocyte response is associated with myocardial injury and impaired functional outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction // *Amer Heart J.*– 2012.– Vol. 163 (1).– P. 57–65. doi: 10.1016/j.ahj.2011.09.002.
40. Wang Y., Xie Y., Ma H. et al. Regulatory T lymphocytes in myocardial infarction: A promising new therapeutic target // *Intern. J. Cardiology.*– 2016.– Vol. 203.– P. 923–928. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.078.
41. Yoshioka T., Funayama H., Hoshino H. et al. Association of CD40 ligand levels in the culprit coronary arteries with subsequent prognosis of acute myocardial infarction // *Atherosclerosis.*– 2010.– Vol. 213 (1).– P. 268–272. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.07.044.
42. Zhao Z., Wu Y., Cheng M., Ji Y., Yang X., Liu P. Activation of Th17/Th1 and Th1, but not Th17, is associated with the acute cardiac event in patients with acute coronary syndrome // *Atherosclerosis.*– Vol. 217 (2).– P. 518–524. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.03.043.

### **Сравнительная характеристика состояния иммунной системы у больных ишемической болезнью сердца со стабильной стенокардией и острым коронарным синдромом**

**А.Н. Ломаковский, Т.И. Гавриленко, А.Н. Пархоменко, М.И. Лутай, Е.А. Подгайна, Н.А. Рыжкова**

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

**Цель работы** – оценить связь состояния иммунной системы с развитием острого коронарного синдрома (ОКС) у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

**Материалы и методы.** Первую группу составили 64 пациента с ОКС с подъемом сегмента ST, в возрасте в среднем 54 (49–64) года; вторую группу – 223 пациента с ИБС со стабильной стенокардией напряжения, II–III функционального класса, в возрасте в среднем 56 (49–63) лет; третью группу – 47 пациентов с ОКС без подъема сегмента ST, в возрасте в среднем 61 (52–65) год. 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.** У больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ИБС со стабильной стенокардией уровни показателей иммунного статуса в крови составили: С-реактивный белок – 9,3 (5,3–12,0) по сравнению с 4,8 (2,4–8,1) мг/л ( $p=0,0001$ ), sICAM – 785 (690–830) по сравнению с 565 (406–744) нг/мл ( $p=0,0001$ ), интерлейкин-10 (ИЛ-10) в мононуклеарах крови – 48 (1–228) по сравнению с 194 (21–758) пг/мл ( $p=0,0007$ ), циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) – 90 (70–108) против 76 (54–105) ед. опт. плотн. ( $p=0,045$ ), лимфоциты с наличием апоптоза (CD95) – 16 (9–27) по сравнению с 11 (8–17) % ( $p=0,029$ ), спонтанный кислород-зависимый метаболизм моноцитов – 16 (12–21) по сравнению с 13 (9–17) ( $p=0,001$ ). Уровни показателей иммунной системы в крови у больных ИБС с ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными ИБС с ОКС без подъема сегмента ST составили: Т-хелперы – 37 (32–41) по сравнению с 42 (37–48) % ( $p=0,0006$ ) ( $R=-0,33$ ;  $p=0,0005$ ), реакция бластной трансформации лимфоцитов на неспецифический антиген – 38 (32–47) по сравнению с 50 (42–61) % ( $p=0,0004$ ) ( $R=-0,37$ ;  $p=0,0003$ ).

**Выводы.** Развитие ОКС прямо сочетается с повышенной активностью иммунной системы, о чем свидетельствуют высокая продукция провоспалительных С-реактивного белка, ИЛ-8, sICAM при низком уровне противовоспалительного ИЛ-10, выраженный гуморальный адаптивный иммунный ответ (по уровню антител к миокарду и тканям сосудов, CD40, ЦИК) и активное функциональное состояние моноцитов (по спонтанному НСТ-тесту, функциональному резерву, фагоцитозу) у больных ИБС с ОКС независимо от позиции сегмента ST по сравнению с больными со стабильной ИБС. Повышенные уровни антител к миокарду у больных со стабильной ИБС свидетельствуют об умеренном повреждении миокарда вследствие временной ишемии при приступах стенокардии даже при стабильном течении заболевания. У больных с ОКС высокие уровни антител к миокарду указывают на повреждение миокарда вследствие усиления ишемии при дестабилизации бляшки значительно раньше, чем клинические проявления ОКС. При ОКС с подъемом сегмента ST по сравнению с больными с ОКС без подъема сегмента ST отмечается активация нейтрофилов и подавление активности адаптивного Т-клеточного иммунитета (по уровню Т-хелперов, sCD40L, бластной трансформации лимфоцитов, интерферона  $\gamma$  в мононуклеарах, апоптоза лимфоцитов).

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет, адаптивный иммунитет, острый коронарный синдром, стабильная стенокардия.

**Comparative characteristics of the state of the immune system in patients with coronary artery disease with stable angina pectoris and acute coronary syndrome**

О.М. Lomakovsky, Т.І. Gavrilenko, О.М. Parkhomenko, М.І. Lutai, О.А. Pidgaina, N.O. Rizhkova

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

**The aim** – to assess the relationship between the state of the immune system and the development of acute coronary syndrome in patients with IHD.

**Materials and methods.** The first group consisted of 64 patients with ST-segment elevation acute coronary syndrome, mean age 54 (49–64) years; the second group – 223 patients with coronary artery disease with stable exertional angina, FC II–III, mean age 56 (49–63) years; the third group – 47 patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation, mean age 61 (52–65) 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.** In patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome with ST segment elevation compared with patients with coronary artery disease with stable angina pectoris, the levels of indicators of the immune status in the blood were: CRP – 9.3 (5.3–12.0) versus 4.8 (2.4–8.1) mg/L ( $p=0.0001$ ), sICAM – 785 (690–830) versus 565 (406–744) ng/ml ( $p=0.0001$ ), IL-10 in blood mononuclear cells – 48 (1–228) versus 194 (21–758) pg/ml ( $p=0.0007$ ), circulating immune complexes – 90 (70–108) versus 76 (54–105) od. ( $p=0.045$ ), lymphocytes with apoptosis (CD95) – 16 (9–27) versus 11 (8–17) % ( $p=0.029$ ), spontaneous oxygen-dependent metabolism of monocytes – 16 (12–21) versus 13 (9–17) ( $p=0.001$ ). The levels of indicators of the immune system in the blood in patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome with ST segment elevation compared with patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome without ST segment elevation were: T-helpers – 37 (32–41) versus 42 (37–48) % ( $p=0.0006$ ) ( $R=-0.33$ ;  $p=0.0005$ ), reaction of lymphocyte blast transformation to nonspecific antigen – 38 (32–47) versus 50 (42–61) % ( $p=0.0004$ ) ( $R=-0.37$ ;  $p=0.0003$ ).

**Conclusions.** The development of acute coronary syndrome is directly combined with increased activity of the immune system, as evidenced by the high production of proinflammatory CRP, IL-8, sICAM with a low level of anti-inflammatory IL-10, a pronounced humoral adaptive immune response (in terms of antibodies to the myocardium and vascular tissues, CD40, circulating immune complexes) and active functional state of monocytes (according to cNCT test, functional reserve, phagocytosis) in patients with coronary artery disease with acute coronary syndrome, regardless of the position of the ST segment in comparison with patients with stable coronary artery disease. Elevated levels of antibodies to the myocardium in patients with stable coronary heart disease indicate moderate myocardial damage due to temporary ischemia in angina attacks, even with a stable course of the disease. In patients with acute coronary syndrome, high levels of antibodies to the myocardium indicate myocardial damage due to increased ischemia in plaque destabilization much earlier than the clinical manifestations of acute coronary syndrome. In acute coronary syndrome with ST-segment elevation, compared with ACS patients without ST-segment elevation, activation of neutrophils and suppression of the activity of adaptive T-cell immunity is noted (by the level of T-helpers, sCD40L, blast transformation of lymphocytes,  $\gamma$ -interferon in mononuclear cells, apoptosis of lymphocytes).

**Key words:** innate immunity, adaptive immunity, acute coronary syndrome, stable angina pectoris.

# Загальний аналіз клініко-лабораторних характеристик пацієнтів, які увійшли до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією

О.І. Мітченко<sup>1</sup>, В.Ю. Романов<sup>1</sup>, І.П. Вакалюк<sup>2</sup>, А.С. Ісаєва<sup>3</sup>,  
Л.В. Руденко<sup>4</sup>, Н.М. Чулаєвська<sup>1</sup>, К.О. Тімохова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Івано-Франківський національний медичний університет

<sup>3</sup> ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Харків

<sup>4</sup> КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги»

**Мета роботи** – надати загальну клініко-лабораторну характеристику пацієнтів, що увійшли до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією (СГ) з урахуванням статі.

**Матеріали і методи.** До Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 особу з СГ, з них 8 дітей (до 18 років) та 223 дорослих (68 (30,5 %) чоловіків віком у середньому (43,4±1,3) року та 155 (69,5 %) жінок віком у середньому (45,5±1,0) року) із СГ, верифікованою згідно з критеріями DLCN. Проводили загальноклінічні, лабораторні, інструментальні обстеження та генетичне тестування.

**Результати та обговорення.** У загальному реєстрі у хворих із СГ на тлі ранньої маніфестації атеросклерозу в чоловіків відзначено більшу частоту виявлення ІХС, раннього розвитку ІХС, церебрального та периферичного атеросклерозу, виявлення ксантому, гіпертригліцеридемії, цукрового діабету, куріння та превалювання інфаркту міокарда в анамнезі, що зумовило вищі показники бальної оцінки за DLCN (9,3 бала в чоловіків проти 7,8 – у жінок,  $p < 0,05$ ). У хворих із СГ жіночої статі встановлено вищу частоту виявлення ожиріння та артеріальної гіпертензії, що відповідає даним популяційного дослідження, проведеного в Україні у 2009–2013 рр.

**Висновки.** З 2017 р. в Україні вперше започатковано створення реєстру хворих із СГ. У грудні 2019 р. найтяжчу форму – гомозиготну СГ – уперше внесено до списку орфанних захворювань за наказом МОЗ України. Згідно з аналізом даних Українського реєстру хворих із СГ, цю патологію діагностують в Україні досить пізно і в недостатньому обсязі. У хворих із СГ на тлі більш ранньої маніфестації атеросклеротичного ураження зберігаються статеві відмінності профілю факторів серцево-судинного ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України. Менша тяжкість клінічних виявів СГ у жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із СГ може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

**Ключові слова:** сімейна гіперхолестеринемія, стать, ішемічна хвороба серця, ранній розвиток ішемічної хвороби серця, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, гіпертригліцеридемія.

**С**імейна гіперхолестеринемія (СГ) є одним із найпоширеніших генетично-обумовлених захворювань людини і причиною підвищеного рівня холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) у плазмі крові протягом усього життя. Особи із СГ мають у 5–20 разів вищий ризик розвитку передчасної ішемічної хвороби серця (ІХС), інфаркту міокарда і стенокардії порівняно із загальною популяцією [1, 2, 5]. Залежно від глибини генетичних порушень виділяють дві форми СГ: гомозиготну та гетерозиготну. За відсутності лікування в чоловіків і жінок із гетерозиготною СГ із рівнем загального холестерину (ЗХС) 8–12 ммоль/л, як правило, ІХС розвивається у віці до 55 і 60 років відповідно, тоді як у пацієнтів з гомозиготною СГ із рівнем ЗХС 13–30 ммоль/л, гемодинамічно значущі атеросклеротичні ураження формуються в ранньому дитинстві і за відсутності лікування можуть призвести до фатальних наслідків у віці 12–20 років. За результатами найбільшого метааналізу, який охопив 11 млн населення із наукометричних баз Embase, PubMed, Web of Science [6], встановлено, що поширеність СГ та загроза життю у цих хворих значно вищі, ніж очікувалося раніше, і є в 10 разів вищими в пацієнтів з маніфестацією ІХС, у 20 разів вищими в осіб з раннім розвитком ІХС та у 23 рази вищими в осіб із тяжкою гіперхолестеринемією.

Виходячи з поширеності гетерозиготної СГ 1 : 200 – 1 : 250 осіб, гомозиготної СГ 1 : 250 000 осіб, за приблизними розрахунками, в Україні на 40 млн населення можливе виявлення 160 000–200 000 осіб із гетерозиготною СГ та близько 160 осіб із гомозиготною СГ. З 2017 р. розпочато створення Українського реєстру хворих із СГ, який входить до складу Європейського реєстру хворих із СГ – EAS FHSC та міжнародного – ScreenPro FH. На вересень 2019 р. згідно із міжнародними протоколами до Українського реєстру хворих із СГ залучено 231 пацієнта із СГ, тобто відсоток виявлення СГ в Україні дуже низький. Слід зазначити, що зусиллями Всеукраїнської асоціації кардіологів України, Українського товариства фахівців з атеросклерозу та пацієнтської організації, створеної під егідою Українського товариства фахівців з атеросклерозу, гомозиготну форму СГ внесено до списку орфанних хвороб за Наказом МОЗ України від 24.12.2019 р. № 2664 про доповнення переліку орфанних захворювань.

У статті наведено перший загальний аналіз клініко-лабораторних характеристик осіб, залучених до Українського реєстру хворих із СГ, без поділу на гетерозиготну та гомозиготну форми, які будуть представлені в наступній публікації.

**Мета роботи** – надати загальну клініко-лабораторну характеристику пацієнтів, що увійшли до

Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією з урахуванням статі.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

На базі відділу дисліпідемій ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України» із січня 2017 р. започатковано Український реєстр хворих із СГ, до якого залучені пацієнти з 4 лікувально-діагностичних центрів: ДУ «Національний науковий центр “Інститут кардіології імені акад. М.Д. Стражеска” НАМН України», Івано-Франківського національного медичного університету, ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України» та КНП «Київська міська клінічна лікарня швидкої медичної допомоги». На вересень 2020 р. до реєстру залучено 231 особу, з яких: 8 дітей до 18 років та 223 дорослих. У подальшому педіатричний контингент лікувався окремо, а в клініко-лабораторний аналіз цього дослідження були залучені тільки дорослі ( $\geq 18$  років), з яких особи чоловічої статі становили 68 (30,5 %), жінки – 155 (69,5 %) осіб. Середній вік дорослих пацієнтів ( $n=223$ ) при залученні в реєстр становив ( $44,9 \pm 0,8$ ) року, чоловіків ( $n=68$ ) – ( $43,4 \pm 1,3$ ) року, жінок ( $n=155$ ) – ( $45,5 \pm 1,0$ ) року. Згідно з клініко-генетичною характеристикою із 223 дорослих пацієнтів загального реєстру хворих із СГ у подальшому в 197 осіб встановлена гетерозиготна, у 26 – гомозиготна форма СГ. Завищена частота гомозиготних хворих у реєстрі зумовлена тим, що цей контингент сформований за даними 4 дослідницьких центрів в Україні при виконанні міжнародних програм.

Критерії залучення в Український реєстр хворих із СГ: пацієнти з ознаками СГ згідно з бальною оцінкою шкали DLCN (при генетичному типуванні) та MedPed (без генетичного дослідження), передусім, як обов'язковий критерій, з рівнем ХСЛПНЩ  $\geq 5,0$  ммоль/л без ознак некомпенсованого гіпотиреозу, цукрового діабету (ЦД) та гострого гепатиту. Можливе залучення через 3 міс стабілізації коморбідного стану.

Критерії вилучення з реєстру: некомпенсований ЦД (рівень глікованого гемоглобіну більше 8 %), маніфестний некомпенсований гіпотиреоз (рівень тиреотропного гормону більше 10 мкОд/мл), гострий гепатит, гострий панкреатит, прийом кортикостероїдних гормонів, нефротичний синдром.

Усім пацієнтам проводили комплекс клінічних, інструментальних та лабораторних досліджень. Для оцінювання антропометричних даних визначали масу тіла (у кг), зріст (у м). Наявність і



ступінь ожиріння оцінювали за величиною індексу маси тіла (ІМТ):  $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}$ . Визначали окружність талії (ОТ) та тип ожиріння. Визначення офісного середнього систолічного артеріального тиску (САТ), діастолічного артеріального тиску (ДАТ) та добове моніторування артеріального тиску проводили згідно з рекомендаціями Всеукраїнської асоціації кардіологів України з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. Рівень глюкози в сироватці венозної крові оцінювали натще ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія), рівень глікованого гемоглобіну – методом колоночної хроматографії, при значенні якого  $\geq 6,5\%$  діагностували ЦД. Вивчення ліпідного обміну передбачало встановлення вмісту ЗХС, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХСЛПВЩ) у сироватці венозної крові ферментативним методом на автоматичному аналізаторі А-25 (BioSystem, Іспанія) у ммоль/л. Фракції ХСЛПНЩ та холестерину ліпопротеїнів дуже низької щільності розраховували за формулою Friedewald. Рівні гормонів гіпофізарно-щитоподібної осі визначали імунохемилюмінесцентним методом.

Ехокардіографічне дослідження та ультразвукове дослідження сонних артерій проводили за стандартними методиками на ультразвуковому діагностичному апараті Philips iE33.

Хворим із підозрою на гомозиготну форму СГ ( $n=20$ ) при виявленні в анамнезі рівнів ХСЛПНЩ  $\geq 13$  ммоль/л було проведено діагностичне генетичне типування, за результатом якого виявляли мутації в рецепторах до ліпопротеїнів високої щільності, апоВ, PCSK9. Аналізи здійснювали в сертифікованих Американським коледжем патологів лабораторіях MEDPACE Reference Laboratories та Ambry Genetics A Konica Minolta Company в рамках міжнародних проєктів з виявлення та лікування пацієнтів з гомозиготною СГ.

У подальшому верифікацію діагнозу СГ у дорослих проводили за критеріями Голландської мережі ліпідних клінік (DLCN), у дітей – за критеріями Саймона Брум (Simon-Broome) [4]. Педіатричний контингент у подальшому аналізували окремо. В цьому аналізі брали участь лише дорослі пацієнти. Оцінювали сімейний анамнез, анамнез хвороби, дані об'єктивного обстеження, рівні ХСЛПНЩ. Діагноз СГ згідно з DLCN базувався на загальній сумі балів: «встановлена» – 8 балів, «вірогідна» – 6–8 балів, «можлива» – 3–5 балів.

Максимальні рівні ЗХС та ХСЛПНЩ зареєстровані переважно до початку ліпідознижувальної терапії. Після встановлення діагнозу СГ пацієнтам призначали статини: аторвастатин у дозі

20–40 мг або розувастатин у дозі 10–40 мг. З 2019 р. частина хворих отримували комбіновану ліпідознижувальну терапію (розувастатин та езетиміб). Пацієнти з гомозиготною гіперхолестеринемією після підтвердження діагнозу за генетичним тестуванням отримували інгібітори PCSK9 за міжнародними програмами.

На підставі отриманих результатів було створено базу даних і проведено статистичний аналіз за допомогою програми Statistica. Нормальність розподілу вибірки оцінювали за допомогою тесту Колмогорова – Смірнова. Відмінності вважали статистично значущими при  $p < 0,05$ . Отримані результати представлені як  $M \pm m$ , де  $M$  – середнє арифметичне,  $m$  – стандартна похибка середнього арифметичного. Статистичну значущість отриманих даних вираховували методом парного двовибіркового тесту з використанням  $t$ -критерію Стьюдента для середніх величин.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від бальної оцінки відповідно до критеріїв DLCN пацієнти Українського реєстру хворих із СГ розподілилися таким чином: 28,3 % ( $n=63$ ) осіб із «можливою» СГ, 34,1 % ( $n=76$ ) – з «вірогідною», 37,7 % ( $n=84$ ) – зі «встановленою» СГ; серед чоловіків переважала «встановлена» СГ – 50,0 % ( $n=34$ ) проти 32,3 % ( $n=50$ ) у жінок, серед жінок – «ймовірна» СГ – 36,1 % ( $n=56$ ) проти 29,4 % у чоловіків ( $n=20$ ).

Попри очікувані 160–200 тис. осіб з гетерозиготною СГ та 160 осіб з гомозиготною СГ в Україні, до Українського реєстру хворих із СГ залучено всього 231 пацієнта, таким чином СГ в Україні виявляється недостатньо, а отже, відсутнє і належне лікування цієї категорії хворих.

Характерною ознакою пацієнтів як Українського реєстру хворих із СГ, так і Європейського реєстру хворих із СГ [6] є пізня діагностика цієї патології: середній вік залучення до реєстру становив в Україні в середньому –  $(44,9 \pm 0,8)$  року проти  $(46,7 \pm 0,06)$  року в Європі, причому контингент чоловіків як в українському реєстрі  $((43,4 \pm 1,3)$  року), так і в європейському  $((45,2 \pm 0,09)$  року) був дещо молодший, порівняно з жінками  $((45,5 \pm 1,0)$  року в українському реєстрі та  $(48,1 \pm 0,09)$  року в європейському), тобто діагноз СГ в Україні встановлювали дещо раніше.

У всіх вікових групах Українського реєстру хворих із СГ спостерігається переважання жіночої когорти майже у 2–3 рази, у Європейському реєстрі хворих із СГ спостерігається дещо менш різка різниця – 56 % жінок та 46 % чоловіків [8]. Така ж тенденція спостерігається і в дослі-

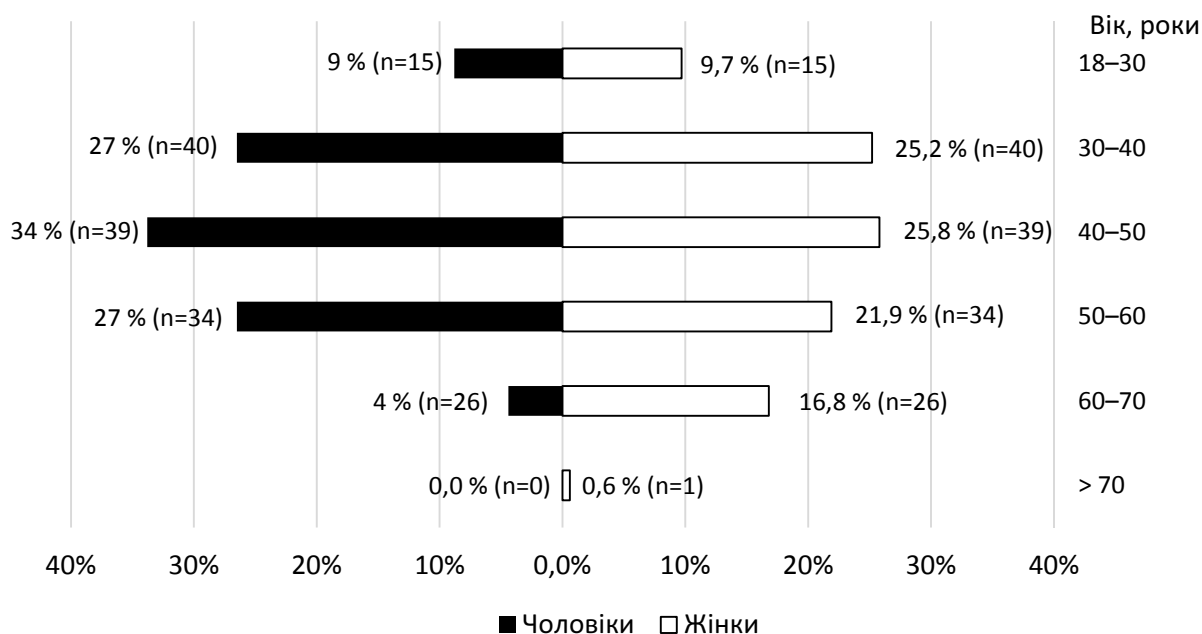


Рисунок. Розподіл чоловіків і жінок за віком на момент залучення до Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією (частка осіб відповідного віку певної статі від загальної кількості осіб цієї статі, n=223).

дженні М. Sharifi та співавторів [7], в якому було проаналізовано 780 пацієнтів із СГ: жінок було більше (58 % проти 42 %) і вони були статистично значуще старшими (середній вік ~57 років проти ~51).

При порівнянні з даними Європейського реєстру хворих із СГ привертає увагу більша когорта пацієнтів віком до 30 років у європейському реєстрі (чоловіків – 17,6 % проти 8,8 % та жінок – 16,8 % проти 9,7 % в українському реєстрі) [8]. В Українському реєстрі хворих із СГ серед чоловіків найбільш чисельною (33,8 %) була вікова група – 30–40 років, жінки двох вікових груп – 30–40 років (25,2 %) та 40–50 років (25,8 %) реєструвалися приблизно з однаковою частотою (рисунок). Більш пізня реєстрація СГ як в Україні, так і в Європі в жінок пояснюється тривалим безсимптомним клінічним перебігом захворювання в репродуктивному віці, коли ще збережений естрогеновий фон «захищає» від маніфестації серцево-судинних захворювань у жінок молодшого віку, проте «маскує» можливе накопичення факторів ризику, які згодом реалізуються повною мірою з настанням менопаузи.

Поряд із цим, незважаючи на меншу загальну кількість чоловіків в Українському реєстрі хворих із СГ, пацієнтів чоловічої статі загалом не тільки реєстрували раніше від жінок, а й залучали до аналізу з більш вірогідними ознаками за

бальною оцінкою згідно зі шкалою DLCN (табл. 1), тобто чоловіки мали вищий ступінь верифікації СГ.

Ця думка знаходить своє підтвердження в детальному розгляді клінічних виявів і даних індивідуального й сімейного анамнезу пацієнтів, залучених до Українського реєстру хворих із СГ.

Поряд із ранньою маніфестацією атеросклеротичного процесу у хворих із СГ, у чоловіків із СГ відзначається більша частота виявлення ІХС (54,4 % проти 52,3 % у жінок), раннього розвитку ІХС (50 % проти 46,5 %) та церебрального і периферичного атеросклерозу (63,2 % проти 54,8 % у жінок), виявлення ксантом (19,1 % проти 12,9 %), гіпертригліцеридемії (63,2 % проти 41,3 %,  $p < 0,05$ ), діагностування ЦД (20,5 % проти 14,2 %), куріння (29,4 % проти 9 % у жінок), що асоціювалося із тенденцією до превалювання інфаркту міокарда в анамнезі в чоловіків (7,4 % проти 7,1 %) та зумовлювало вищі показники бальної оцінки за шкалою DLCN (9,3 бала в чоловіків проти 7,8 бала в жінок,  $p < 0,05$ ) в цілому в реєстрі СГ. Серед жінок була вищою частка осіб з ожирінням (38,1 % проти 23,5 % у чоловіків) та артеріальною гіпертензією (69,7 % проти 66,2 %), що відповідає тенденціям популяційного дослідження, проведеного в Україні у 2009–2013 рр. [1], і стосується всього населення в цілому. Згідно з популяційним дослідженням, у чоловічій когорті реєструється більша

Таблиця 1

**Клініко-анамнестична характеристика пацієнтів, які увійшли до загального Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією**

Показник	Загальна група (n=223)	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=155)
Вік, роки	44,9±0,8	43,4±1,3	45,5±1,0
ІХС	52,9 %	54,4 %	52,3 %
Ранній розвиток ІХС / атеросклерозу коронарних артерій	47,5 %	50,0 %	46,5 %
Церебральний та периферичний атеросклероз	57,4 %	63,2 %	54,8%
Інфаркт міокарда	7,2 %	7,4 %	7,1 %
Ксантоми	14,8 %	19,1 %	12,9 %
ІХС у родичів	98,2 %	98,5 %	98,1 %
Ранній розвиток ІХС у родичів першої лінії	79,4 %	72,1 %	82,6 %
Гіперхолестеринемія у родичів	89,7 %	89,7 %	89,7 %
Бали за критеріями DLCN	8,3±0,3	9,3±0,7	7,8±0,4*
Артеріальна гіпертензія	68,6 %	66,2 %	69,7 %
ЦД	16,1 %	20,6 %	14,2 %
Гіпотиреоз	1,3 (n=3)	1,5 (n=1)	1,3 (n=2)
Куріння	15,2 %	29,4 %	9,0 %
Ожиріння (максимально I ступеня)	33,6 %	23,5 %	38,1 %
Гіпертригліцеридемія (> 1,7 ммоль/л)	48 %	63,2 %	41,3 %*

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

частота виявлення куріння (36,8 % проти 13,1 % у жінок), порушення толерантності до глюкози (38,9 % проти 19,1 % у жінок) та гіперурикемії (23,0 % проти 11,5 % у жінок), в той час як саме в жіночій популяції статистично значуще переважає частота виявлення артеріальної гіпертензії (52,8 % проти 37,6 % у чоловіків) та абдомінального ожиріння (77,3 % проти 62,3 % у чоловіків) [1], що підтверджується за результатами аналізу Українського реєстру хворих із СГ. Менша тяжкість клінічних виявів СГ у жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із СГ може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

За результатами аналізу у хворих із СГ реєструвалося майже 100-відсоткове обтяження сімейного анамнезу і не відзначалося суттєвих відмінностей у групах залежно від статі щодо серцево-судинних захворювань у родичів (98,5 % у чоловіків та 98,1 % у жінок) та гіперхолестеринемії у родичів (89,7 %).

При аналізі клініко-лабораторних характеристик (табл. 2) клінічні вияви знайшли своє відображення в чоловіків порівняно з жінками у вищих максимальних рівнях ЗХС ((9,6±0,3) проти (9,4±0,2) ммоль/л), ХСЛПНЩ ((7,5±0,3) проти (7,2±0,2) ммоль/л;  $p < 0,05$ ), тригліцеридів ((2,1±0,2) проти (1,8±0,16) ммоль/л;  $p < 0,05$ ) та глюкози ((5,8±0,2) проти (5,6±0,1) ммоль/л у жінок).

Отримані дані відповідають результатам інших опублікованих досліджень [3], за якими жінки рідше курили (13 % проти 70 %,  $p < 0,01$ ), проте мали вищу частоту виявлення артеріальної гіпертензії та гірший контроль артеріального тиску і гіперхолестеринемії, відмінністю ж українського реєстру є статистично значуще переважання частоти реєстрації надлишкової маси тіла та ожиріння I ступеня у жінок (38,1 % проти 23,5 % у чоловіків), хоча це суттєво не вплинуло на середні показники ІМТ у групах залежно від статі (табл. 2).

Аналогічна картина спостерігається і згідно з даними загального Європейського реєстру хво-

Таблиця 2

**Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів, які увійшли до загального Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією**

Показник	Загальна група (n=223)	Чоловіки (n=68)	Жінки (n=155)
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8±0,3	27,6±0,5	27,8±0,4
ОТ, см	86,80±0,85	89,8±1,3	85,5±1,1
САТ, мм рт. ст.	136,1±1,2	137,4±2,1	135,5±1,5
ДАТ, мм рт. ст.	84,8±0,8	86,2±1,4	84,1±1,0
Частота скорочень серця за 1 хв	73,40±0,64	72,6±1,2	73,7±0,8
Максимальний ЗХС, ммоль/л	9,5±0,2	9,6±0,3	9,4±0,2
Максимальний ХСЛПНЩ, ммоль/л	7,3±0,2	7,5±0,3	7,2±0,2*
ЗХС, ммоль/л	9,20±0,18	9,3±0,3	9,20±0,23
ХСЛПНЩ, ммоль/л	6,99±0,17	7,1±0,2	6,9±0,2
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,40±0,04	1,4±0,1	1,40±0,03
Тригліцериди, ммоль/л	2,0±0,1	2,1±0,2	1,8±0,2*
Глюкоза натще, ммоль/л	5,6±0,1	5,8±0,2	5,6±0,1
Товщина комплексу інтима – медія, мм	1,00±0,05	1,0±0,1	1,00±0,05
Тиреотропний гормон, МОд/мл	1,8±0,8	1,80±0,14	1,8±0,1

\* Різниця показників статистично значуща порівняно з такими в групі чоловіків (p<0,05).

рих із СГ: у жінок СГ діагностується в більш старшому віці ((46,0±16,8) року), ніж у чоловіків ((43,5±15,4) року). У чоловіків частіше реєструвалося куріння (28,4 проти 20,4 %), ІХС (21,5 проти 12,4 %), передчасна ІХС (14,6 проти 7,0 %), а також гостре порушення мозкового кровообігу (2,0 проти 1,9 %), периферичний атеросклероз (6,5 проти 5,7 %), а серед жінок переважала тільки артеріальна гіпертензія (19,1 проти 17,2 %, p<0,001), згідно з доповіддю А. J. Vallejo-Vaz на конгресі EAS, 2020.

Таким чином, слід зазначити, що в цілому в Україні СГ реєструється запізно, критично малий відсоток реєстрації цієї патології в дітей, проте відповідно до поширеності факторів ризику в міській популяції України за результатами дослідження 2009–2013 рр. та порівняно з Європейським реєстром хворих із СГ, у загальному Українському національному реєстрі хворих із СГ зберігаються основні популяційні риси відмінностей залежно від статі, тобто розподіл факторів серцево-судинного ризику в загальній групі пацієнтів із СГ суттєво не відрізняється від їх поширеності в загальній популяції України та Європи [1, 7].

## ВИСНОВКИ

1. З 2017 р. в Україні вперше започатковано створення реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією. У грудні 2019 р. найтяжчу форму – гомозиготну сімейну гіперхолестеринемію – уперше внесено до списку орфанних захворювань за наказом МОЗ України.

2. Згідно з аналізом даних Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією, цю патологію діагностують в Україні досить пізно (у чоловіків – у віці (43,4±1,3) року, у жінок – (45,5±1,0) року) і в недостатньому обсязі.

3. Встановлено, що згідно із загальним аналізом Українського реєстру хворих із сімейною гіперхолестеринемією у цих пацієнтів на тлі більш ранньої маніфестації атеросклеротичного ураження зберігаються статеві відмінності профілю факторів серцево-судинного ризику, які характерні для всієї популяції дорослого населення України: у чоловіків порівняно з жінками переважає частота виявлення ішемічної хвороби серця (54,4 проти 52,3 %) та периферичного атеросклерозу (63,2 проти 54,8 %), ксантоматозу (19,1 проти 12,9 %) та вищі показники балів за

DLCN проти переважання частоти виявлення ожиріння (38,1 проти 23,5 %) та артеріальної гіпертензії (69,7 проти 66,2 %) у жінок із сімейною гіперхолестеринемією на тлі статистично значуще нижчих показників DLCN. Менша тяжкість клінічних виявів сімейної гіперхолестеринемії в жінок згідно із загальним Українським реєстром хворих із сімейною гіперхолестеринемією може бути обумовлена переважанням гетерозиготних форм у реєстрі та залученням до реєстру жінок у репродуктивному віці на тлі збереженої антиатерогенної дії естрогенів.

*Конфлікту інтересів немає.*

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

## Література

1. Митченко Е.И., 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. Матеріали XIV Національного конгресу кардіологів України.– С. 76–83.
2. Мітченко О.І., Романов В.Ю., Чулаєвська Н.М., Тимохова К.О. Сімейна гіперхолестеринемія: етіопатогенез, діагностика, лікування та стан проблеми в Україні // Укр. кардіол. журн.– 2019. – № 4.– С. 23–31. doi: 10.31928/1608-635X-2019.4.2331.
3. Doi T., Kataoka Y., Asami Y. et al. Sex-related differences in clinical characteristics, low-density lipoprotein cholesterol control and cardiovascular outcomes in familial hypercholesterolemia // Eur. Heart J.– 2017.– Vol. 38 (Suppl. 1).– P. 631. doi: 10.1093/eurheartj/ehx501.P631.
4. 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.
5. Nordestgaard B.G., Chapman M.J., Humphries S.E. et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: Consensus Statement of the European Atherosclerosis Society // Eur. Heart J.– 2013.– Vol. 34 (Issue 45).– P. 3478–3490. doi: 10.1093/eurheartj/ehz273.
6. Beheshti S.O., Madsen C.M., Varbo A. et al. Worldwide Prevalence of Familial Hypercholesterolemia. Meta-Analyses of 11 Million Subjects // J. Amer. Coll. Cardiolol.– 2020.– Vol. 75 (20).– P. 2553–2566.
7. Sharifi M., Syngal N., Jain A. et al. Gender Differences In Characteristics Of The Patients With Familial Hypercholesterolemia. Atherosclerosis. 287. 10.1016 // j.atherosclerosis.2019.06.660. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.06.660
8. Vallejo-Vaz A.J., Dharmayat K., Stevens C. et al. Characteristics of adults with heterozygous familial hypercholesterolemia stratified by gender: Preliminary analysis from the EAS FHSC Global Registry on over 36,000 cases of familial hypercholesterolemia. Abstract 1356 // Atherosclerosis.– 2020.– Vol. 315.– E13. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.052

## Общий анализ клинико-лабораторных характеристик пациентов, включенных в Украинский реестр больных с семейной гиперхолестеринемией

Е.И. Митченко<sup>1</sup>, В.Ю. Романов<sup>1</sup>, И.П. Вакалюк<sup>2</sup>, А.С. Исаева<sup>3</sup>, Л.В. Руденко<sup>4</sup>, Н.Н. Чулаевская<sup>1</sup>, К.А. Тимохова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ивано-Франковский национальный медицинский университет

<sup>3</sup> ГУ «Национальный институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

<sup>4</sup> КНП «Киевская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

**Цель работы** – дать общую клинико-лабораторную характеристику пациентов, включенных в Украинский реестр больных с семейной гиперхолестеринемией (СГ) с учетом пола.

**Материалы и методы.** В Украинский реестр больных с СГ включено 231 больного с СГ, из них 8 детей (до 18 лет) и 223 взрослых (68 мужчин (30,5 %), средний возраст – (43,4±1,3) года и 155 женщин (69,5 %) – (45,5±1,0) года) с СГ согласно критериям Dutch Lipid Clinic Network (DLCN). Проводились общеклинические, лабораторные, инструментальные обследования и генетическое тестирование.

**Результаты и обсуждение.** В общем реестре у больных с СГ на фоне ранней манифестации атеросклероза у мужчин отмечена большая частота выявления ишемической болезни сердца (ИБС), раннего развития ИБС, церебрального и периферического атеросклероза, выявления ксантом, гипертриглицеридемии, сахарного диабета, курения и превалирование ИМ в анамнезе, что обусловило высокие показатели балльной оценки по шкале DLCN

(9,3 балла у мужчин по сравнению с 7,8 балла у женщин,  $p < 0,05$ ). У больных с СГ женского пола зарегистрирована большая частота выявления ожирения и артериальной гипертензии, что соответствует основным данным популяционного исследования, проведенного в Украине в 2009–2013 гг.

**Выводы.** С 2017 г. в Украине впервые начато создание реестра больных с СГ. В декабре 2019 г. наиболее тяжелую форму – гомозиготную СГ – впервые внесено в список орфанных заболеваний приказом МОЗ Украины. Согласно анализу данных Украинского реестра больных с СГ, эта патология диагностируется в Украине достаточно поздно и в недостаточном объеме. У больных с СГ на фоне более ранней манифестации атеросклеротического поражения сохраняются различия в зависимости от пола профиля факторов сердечно-сосудистого риска, характерные для всей популяции взрослого населения Украины. Меньшая тяжесть клинических проявлений СГ у женщин, согласно общему Украинскому реестру больных с СГ, может быть обусловлена преобладанием гетерозиготных форм в реестре и включением в реестр женщин в репродуктивном возрасте на фоне сохранившегося антиатерогенного действия эстрогенов.

**Ключевые слова:** семейная гиперхолестеринемия, пол, ишемическая болезнь сердца, раннее развитие ишемической болезни сердца, сахарный диабет, артериальная гипертензия, гипертриглицеридемия.

### **General analysis of clinical and laboratory characteristics of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry**

O.I. Mitchenko<sup>1</sup>, V.Yu. Romanov<sup>1</sup>, I.P. Vakaluk<sup>2</sup>, A.S. Isaieva<sup>3</sup>, L.V. Rudenko<sup>4</sup>, N.M. Chulaievskia<sup>1</sup>, K.O. Timokhova<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

<sup>3</sup> L.T. Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

<sup>4</sup> Kyiv City Clinical Ambulance Hospital, Kyiv, Ukraine

**The aim** – to evaluate clinical and laboratory characteristics of patients of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry taking into account gender differences.

**Materials and methods.** 231 patients with familial hypercholesterolemia were included to the Ukrainian Familial Hypercholesterolemia Registry: 8 children (under 18 years of age) and 223 adult patients (68 men (30.5 %), mean age  $43.4 \pm 1.3$  and 155 women) (69.5 % –  $45.5 \pm 1.0$  years) with familial hypercholesterolemia verified according to the DLCN criteria. General clinical, laboratory, instrumental examinations and genetic testing were performed.

**Results and discussion.** In the general registry among the patients with familial hypercholesterolemia in the setting of early manifestation of atherosclerosis the male patients with familial hypercholesterolemia were more likely to have coronary artery disease, premature coronary artery disease, cerebral and peripheral atherosclerosis, xanthoma, hypertriglyceridemia, diabetes mellitus, smoking and a history of MI, which caused a higher DLCN score (9.3 points in men against 7.8 points in women,  $p < 0.05$ ). Female patients with familial hypercholesterolemia had a higher percentage of obesity and hypertension, which corresponds to the main gender trends of the Ukrainian population study.

**Conclusions.** Since 2017, for the first time in Ukraine, the register of patients with familial hypercholesterolemia has been initiated. In December 2019 the most severe form – homozygous familial hypercholesterolemia – was first included in the list of orphan diseases by the Order of the Ministry of Health of Ukraine. According to the analysis of the data of the Ukrainian familial hypercholesterolemia registry, this pathology is diagnosed rather late and insufficiently in Ukraine. In patients with familial hypercholesterolemia, against the background of an earlier manifestation of atherosclerotic lesions, gender features of the cardiovascular risk factors profile, which are characteristic of the entire adult population of Ukraine, are preserved. The lower severity of familial hypercholesterolemia clinical manifestations in women according to the general Ukrainian familial hypercholesterolemia registry may be due to the predominance of heterozygous forms in the registry and inclusion of women of reproductive age against the background of preserved antiatherogenic effects of estrogen to the registry.

**Key words:** familial hypercholesterolemia, gender features, coronary artery disease, premature coronary artery disease, diabetes mellitus, hypertension, hypertriglyceridemia.

## Роль фракційного резерву кровоплину при визначенні тактики реваскуляризації в пацієнтів з ішемічною хворобою серця

М.В. Стан<sup>1, 2</sup>, А.В. Хохлов<sup>1, 2</sup>, О.Й. Жарінов<sup>2</sup>, О.В. Зеленчук<sup>1, 2</sup>,  
Б.М. Тодуров<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> ДУ «Інститут серця МОЗ України», Київ

<sup>2</sup> Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ

Ендоваскулярні реваскуляризаційні втручання застосовуються вже понад 20 років, і на сьогодні вони стали золотим стандартом при низці коронарних уражень. У оглядовій статті наведена велика кількість досліджень і доказів, що підтверджують ефективність вимірювання фізіологічних параметрів коронарного кровоплину (фракційного резерву кровоплину) для лікування хронічної ішемічної хвороби серця та можливості їх застосування при гострому коронарному синдромі. Крім того, наведені докази ефективності методу миттєвого безхвильового відношення, який використовується без застосування вазодилаторів, нівелюючи таким чином їх побічну дію. Незважаючи на високу інформативність і достовірність методики фракційного резерву кровоплину, її застосування є недостатнім у клініках України та світу в цілому. Цю методику застосовують для встановлення гемодинамічно значущих змін у кровопостачанні міокарда при так званих «проміжних стенозах» коронарного русла. Визначення фракційного резерву кровоплину є доволі простим та доступним методом діагностики, а отже, і правильного лікування ішемічної хвороби серця. Впровадження фракційного резерву кровоплину в рутинну практику дозволить змінити не тільки кількісний аспект кардіохірургічних та ендоваскулярних втручань, а й поліпшить якість життя пацієнтів і зменшить економічні витрати на лікування ішемічної хвороби серця.

**Ключові слова:** фракційний резерв коронарного кровоплину, стентування коронарних артерій, реваскуляризація, ішемічна хвороба серця.

У світлі новітніх технологій неможливо уявити розвиток медицини і, зокрема, кардіохірургії без використання малоінвазивних методів лікування. При серцево-судинних захворюваннях найпоширенішим серед методів є стентування коронарних артерій. Кількість перкутанних коронарних втручань (ПКВ), що виконуються в Україні, швидко збільшується. У 2014 р. вона в середньому становила 100 втручань на 1 млн населення, у 2016 р. – 204 втручання, у 2018 р. – 286 втручань на 1 млн населення. Кількість маніпуляцій у Київській області та

м. Київ у 2018 р. дорівнювала 406. Для порівняння, у країнах Європи в середньому здійснюють 2478 (1690–2633) ПКВ на 1 млн населення, понад 3000 – у Швейцарії, Польщі та Німеччині [1, 5].

Безумовно, хірургічна або ендоваскулярна реваскуляризація коронарних артерій посідає в сучасній клініці ключове місце серед методів лікування гострих і хронічних форм ішемічної хвороби серця (ІХС). Відновлення прохідності коронарних артерій суттєво поліпшило прогноз виживання пацієнтів з гострими коронарними синдромами. Водночас при стабільній ІХС реваскуляризація

Стан Микола Васильович, лікар-хірург серцево-судинний, аспірант кафедри кардіохірургії, рентгенендоваскулярних та екстракорпоральних технологій  
02660, м. Київ, вул. Братиславська, 5а  
E-mail: [stankolja1989@gmail.com](mailto:stankolja1989@gmail.com)

Стаття надійшла до редакції 26 травня 2021 р.

сприятливо вплинула на перебіг і якість життя пацієнтів зі стенозуювальними ураженнями коронарних артерій [16]. Утім подібні зміни просвіту судин можуть мати різне гемодинамічне значення. Його оцінювання може своєю чергою впливати на обсяг реваскуляризаційних втручань у пацієнтів із множинними ураженнями коронарних артерій [3]. З огляду на це, особливу увагу привертає новітній метод визначення різниці тисків у місці стенозу – показника фракційного резерву кровоплину (ФРК).

### Патофізіологічна суть дослідження фракційного резерву кровоплину

Потреба у відновленні прохідності коронарних артерій є безперечною при поєднанні відповідних клінічних симптомів із критичними ураженнями коронарних артерій. Утім існує категорія сумнівних «проміжних» стенозів, коли є невідповідність ступеня вираження та клінічних виявів стенозів, і потреба в реваскуляризації може залежати від додаткових критеріїв. У таких випадках метод ФРК дає змогу визначити функціональну значущість стенозу та оцінити надалі ефективність стентування.

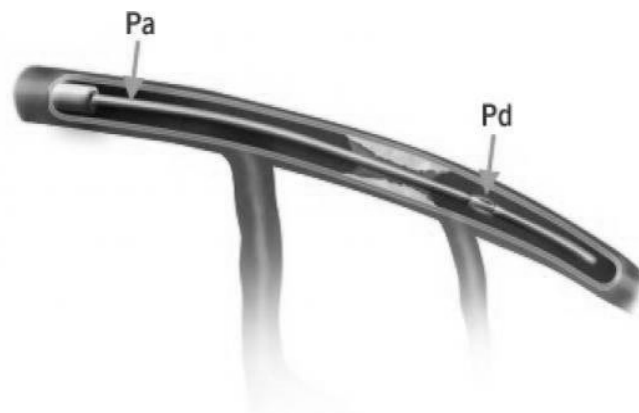
ФРК визначається як відношення середнього тиску в артерії дистальніше від місця стенозу до середнього тиску в аорті (рис. 1). Вимірюється за допомогою спеціального провідника з датчиком, на тлі максимальної гіперемії, яку індуковано шляхом парентерального введення вазодилататора (аденозину, папаверину). По суті, ФРК відображує фізіологічний ефект ураження, описуючи падіння перфузійного тиску через стеноз та нада-

ючи інформацію про гемодинамічну значущість ураження.

Для розуміння суті ФРК важливо зважати на деякі фізіологічні особливості коронарного кровоплину – системи судин малого розміру, що безперерійно функціонує, кожна з яких робить унікальний внесок у забезпечення метаболічних потреб міокарда [9, 10]. Від проксимальних епікардіальних коронарних артерій (діаметр > 400 мкм) до малих артерій (100–400 мкм), артеріол (< 100 мкм) та капілярів (< 10 мкм) існує певна неоднорідність механізмів контролю опору судин (рис. 2) [9, 10]. Найбільш проксимальні судини (епікардіальні артерії) роблять незначний внесок у опір потоку (за відсутності значного стенозу) [11]. Малі артерії (проксимальна та дистальна преартеріоли) основним чином відповідають за внутрішньосудинний тиск, артеріоли – за транспорт метаболітів. У поєднанні ці преартеріоли та інтрамуральні дистальні артеріоли забезпечують основну частку опору в кровоплині міокарда і підтримують постійний коронарний кровоплин у широкому діапазоні коронарного перфузійного тиску через динамічні зміни діаметра. Діаметр капілярів фіксований, і вони в основному виконують важливу функцію обміну поживних речовин [10].

### Клінічне оцінювання рівнів фракційного резерву кровоплину для визначення потреби в реваскуляризації

Реваскуляризація, яку здійснено з урахуванням даних ФРК, у пацієнтів з ІХС і стенозами



$$\text{ФРК} = \frac{\text{Дистальний коронарний тиск (Pd)}}{\text{Проксимальний коронарний тиск (Pa)}}$$

Рис. 1. Патофізіологічна суть дослідження фракційного резерву кровоплину.



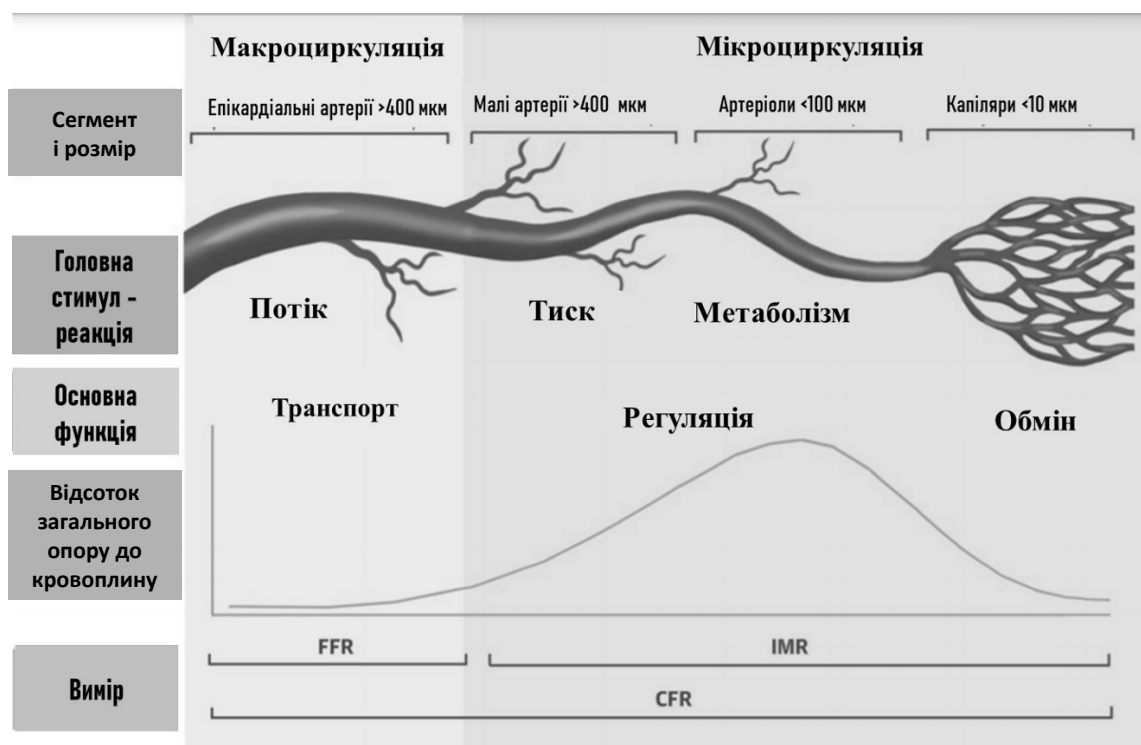


Рис. 2. Анатомія та фізіологія коронарного кровообігу. FFR – фракційний резерв кровоплину; IMR – індекс мікроциркуляторної стійкості; CFR – запас коронарного кровоплину.

> 50 % забезпечує кращі результати порівняно з ревазуляризацією на основі візуального аналізу тяжкості стенозу під час ангіографії. Цей висновок зроблено у трьох великих рандомізованих дослідженнях з тривалим проспективним спостереженням: DEFER (Дослідження відтермінування перкутанного коронарного втручання при неішемічних стенозах), FAME і FAME-2 (Дослідження ФРК проти ангіографії для оцінювання багатосудинних уражень).

У дослідження DEFER [24] залучили пацієнтів зі стенозами *de novo* середньої ангіографічної тяжкості. Якщо ФРК становив  $\leq 0,75$ , здійснювали ПКВ. Пацієнтів з ФРК  $> 0,75$  рандомізували в групи застосування ПКВ (група ПКВ,  $n=91$ ) або консервативної терапії (група порівняння,  $n=90$ ). Не було різниці між порівнюваними групами щодо первинної кінцевої точки виживання без великих несприятливих серцевих подій (major adverse cardiac outcome, MACE) через 1 і 5 років (73 % проти 80 % через 5 років відповідно в групі ПКВ та групі порівняння;  $p=0,052$ ). Сумарна частота серцевої смерті та гострого інфаркту міокарда в групі ПКВ становила 7,9 %, а у групі порівняння – 2,2 % ( $p=0,021$ ). Отже, стеноз середньої ангіографічної тяжкості зі значенням ФРК  $> 0,75$  можна лікувати консервативно. Ризик виникнення інфаркту міокарда або серцевої смерті становив менше ніж

1,5 % на рік у пацієнтів, які лікувалися консервативно. Навіть спостереження через 15 років [15] (у 92 % пацієнтів) продемонстрували, що не зафіксовано збільшення частоти випадків у пацієнтів з відтермінованим ПКВ. Насправді група консервативної терапії мала переваги щодо частоти інфаркту міокарда (2 % проти 10 %). Водночас між групами не спостерігали суттєвих відмінностей щодо смертності та кількості ревазуляризацій.

У дослідженні FAME [16] було рандомізовано 1005 пацієнтів з дво- або трисудинними ураженнями в групі традиційної ангіографії ( $n=496$ ) та ФРК-контролю ( $n=509$ ). У групі з ангіографічним контролем усі стенози  $\geq 50$  % були ревазуляризовані, тоді як у групі, керованій ФРК, ПКВ проводили лише тоді, коли ФРК становив  $\leq 0,80$ . Середня кількість встановлених стентів дорівнювала  $2,7 \pm 1,2$  на пацієнта в групі традиційної ангіографії, а первинна кінцева точка (сума випадків смерті, інфаркту міокарда та ревазуляризації) була зареєстрована у 18,3 % пацієнтів через 1 рік. Пацієнтам, рандомізованим у групу ФРК, імплантували в середньому  $1,9 \pm 1,3$  стента на одного пацієнта, а первинна кінцева точка спостерігалася лише у 13,2 % осіб ( $p=0,002$ ). Смертність несуттєво відрізнялася між групами. Сумарна частота випадків смерті та інфаркту міокарда була значно нижчою у групі ФРК через 2 роки спостережен-

ня (8,4 проти 12,9 %;  $p=0,002$ ). П'ятирічні дані підтвердили довгострокову безпечність стратегії ПКВ, керованої ФРК, у пацієнтів з багатосудинною хворобою.

Хоча дослідження DEFER і FAME уточнювали, що реваскуляризація може бути безпечно відкладена, якщо ФРК вказує на відсутність гемодинамічної значущості стенозу, у FAME-2 [7] визначали, чи отримують пацієнти користь від реваскуляризації при зниженому ( $\leq 0,80$ ) ФРК. У дослідження FAME-2 було залучено стабільних пацієнтів із ураженням однієї, двох або трьох судин. Оцінювання всіх уражень зі зменшення просвіту судин  $> 50$  % передбачало дослідження ФРК. Кінцева точка (поєднання смерті, інфаркту міокарда та термінової реваскуляризації) у пацієнтів із ФРК  $\leq 0,80$  траплялася значно рідше у групі ПКВ порівняно з групою, яка отримувала оптимальну медикаментозну терапію (4,3 проти 12,7 %; коефіцієнт ризику з ПКВ 0,32;  $p<0,001$ ). Різниця головним чином була обумовлена кінцевою точкою «термінової реваскуляризації» (1,6 проти 11,1 %; коефіцієнт ризику з ПКВ 0,13;  $p<0,001$ ). Дворічні дані подальшого спостереження показали, що ПКВ під контролем ФРК має переваги порівняно з медикаментозною терапією.

Отже, дослідження DEFER та FAME продемонстрували, що в пацієнтів зі стабільною ІХС консервативне лікування стенозів, які можуть бути ангіографічно важкими, але гемодинамічно не значущими, є безпечним. У дослідженні DEFER використовували поріг 0,75 для визначення гемодинамічної значущості ФРК, але в основному він охоплював пацієнтів з односудинним ураженням, а для реваскуляризації використовували металеві стенти (тому позитивні ефекти реваскуляризації були менш очікуваними, ніж із сучасними стентами). Пацієнти, рандомізовані в дослідженні FAME, мали багатосудинне ураження, ПКВ проводили з використанням елютинг-стентів, і порогове значення, яке застосовувалося для прийняття рішення про ПКВ, становило 0,80. Своєю чергою, випробування FAME-2 продемонструвало, що пацієнти з патологічними показниками ПКВ ( $\leq 0,80$ ) отримують користь від реваскуляризації елютинг-стентами.

У дослідженні FUTURE порівнювали групу пацієнтів з реваскуляризацією, керованою ФРК, та групу реваскуляризації, керованої ангіографією, у пацієнтів з ураженням двох і більше коронарних артерій ( $\geq 50$  %) [17]. Усього було залучено 864 пацієнтів, і всім проводили розрахунок за шкалою SYNTAX (середнє значення становило 18,5). Первинна кінцева точка – смерть від усіх причин, інфаркт міокарда або інсульт – виникла у 14,4 % групи ФРК порівняно з 14,6 % групи ангіо-

графії ( $p=0,94$ ). Побічні ефекти частіше розвивалися в групі ФРК, коли показник SYNTAX становив  $\geq 32$ . Серед пацієнтів із багатосудинною ІХС реваскуляризація, керована ФРК, забезпечила подібні результати порівняно з реваскуляризацією, керованою ангіографією. На жаль, це дослідження було припинено достроково через незрозуміле збільшення смертності у групі ФРК, яке втім могло бути обумовлено випадковими факторами.

Безпечність використання ФРК-стратегії оцінювали також у великих метааналізах. Один із них охопив 49 517 пацієнтів і виявив значно нижчу частоту проведення реваскуляризації (14,8 проти 20,4 %), а також зменшення кількості випадків МАСЕ (22,5 проти 34,8 %), інфаркту міокарда (4,2 проти 8,1 %) та смерті (7,6 проти 15,3 %) при реваскуляризації, керованій ФРК, проти ангіографічно керованої реваскуляризації [23]. Другий метааналіз показав, що прийняття рішень, яке керується ФРК, зменшило кількість реваскуляризації на 50 % і випадків МАСЕ на 20 % протягом 16 міс [10]. При інтерпретації ФРК діапазон між 0,75 і 0,80 часто називають «сірою зоною». Дані великого проспективного дослідження за участю 1459 пацієнтів показали, що класифікація уражень зі значеннями ФРК від 0,75 до 0,80 як гемодинамічно значущих є виправданою, оскільки навіть у цьому діапазоні частота несприятливих подій після реваскуляризації при використанні сучасних методів була нижчою, ніж при застосуванні тільки оптимальної медикаментозної терапії [3].

Загалом результати здійснених досліджень свідчать на користь застосування методу ФРК при сумнівних результатах ангіографічного дослідження коронарних артерій. Граничним показником для прийняття рішення на користь реваскуляризаційних методів лікування є значення ФРК  $\leq 0,80$ .

## Миттєве безхвильове співвідношення

Потреба у використанні судинорозширювальних речовин для індукції гіперемії може сприйматися як обмежувальний фактор для вимірювання ФРК і може перешкоджати запровадженню цього методу в рутинну клінічну практику. У літературі описано два альтернативні методи вимірювання тиску, які не засновані на гіперемії [12]. По-перше, пропонують оцінювати відношення  $Pd/Pa$  ( $Pd$  – дистальний коронарний тиск;  $Pa$  – проксимальний коронарний тиск) без гіперемії. По-друге, було запропоновано показник миттєвого безхвильового відношення (instantaneous wave-free ratio, iFR). Його розраховують як відношення  $Pd/Pa$  не протягом усього серцевого циклу, а під час певної фази в діастолу, коли опір

у мікросудинному апараті найнижчий. Усі часто використовувані системи ФРК дозволяють реєструвати значення  $Pd/Pa$  у спокої протягом усього серцевого циклу. Не було статистично значущих відмінностей між двома методами вимірювання у спокої, і в обох випадках, з цими порогоми, приблизно 80 % уражень було класифіковано правильно порівняно з ФРК.

Два останніх великих багатоцентрових випробування рандомізовано оцінювали використання  $iFR$  проти ФРК для прийняття клінічних рішень. У дослідженні SWEDENEART було рандомізовано 2037 пацієнтів з показанням до інвазивної оцінки гемодинамічної значущості коронарного ураження для використання або  $iFR$  (поріг 0,89), або ФРК (поріг 0,80) для прийняття рішень [9]. Середнє значення  $iFR$  становило 0,91 а середній показник ФРК становив 0,82. У групі  $iFR$  у 53,5 % пацієнтів виконували реваскуляризацію порівняно з 56,5 % у групі ФРК ( $p=0,11$ ). Частота первинної кінцевої точки (сума випадків смерті від будь-якої причини, інфаркту міокарда або позапланової реваскуляризації протягом 12 міс спостереження) суттєво не відрізнялася між групами (6,7 % проти 6,1 %;  $p=0,53$ ). Використовуючи ті самі порогові значення для прийняття рішень, інше дослідження рандомізувало 2492 пацієнтів для прийняття рішень на основі  $iFR$  або ФРК [4]. Знову ж таки, різниці щодо первинної кінцевої точки не спостерігалося наприкінці 12-місячного періоду спостереження (6,8 % проти 7,0 %), але у групі  $iFR$  було проведено значно менше базових реваскуляризацій (47,5 %) порівняно з групою ФРК (53,4 %;  $p=0,003$ ).

У проспективному міжнародному багатоцентровому дослідженні ADVISE II, метою якого була перевірка точності показників  $iFR$  та ФРК, заздалегідь визначений гібридний підхід  $iFR$ –ФРК належним чином діагностував 94,2 % стенозів та усував необхідність введення судинорозширювального препарату в 69,1 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 65,5–72,6 %) стенозів [20]. У клінічному дослідженні CLARIFY показники  $iFR$  і ФРК статистично значуще корелювали з тяжкістю коронарного стенозу. Подальше введення аденозину не змінювало значення ФРК і відповідно значущості цього ураження, вказуючи на те, що  $iFR$  можна використовувати як альтернативу ФРК без аденозину [19].

Таким чином, на думку авторів, вазодилатації можна уникнути у випадку значень  $Pd/Pa$  або близько 1,0, або  $\leq 0,80$ . Використання параметрів, що не залежать від розширення судин, з адаптованими порогоми для прийняття рішень може бути виправданою альтернативою, якщо існує потреба уникати аденозину.

## **Оцінювання фракційного резерву кровоплину при гострому коронарному синдромі**

Важливим і до кінця не з'ясованим аспектом залишається оцінювання доцільності виконання ФРК у пацієнтів з гострим коронарним синдромом. Цілком зрозуміло, що визначати ФРК для інфарктзалежної гілки немає сенсу. При цьому заслуговує на увагу оцінювання ураження неінфарктзалежних артерій з можливим подальшим проведенням повної реваскуляризації у випадку їх гемодинамічної значущості, підтвердженої ФРК.

Нещодавні рандомізовані дослідження підтверджують користь реваскуляризації неінфарктзалежної артерії на підставі визначення ФРК. Дослідження DANAMI-3-PRIMULTI показало, що проведення повної реваскуляризації з використанням ФРК дозволило значно зменшити потребу в реваскуляризаціях протягом року, порівняно з пацієнтами, яким провели лише реваскуляризацію інфарктзалежної артерії [8]. У дослідженні COMPARE-ACUTE спробували з'ясувати, чи поліпшують одночасні ФРК-керовані інтервенції на неінфарктзалежних судинах результати лікування пацієнтів з інфарктом міокарда з елевацією сегмента ST та багатосудинним ураженням [21]. Реваскуляризація, керована ФРК, під час первинного ПҚВ сприяла зниженню сумарної кількості серцево-судинних подій протягом року, в основному за рахунок зменшення подальших реваскуляризацій. Дослідники також виявили, що приблизно половина уражень у неінфарктзалежних артеріях, які виглядали значними при ангіографії, мали значення ФРК більше 0,80 і тому не були гемодинамічно значущими. Дослідження FLOWER-MI не показало, що повна реваскуляризація, керована FFR, перевершує повну реваскуляризацію, керовану ангіографією [17].

Отже, рутинне використання ФРК-стратегії, спрямованої на повну реваскуляризацію під час гострого коронарного синдрому, в більшості випадків дозволяє визначити «проміжні» анатомічні ураження, які поєднуються з вираженими гемодинамічними порушеннями або, навпаки, не потребують реваскуляризації.

## **Фракційний резерв кровоплину при ураженні основного стовбура лівої коронарної артерії**

У пацієнтів з проміжним (50–70 %) стенозом основного стовбура лівої коронарної артерії ангіографія часто недооцінює функціональне значення стенозу, і в таких випадках для оцінювання необхідності реваскуляризації може бути потрібна додаткова інформація. Сприятливий результат

стратегії, що керується ФРК, передбачає, що ФРК слід оцінювати в таких пацієнтів, перш ніж приймати рішення про необхідність реваскуляризації. В одному з клінічних досліджень у 213 пацієнтів з проміжним стенозом основного стовбура лівої коронарної артерії був виконаний поділ на дві групи – при ФРК  $\geq 0,80$  (нехірургічна група;  $n=138$ ); при ФРК  $< 0,80$  (хірургічна група  $n=75$ ). Оцінка 2-річного виживання становила 89,8 % у нехірургічній групі та 85,4 % у хірургічній групі ( $p=0,48$ ). Оцінка виживання протягом 5 років без подій становила 74,2 та 82,8 % у нехірургічних та хірургічних групах відповідно ( $p=0,50$ ). Діаметр стенозу у відсотках при кількісній коронарній ангіографії суттєво корелював із ФРК ( $r=-0,38$ ;  $p<0,001$ ) [13].

Чинні рекомендації при виборі тактики лікування стенозу основного стовбура радять керуватися методикою внутрішньосудинного ультразвукового дослідження (клас рекомендацій Іа, рівень доказів В) [14].

У щойно опублікованому ретроспективному, багатоцентровому, популяційному дослідженні дорослих зі стенозуювальними ураженнями коронарних артерій, в яких оцінювали ФРК з 1 квітня 2013 р. до 31 березня 2019 р., визначали дотримання порогових показників ФРК на основі фактичних даних для ПКВ та його асоціацію з клінічними результатами [22].

Були створені дві окремі когорти на основі значення ФРК ( $< 0,80$  як ішемічний та  $\geq 0,80$  як неішемічний). Первинною кінцевою точкою були МАСЕ (смерть, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія або термінова коронарна реваскуляризація). У підсумку було проаналізовано дані, отримані у 9106 пацієнтів. Серед 2693 пацієнтів з ішемічним ФРК у 75,3 % провели ПКВ, а 24,7 % отримували лише медикаментозну терапію. У пацієнтів з ФРК  $< 0,80$  – ПКВ асоціювався зі значно нижчим рівнем та ризиком МАСЕ через 5 років порівняно з відсутністю ПКВ (31,5 проти 39,1 %; коефіцієнт ризику 0,77 [95 % ДІ 0,63–0,94]). Із 6413 пацієнтів з ФРК  $\geq 0,80$  у 12,6 % проводили ПКВ, а 87,4 % отримували лише оптимальну медикаментозну терапію. ПКВ асоціювалося зі значно вищим показником та небезпекою виникнення МАСЕ протягом 5 років порівняно з відсутністю ПКВ (33,3 % проти 24,4 %; коефіцієнт небезпеки 1,37 [95 % ДІ 1,14–1,65]) у цій когорті.

Виконання дослідження ФРК для визначення доцільності стентування при односудинному ураженні дозволило суттєво зменшити кількість МАСЕ завдяки відокремленню «ішемічних» і «неішемічних» уражень. Таким чином, проаналізував-

ши вище наведені дані, можна зробити висновки, що рутинне застосування методики ФРК приведе до зниження кількості ускладнень як у групі реваскуляризації, так і при застосуванні оптимальної медикаментозної терапії.

## Обмеження дослідження фракційного резерву кровоплину

Дослідження ФРК має певні обмеження, що обумовлено можливим впливом фонового лікування. З огляду на це, в чинних настановах окремо вказується на такі принципи підготовки до дослідження, зокрема, щодо прийому ліків та їжі.

- **Бета-адреноблокатори.** Не впливають на результати вимірювання ФРК, тому їх застосування не потрібно переривати [2].

- **Кофеїн.** Хоча кофеїн і аденозин мають антагоністичну дію на рецептори A2a, що може вплинути на результати ФРК при аденозиновій гіперемії, більшість клінічних досліджень, включаючи внутрішньовенний кофеїн (4 мг/кг, що відповідає 3–4 чашкам кави), не змогли продемонструвати будь-який суттєвий ефект. Отже, загальний вплив кофеїну виявляється мінімальним, особливо при споживанні в невеликих кількостях і більш як за 1 годину до вимірювання ФРК. У разі сумнівів можуть бути використані альтернативні аденозину препарати (наприклад, папаверин) [2].

- **Теофілін.** Його застосування слід перервати щонайменше за 12 год до вимірювання ФРК [2].

## Висновки

У сучасних рандомізованих дослідженнях виконання реваскуляризації в пацієнтів із гемодинамічно значущими стенозами за даними фракційного резерву кровоплину супроводжувалося меншою кількістю ускладнень, повторних госпіталізацій та летальних випадків порівняно з групою значущих стенозів за даними ангіографії. Застосування фракційного резерву кровоплину в пацієнтів із багатосудинними ураженнями дає змогу зменшити кількість запланованих стентів, призначених для повної реваскуляризації міокарда, а в низці випадків змінити тактику реваскуляризації із запланованого аортокоронарного шунтування на користь стентування коронарних артерій, що своєю чергою дозволяє зменшити тривалість госпіталізації.

Існує значна потреба в узагальненні наявного досвіду щодо використання методики фракційного резерву кровоплину для її впровадження в рутинну клінічну практику.

*Конфлікту інтересів немає.*

*Участь авторів: концепція та проєкт дослідження, аналіз результатів – Б.Т., О.Ж., М.С.; збір матеріалу – М.С., А.Х., О.Ж., О.З.; статистичне опрацювання даних – М.С.; написання статті – М.С., О.Ж.; редагування статті – О.Ж.*

## Література

1. Азизов В.Б., Антонюк И.В., Атаманенко В.О. Реестр перкутанных коронарных вмешательств: расширенный сравнительный анализ результатов 2016 и 2017 года. От реперфузионного парадокса к снижению летальности // Серце і судини.– 2018.– № 3.– С. 9–27. doi: 10.3978/HV2018-3-9.
2. Achenbach S., Rudolph T., Rieber J. et al. Performing and interpreting fractional flow reserve measurements in clinical practice: an expert consensus document // Interv. Cardiol.– 2017.– Vol. 12.– P. 97–109. doi: 10.15420/icr.2017:13:2.
3. Adedji J., De Bruyne B., Floré V. et al. Significance of intermediate values of fractional flow reserve in patients with coronary artery disease // Circulation.– 2016.– Vol. 133 (5).– P. 502–508. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018747.
4. Ahmad Y., Howard J.P., Arnold A.D. et al. Mortality after drug-eluting stents vs. coronary artery bypass grafting for left main coronary artery disease: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (Issue 34).– P. 3228–3235. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa135.
5. Barbato E., Noc M., Baumbach A. et al. Mapping interventional cardiology in Europe: the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) Atlas Project // Eur. Heart J.– 2020.– Vol. 41 (27).– P. 2579–2588. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa475.
6. Davies J.E., Sen S., Dehbi H.M. et al. Use of the Instantaneous Wave-free Ratio or Fractional Flow Reserve in PCI // New Engl. J. Med.– 2017.– Vol. 376.– P. 1824–1834. doi: 10.1056/NEJMoa1700445.
7. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al., on behalf of the FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // New Engl. J. Med.– 2012.– Vol. 367.– P. 991–1001. doi: 10.1056/NEJMoa1205361.
8. Engstrøm T., Kelbæk H., Helqvist S. et al. DANAMI-3-PRIMULTI Investigators. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial // Lancet.– 2015.– Vol. 386.– P. 665–671. doi: 10.1016/s0140-6736(15)00648-1.
9. Götberg M., Christiansen E.H., Gudmundsdottir I.J. et al. Instantaneous wave-free ratio versus fractional flow reserve to guide PCI // New Engl. J. Med.– 2017.– Vol. 10.– P. 1056. DOI: 10.1056/NEJMoa1616540.
10. Johnson N.P., Tóth G.G., Lai D. et al. Prognostic value of fractional flow reserve: linking physiologic severity to clinical outcomes // J. Am. Coll. Cardiol. 2014.– Vol. 64 (16).– P. 1641–1654. doi: 10.1016/j.jacc.2014.07.973.
11. Kereiakes D.J., Teirstein P.S., Sarembock I.J. et al. The Truth and consequences of the COURAGE trial // J. Am. Coll. Cardiol.– 2007.– Vol. 50.– P. 1598–1603. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.113.000360.
12. Kern M.J., Yu K.M. Advances in Coronary Physiology: Update for 2017 // US Cardiol. Rev.– 2017.– Vol. 11.– P. 80. doi: 10.15420/usc.2017:13:1
13. Kern M.J. Is FFR of the left main coronary artery stenosis reliable? // Cardiac Interventions Today.– 2016.– Vol. 10.– P. 4.
14. Neumann F.-J., Sousa-Uva M., Ahlsson A. et al. A Byrne Jean-Philippe Collet Volkmar Falk Stuart J Head 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization // Eur. Heart J.– 2019.– Vol. 40.– P. 87–165. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394.
15. Park S.H., Jeon K.H., Lee J.M. et al. Long-Term Clinical Outcomes of Fractional Flow Reserve-Guided Versus Routine Drug-Eluting Stent Implantation in Patients With Intermediate Coronary Stenosis: Five-Year Clinical Outcomes of DEFERDES Trial // Circ. Cardiovasc. Interv.– 2015.– P. 8–12. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.002442.
16. Pijls N.H., Fearon W.F., Tonino P.A. et al. FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2010.– Vol. 56 (3).– P. 177–184. doi: 10.1016/j.jacc.2010.04.012.
17. Puymirat E., Cayla G., Simon T. et al., on behalf of the FLOWER-MI Study Investigators. Multivessel PCI Guided by FFR or Angiography for Myocardial Infarction // New Engl. J. Med.– 2021.– May 15. doi: 10.1056/NEJMoa2104650.
18. Rioufol G., Mewton N., Rabilloud M. et al., FUTURE Trial Investigators. The FUnctional Testing Underlying Coronary REvascularization (FUTURE) Study: a «real world» comparison of fractional flow reserve-guided management versus conventional management in multi vessel coronary artery disease patients. Presented at: American Heart Association Scientific Sessions.– 2016.
19. Sen S., Asrress K.N., Nijjer S. et al. Diagnostic classification of the instantaneous wave-free ratio is equivalent to fractional flow reserve and is not improved with adenosine administration. Results of CLARIFY (Classification Accuracy of Pressure-Only Ratios Against Indices Using Flow Study) // J. Amer. Coll. Cardiology.– 2013.– Vol. 61.– P. 1409–1420. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.034.
20. Sen S., Escaned J., Malik I.S. et al. Development and validation of a new adenosine-independent index of stenosis severity from coronary wave-intensity analysis: results of the ADVISE (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation) study // J. Am. Coll. Cardiol.– 2012.– Vol. 59.– P. 1392–1402. doi: 10.1016/j.jacc.2011.11.003.
21. Smits P.C., Abdel-Wahab M., Neumann F.-J. et al. Fractional flow reserve-guided multivessel angioplasty in myocardial infarction // New Engl. J. Med.– 2017.– Vol. 376.– P. 1234–1244. doi: 10.1056/NEJMoa1701067.
22. Sud M., Han L., Koh M. et al. Association between adherence to fractional flow reserve treatment thresholds and major

- adverse cardiac events in patients with coronary artery disease // JAMA.– 2020.– Vol. 324.– P. 2406–2414. doi: 10.1001/jama.2020.22708.
23. Zhang D., Lv S., Song X. et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention: a meta-analysis // Heart.– 2015.– Vol. 101 (6).– P. 455–462. doi: 10.1136/heartjnl-2014-306578.
24. Zimmermann F.M., Ferrara A., Johnson N.P. et al. Deferral vs. performance of percutaneous coronary intervention of functionally non-significant coronary stenosis: 15-year follow-up of the DEFER trial // Eur. Heart J.– 2015.– Vol. 36.– P. 3182– 3188. doi: 10.1093/eurheartj/ehv452.

### **Роль фракционного резерва кровотока при определении тактики реваскуляризации у пациентов с ишемической болезнью сердца**

**Н.В. Стан<sup>1,2</sup>, А.В. Хохлов<sup>1,2</sup>, О.И. Жаринов<sup>2</sup>, О.В. Зеленчук<sup>1,2</sup>, Б.М. Тодуров<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> ГУ «Институт сердца МЗ Украины», Киев

<sup>2</sup> Национальный университет здравоохранения Украины имени П.Л. Шупика, Киев

Эндоваскулярные реваскуляризационные вмешательства применяются уже более 20 лет, и на сегодняшний день они стали золотым стандартом при ряде коронарных поражений. В данном обзоре приведено большое количество исследований и доказательств, подтверждающих эффективность измерения физиологических параметров коронарного кровотока (фракционного резерва кровотока) для лечения хронической ишемической болезни сердца и возможности их применения при остром коронарном синдроме. Кроме того, приведены доказательства эффективности метода мгновенного безволнового отношения, который применяется без использования вазодилаторов, нивелируя таким образом их побочное действие. Несмотря на высокую информативность и достоверность методики фракционного резерва кровотока, ее применение является недостаточным в клиниках Украины и мира в целом. Данная методика применяется для определения гемодинамически значимых изменений в кровоснабжении миокарда при так называемых «промежуточных стенозах» коронарного русла. Измерение фракционного резерва кровотока является довольно простым и доступным методом диагностики, а следовательно, и правильного лечения ишемической болезни сердца. Внедрение фракционного резерва кровотока в рутинную практику позволит изменить не только количественную сторону кардиохирургических и эндоваскулярных вмешательств, но и улучшить качество жизни пациентов и уменьшит экономические затраты на лечение ишемической болезни сердца.

**Ключевые слова:** фракционный резерв коронарного кровотока, стентирование коронарных артерий, реваскуляризация, ишемическая болезнь сердца.

### **The role of fractional flow reserve in determining tactics of revascularization in patients with ischemic heart disease**

**M.V. Stan<sup>1,2</sup>, A.V. Khokhlov<sup>1,2</sup>, O.J. Zharinov<sup>2</sup>, O.V. Zelenchuk<sup>1,2</sup>, B.M. Todurov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup> Heart Institute, Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup> Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

In the light of the latest technologies, it is impossible to imagine the development of medicine and, in particular, cardiac surgery, without the use of minimally invasive treatments. Endovascular revascularization interventions have been used for over 20 years, and today they have become the «gold» standard for a number of coronary lesions. This review presents a large number of studies and evidence confirming the use of measuring the physiological parameters of coronary blood flow (fractional flow reserve) for the treatment of chronic coronary heart disease and the possibility of their use in acute coronary syndrome. In addition, there is evidence of the use of the method of instantaneous wave-free ratio, which is carried out without the use of vasodilators, thus eliminating their side effects. Despite the high informativeness and reliability of the fractional flow reserve methodology, its use is insufficient in clinics in Ukraine and the world as a whole. This technique is used to determine significant hemodynamic changes in the blood supply to the myocardium in the so-called «intermediate stenosis» of the coronary artery. Determining fractional flow reserve is a fairly simple and affordable method of diagnosis and, consequently, the correct treatment of coronary heart disease. The introduction of fractional flow reserve in routine practice will not only change the quantitative side of cardiac surgery and endovascular interventions, but also improve the quality of life of patients and reduce the economic costs of coronary heart disease treatment.

**Key words:** fractional flow reserve, stenting of coronary arteries, revascularization, coronary heart disease.

# Раціональна антигіпертензивна терапія пацієнтів старших вікових груп

О.М. Ковальова

Харківський національний медичний університет

Стаття присвячена питанню ведення осіб старших вікових груп з артеріальною гіпертензією з наголосом на фармакологічне лікування. Для обґрунтування вибору антигіпертензивного препарату на підставі принципів доказової медицини наведено результати рандомізованих контрольованих клінічних досліджень із залученням хворих похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією. Згідно з проведеними систематичними оглядами та метааналізами в порівняльному аспекті представлено ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів щодо впливу на серцево-судинні події при лікуванні цієї категорії пацієнтів. Рекомендації стосовно раціональної фармакотерапії артеріальної гіпертензії з урахуванням вікових особливостей хворих надано з варіантних позицій відповідно до настанов провідних експертів та міжнародних організацій – Європейського товариства кардіологів, Європейського товариства фахівців з гіпертензії, Американського товариства фахівців з гіпертензії, робочої групи Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Товариства гериатричної медицини Європейського Союзу з ведення артеріальної гіпертензії в пацієнтів старечого віку, Канадського освітнього проекту з гіпертензії, Американської колегії терапевтів і Академії сімейних лікарів, Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії. Узагальнено тактику лікування пацієнтів похилого і старечого віку з артеріальною гіпертензією.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, пацієнти старших вікових груп, рандомізовані контрольовані клінічні дослідження, антигіпертензивні препарати.

Згідно з епідеміологічними та клінічними спостереженнями артеріальну гіпертензію (АГ) реєструють у 30–45 % осіб у загальній популяції і у 80 % у популяції осіб похилого віку [19]. З огляду на встановлені факти щодо подовження тривалості життя людей у розвинених країнах, слід очікувати до 2025 р. акумуляцію хворих з АГ у старших вікових групах, які можуть становити до однієї третини популяції [24].

АГ визнано безперечним фактором ризику виникнення інфаркту міокарда, інсульту, серцевої недостатності, захворювань периферичних артерій, аневризми аорти, частота яких значно переважає в осіб похилого та старечого віку порівняно з хворими молодшого віку. У пацієнтів віком понад 60 років також часто реєструють інші фактори ризику серцево-судинних захворювань, а саме –

ожиріння, цукровий діабет, дисліпідемію. Ускладнення АГ негативно впливають на якість і тривалість життя осіб похилого та старечого віку, створюють соціальні проблеми і є потужним аргументом необхідності контролю артеріального тиску (АТ) у цієї категорії хворих [7].

Глобальні розробки щодо лікування АГ ґрунтуються на досягненнях учених, які визначили патофізіологічний каскад підвищеного АТ, що стало запорукою створення патогенетично обґрунтованих антигіпертензивних препаратів. Разом з тим, великий спектр лікарських засобів на фармацевтичних ринках, значний обсяг медичної інформації в монографіях та журналах не дають практичному лікарю повною мірою достовірних настанов для раціональної фармакотерапії АГ в осіб старших вікових груп. Попри наявність науково

обґрунтованих пропозицій стосовно тактики лікування підвищеного АТ, існують розбіжності в рекомендаціях різних міжнародних організацій і поглядах окремих експертів стосовно вибору того чи іншого класу антигіпертензивних засобів у хворих різних вікових категорій. Слід зазначити, що ці розбіжності обумовлені також відсутністю чіткої уніфікації вікових меж, що підтверджується зміною офіційних вікових норм. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я виділяють такі градації віку: середній вік – 44–60 років, похилий вік – 60–75 років, старечий вік – 75–90 років і довгожителі – після 90 років.

### **Ефекти різних класів антигіпертензивних препаратів при лікуванні хворих похилого віку згідно з результатами рандомізованих досліджень**

Безперечно, актуальним є питання – який саме препарат/препарати з антигіпертензивним ефектом доцільно призначати хворому віком більше 65 років? Для відповіді на такі запитання вкрай важливою є сформована концепція доказової медицини, що базується на наукових засадах епідеміологічної кардіології і передбачає отримання, аналіз, узагальнення й інтерпретацію наукової інформації на підставі проведення широкомасштабних досліджень ефективності та безпечності медичних втручань. Серед клінічних випробувань найбільш вагомим джерелом достовірної інформації вважаються рандомізовані контрольовані клінічні дослідження і проведені на їх підставі метааналіз, який за допомогою статистичних інструментів узагальнює результати кількох аналогічних незалежних досліджень.

Таким чином, вагомим критерієм ведення хворих похилого віку з АГ є результати рандомізованих клінічних досліджень. Слід зазначити, що при формуванні груп з метою визначення антигіпертензивної ефективності препаратів хворі похилого віку, як правило, не були залучені до більшості досліджень. Але в деяких рандомізованих клінічних дослідженнях були сформовані підгрупи хворих похилого, дуже похилого віку і навіть столітні особи (octogenarians). Перелік контрольованих рандомізованих клінічних досліджень за участю хворих з АГ похилого та старечого віку наведено в таблиці.

Якщо оцінювати категорії хворих, залучених у дослідження, то привертає увагу відсутність уніфікації стратифікації пацієнтів відповідно до віку. Це положення відзначили автори систематизованого огляду національних і міжнародних рекомендацій 2009–2014 рр. у базах Medline, Google, and Google

Scholar, присвячених лікуванню неускладненої АГ у хворих похилого віку [1]. У публікації відзначається, що майже в половині рекомендацій до категорії похилого віку відносять осіб віком 80 років і старших, у 6 рекомендаціях – віком понад 65 років, у двох рекомендаціях – віком понад 60 років. Американське товариство фахівців з гіпертензії та Міжнародне товариство фахівців з гіпертензії виділяють групу хворих «від середнього до похилого віку» з межами 55–80 років. Європейське товариство кардіологів та Британське товариство охорони здоров'я в рекомендаціях ідентифікують осіб віком менше і більше 80 років.

Згідно з публікаціями, антигіпертензивними препаратами, що найчастіше призначаються для лікування АГ у хворих похилого віку, є інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину II (БРА), блокатори кальцієвих каналів (БКК), тіазидні та тіазидоподібні діуретики, β-адреноблокатори.

**Інгібітори АПФ** рекомендуються як препарати першої лінії для початку лікування хворих з АГ похилого віку. Епідеміологічні та клінічні дослідження довели їх різнобічні сприятливі ефекти, а саме – позитивний вплив на перебіг АГ, особливо при цукровому діабеті, серцевій недостатності. Інгібітори АПФ знижують смертність хворих із дисфункцією лівого шлуночка, які перенесли інфаркт міокарда, також мають додаткові, дуже важливі ефекти – специфічне зниження протеїнурії, уповільнення прогресування хронічної хвороби нирок – діабетичної нефропатії та гіпертензивного нефросклерозу [29]. Ефективність і безпечність інгібіторів АПФ у осіб старших вікових груп було доведено в дослідженні HOPE, до якого було залучено 9297 хворих віком понад 55 років з цукровим діабетом та іншими факторами ризику, серед них було 60 % осіб з АГ, рандомізованих на групи. В одній групі хворі протягом 5 років отримували раміприл (10 мг на добу), в другій – плацебо. У кінці спостереження в групі застосування раміприлу зафіксували статистично значуще зниження загальної смертності на 16 %, серцево-судинної смертності на 26 %, інсульту на 32 % і серцевої недостатності на 23 % порівняно з показниками групи плацебо [36]. Дослідження ANBP2 було проведено в Австралії за участю 6083 пацієнтів з АГ похилого і старечого віку, які були рандомізовані на дві групи, одна з яких отримувала еналаприл, друга – гідрохлоротіазид [34]. Після закінчення дослідження не виявлено різниці щодо ступеня зниження АТ в обох групах, але пацієнти, які отримували еналаприл, мали менше серцево-судинних подій порівняно з особами, які лікувалися діуретиком. Серед можливих механізмів позитивних ефектів розглядається здатність інгібіторів



Таблиця

**Контрольовані рандомізовані клінічні дослідження за участю хворих з артеріальною гіпертензією похилого та старечого віку**

Дослідження	Скорочена назва	Контингент хворих	Вік хворих
The Systolic Hypertension in the Elderly Program	SHEP	Ізольована систолічна АГ	≥ 60
The Hypertension in the Very Elderly Trial	HYVET	АГ	≥ 80
Heart Outcomes Prevention Evaluation	HOPE	Хворі з АГ з дуже високим ризиком	≥ 55
The Swedish Trial in Old Patients with Hypertension	STOP-Hypertension	АГ	70–84
The recent Valsartan in Elderly Isolated Systolic Hypertension study	VALISH	АГ	Середній вік 76
The Second Australian National Blood Pressure Study	ANBP2	АГ	65–84
The treatment of hypertension in elderly patients the Losartan Intervention for End point Reduction in Hypertension	LIFE	АГ	55–80
The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly	SCOPE	АГ	70–89
The Systolic Blood Pressure Intervention Trial	SPRINT Eldery subgroup	АГ	≥ 75
The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial	ALLHAT	АГ та серцево-судинні фактори ризику	Середній вік 67 років
The Predictive Values of Blood Pressure and Arterial Stiffness in Institutionalized Very Aged Population	PARTAGE	80 % хворих отримували антигіпертензивну терапію	80 років і старші
The Avoiding Cardiovascular Events through Combination Therapy in Patients Living with Systolic Hypertension	ACCOMPLISH	АГ	Середній вік 68 років
Systolic Hypertension in Europe	Syst-Eur	АГ	Середній вік 76 років
The International Verapamil SR/Trandolapril study	INVEST	Ішемічна хвороба серця та АГ	Понад 66 років
Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure	SENIOR	АГ, серцева недостатність	≥ 70

АПФ зменшувати оксидативний стрес, запалення, здійснювати релаксацію гладеньком'язових елементів судинної стінки [27].

**Блокатори рецепторів ангіотензину II** є також препаратами першого ряду для лікування гіпертонічної хвороби в осіб похилого віку. Селективна блокада рецепторів ангіотензину II впливає на всі відомі ефекти стосовно кардіоваскулярного і кардіоренального гомеостазу. Блокада рецепторів ангіотензину II викликає вазодилатацію, знижує секрецію вазопресину, продукцію та секрецію альдостерону і таким чином знижує АТ. Серед додаткових властивостей БРА слід відзначити поліпшення результатів лікування при серцевій недостатності. БРА ефективні для лікування

гіпертонічної хвороби, яка є коморбідним станом при цукровому діабеті.

Ефективність БРА вивчали в дослідженнях LIFE, SCOPE. У дослідження LIFE залучили 9193 пацієнтів віком 55–80 років з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка згідно з електрокардіографічним обстеженням. Хворі отримували лозартан або атенолол. Хоча рівень зниження АТ був однаковим в обох групах пацієнтів, частота серцево-судинної смертності, інсульту та інфаркту міокарда була знижена на 13 % більше в групі хворих, які отримували лозартан, порівняно з хворими, які застосовували атенолол [16].

У дослідження SCOPE було залучено 4964 пацієнтів переважно старечого віку із систолічним

АТ 160–179 мм рт. ст. та/або діастолічним АТ 90–99 мм рт. ст. Хворі були рандомізовані в групи застосування кандесартану або плацебо, термін спостереження – 3,7 року. Зниження АТ у групі кандесартану становило 21,7/10,8 мм рт. ст. зі статистично значущим зменшенням частоти нефатального інсульту і тенденцією до зменшення частоти фатального інсульту [18]. У дослідженні VALISH у 3000 пацієнтів переважно старечого віку з ізольованою АГ вивчали оптимальний рівень АТ, досягнутий при лікуванні валсартаном, для мінімізації серцево-судинних захворювань і смертності [35]. Встановлено, що систолічний АТ у межах 130–144 мм рт. ст. у процесі лікування валсартаном асоціюється зі зниженням частоти серцево-судинних подій та смертності. Для порівняльної оцінки ефективності й переносимості інгібіторів АПФ і БРА проведено подвійне сліпе дослідження за участю пацієнтів з АГ віком 65 років і старших [1]. На підставі рандомізації пацієнти поділені на групи: в першій групі хворі приймали ірбесартан у дозі 150 мг на добу, в другій – еналаприл у дозі 10 мг на добу. Після 8-тижневого лікування встановлено, що обидва препарати були ефективними щодо зниження АТ, але ірбесартан мав кращу переносимість у пацієнтів з АГ похилого віку у зв'язку з відсутністю такого побічного ефекту, як кашель, що характерно для інгібіторів АПФ.

**Діуретики** залишаються незмінними препаратами для лікування АГ, починаючи з 1960 р., коли вони були вперше запроваджені як антигіпертензивні ліки. Їх ефективність стосовно запобігання серцево-судинній захворюваності та смертності доведено в багатоцентрових дослідженнях і метааналізах. Діуретики зменшують внутрішньосудинний об'єм, периферичний опір судин і, як наслідок, приводять до зниження АТ більше ніж у 50 % хворих. Відповідно до рекомендацій експертів JNC-7, клінічних рекомендацій з АГ Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Європейського товариства кардіологів (2013, 2018, 2020) тiazидні й тiazидоподібні діуретики пропонуються як препарати першого ряду в лікуванні АГ в осіб похилого віку, як монотерапія або в комбінації з іншими антигіпертензивними препаратами, оскільки в міжнародних дослідженнях переконливо доведено їх здатність зменшувати частоту виникнення кардіо- та цереброваскулярних подій, ниркових ускладнень у хворих похилого віку. Ці ефекти тiazидних діуретиків показані в дослідженні SHEP, до якого було залучено 4736 пацієнтів похилого віку із систолічним АТ  $\geq 160$  мм рт. ст. та діастолічним АТ  $< 90$  мм рт. ст. і рандомізовано на групи відповідно до отримання або хлорталідону, або плацебо. У групі хворих, які лікувалися тiazидним діуретиком, порівняно з групою плацебо вста-

новлено зменшення рівня АТ, що привело до статистично значущого зниження частоти виникнення інсульту, ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності.

У масштабне дослідження ALLHAT, яке демонструє ефективність тiazидних діуретиків у хворих з АГ похилого віку, було залучено 42 418 осіб. Усі хворі були рандомізовані на групи відповідно до антигіпертензивного препарату: тiazидний діуретик (хлорталідон),  $\beta$ -адреноблокатор (атенолол), БКК (амлодіпін), інгібітор АПФ (лізиноприл),  $\alpha$ -адреноблокатор (доксазозин). У групі хворих, які отримували доксазозин, дослідження було припинено у зв'язку з високою частотою побічних ефектів. У групі застосування діуретика виявлено зниження частоти виникнення серцевої недостатності порівняно з групою застосування БКК, зниження комбінованих серцево-судинних подій порівняно з групою застосування інгібіторів АПФ. Дослідження ALLHAT надало докази того, що невеликі дози хлорталідону ефективні у хворих з АГ похилого віку [2].

Індапамід, нетiazидний діуретик, метаболічно нейтральний, не впливає на рівень сечової кислоти, не призводить до гіпонатріємії, використовувався в деяких дослідженнях із залученням пацієнтів похилого віку (HYVET, PROGRESS). Результати дослідження HYVET оприлюднено у 2008 р. у публікації, яка представляла вплив індапаміду на рівень АТ і кінцеві точки у вигляді фатального та нефатального інсульту в пацієнтів з АГ старечого віку з систолічною і діастолічною АГ, ізольованою систолічною АГ. Хворі групи порівняння отримували плацебо [5]. Встановлено зниження АТ у групі лікування індапамідом порівняно з групою плацебо (143/78 проти 158/84 мм рт. ст.).

Показанням до призначення петльових діуретиків є в більшості випадків серцева недостатність. У похилому віці ці препарати здатні за короткий термін значно знижувати АТ, що може призвести до падіння і травмування хворого [9]. Для запобігання таким ускладненням бажано титрувати препарат, поступово підвищувати дозу, за можливості провести добуве моніторування АТ і контроль лабораторних показників.

**Блокатори кальцієвих каналів (БКК)** – це група ліків з різноманітним впливом на міокард, синусовий вузол, атріовентрикулярну провідність, периферичні артерії та коронарну циркуляцію.

Згідно з рекомендаціями Американського товариства кардіологів БКК пропонуються як препарати першого ряду для лікування осіб похилого віку в клінічних ситуаціях, коли є протипоказання для призначення діуретиків [3]. Обґрунтуванням для призначення БКК служить той факт, що при

АГ першочерговим стимулом ремоделювання міокарда і формування гіпертензивного серця є підвищена жорсткість тканин, що призводить до діастолічної дисфункції. Фармакологічна характеристика БКК – вплив на здатність до вазодилатації – відіграє позитивну гемодинамічну роль, зокрема впливає на підвищений АТ. БКК мають широкий спектр клінічних показань і патогенетично обґрунтовані для лікування хворих з АГ з коморбідними станами, які спостерігаються в осіб похилого віку – стенокардія, суправентрикулярні аритмії. БКК метаболічно нейтральні, тому призначаються хворим з АГ із супутнім цукровим діабетом. Але потрібно пам'ятати, що верапаміл і дилтіазем можуть провокувати блокаду серця в осіб похилого віку з дефектами провідної системи серця.

Ефективність і безпечність БКК для хворих з АГ доведено в дослідженні Syst-Eur (Systolic Hypertension in Europe), до якого було залучено більш ніж 4600 пацієнтів переважно старечого віку з ізольованою АГ. Пацієнти були поділені на дві групи, одна з яких отримувала дигідропіридин нітрендипін, а друга – плацебо. Дослідження було припинено раніше від запланованого терміну внаслідок отримання позитивних результатів: статистично значуще зниження (на 42 %) частоти виникнення інсульту, фатальних і нефатальних кардіальних кінцевих точок, включаючи раптову смерть. Автори провели розрахунки, відповідно до яких лікування 1000 хворих протягом 5 років за такою схемою може попередити 29 інсультів і 53 головні серцеві події [30]. Результати рандомізованих досліджень дали підстави для визнання пріоритетності призначення дигідропіридинових БКК для лікування АГ у осіб старших вікових груп [1].

**Бета-адреноблокатори** внесено до схеми лікування хворих з АГ, але переваги застосування цих препаратів у хворих старших вікових категорій із неускладненою АГ не знайшли підтвердження в деяких міжнародних багатоцентрових дослідженнях. Так, метааналіз 10 досліджень, що порівнював ефективність β-адреноблокаторів і діуретиків у осіб віком понад 60 років, показав, що у двох третин хворих, які отримували діуретики, АГ була контрольована при монотерапії. Діуретики були ефективнішими щодо клінічних виявів та попередження несприятливих серцево-судинних подій [20].

При спостереженні за хворими похилого віку встановлено, що частота скорочень серця понад 79 за 1 хв є предиктором зростання частоти виникнення як серцевої, так і загальної смертності, тому було зроблено припущення, що призначення β-адреноблокаторів приведе до зниження смертності в популяції хворих на АГ. У дослідження INVEST було залучено більше 22 576 пацієнтів

похилого віку з АГ, що були рандомізовані на групи хворих, які отримували впродовж двох років β-адреноблокатор атенолол або БКК верапаміл [8, 13]. Хоча у хворих, які застосовували β-адреноблокатор, зменшилася частота скорочень серця і був однаковий антигіпертензивний ефект порівняно з хворими, які лікувалися верапамілом, але різниці між групами щодо кількості випадків смерті від інфаркту міокарда не виявлено. У атенололу зафіксовано менший протективний ефект щодо інсульту. Метааналіз 147 рандомізованих досліджень показав, що β-адреноблокатори також ефективні, як і інші класи антигіпертензивних препаратів, у запобіганні серцевим подіям та високо-ефективні в пацієнтів з перенесеним інфарктом міокарда і серцевою недостатністю [15].

У низці публікацій подаються застереження щодо застосування β-адреноблокаторів у когорті хворих з АГ похилого віку у зв'язку з імовірністю небажаних побічних ефектів. Потрібно пам'ятати, що перша генерація β-адреноблокаторів асоціюється з дисліпідемією, дисглікемією. У дослідженні INVEST у групі хворих, які отримували атенолол, встановлено більшу частоту вперше діагностованого цукрового діабету, але такого побічного ефекту не зафіксовано в небівололу, більше того, в цього препарату виявлено додаткові позитивні клінічні ефекти при лікуванні хворих з АГ і серцевою недостатністю, що було підтверджено в дослідженні SENIOR [33].

**Альфа-адреноблокатори** корисні для хворих з АГ при супутній гіпертрофії простати з урологічними симптомами, але вони здатні викликати ортостатичну гіпотензію, тому застосування цих препаратів у хворих віком понад 60 років обмежено. Гідралазин може призводити до затримки рідини, рефлекторної тахікардії, передсердних аритмій, тому також не рекомендується для застосування в осіб старших вікових груп у вигляді монотерапії.

**Агоністи симпатичної нервової системи центральної дії** (клонідин) недоцільно призначати пацієнтам похилого віку, тому що ці препарати викликають пригнічення настрою, брадикардію. Раптова відміна препаратів здатна спричинити підйом АТ, тахікардію, що підсилює ішемію органів і погіршує функцію серця.

**Інгібітори реніну.** Ефективність аліскірену, прямого інгібітора реніну в місці його активації, була оцінена в деяких дослідженнях: APOLLO (Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes trial), ALOFT (Aliskiren Observation of Heart Failure Treatment), AGELESS (Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension) [25].

До дослідження AGELESS був залучений 901 пацієнт віком ≥ 65 років із систолічним АТ ≥ 140

мм рт. ст. Пацієнти були рандомізовані відповідно до застосування раміприлу або аліскірену. Після лікування впродовж 12 тиж хворі, які отримували аліскірен, не мали клінічних переваг порівняно з хворими, які отримували раміприл. Після продовження лікування до 36 тиж деяким хворим, у яких застосовували аліскірен, потрібно було додатково призначити гідрохлоротіазид або амлодипін [11]. Метою дослідження APOLO було встановлення ефектів аліскірену в дозі 300 мг з оптимальним додаванням інших антигіпертензивних препаратів порівняно з плацебо впродовж 5 років лікування 11 000 похилих пацієнтів із систолічним АГ 130–160 мм рт. ст. У зв'язку з тим, що дослідження було достроково завершено спонсором, кількість пацієнтів була зменшена до 1759 осіб з тривалістю спостереження 0,6 року, при цьому відбулося припинення прийому аліскірену у хворих із цукровим діабетом, які приймали інгібітор АПФ або БРА [31]. Н. Mizuno та співавтори порівнювали ефективність комбінації аліскірену й амлодипіну (в дозі 150–300/5 мг) та монотерапії амлодипіном у дозі 10 мг у популяції хворих з АГ похилого віку [23]. У пацієнтів було встановлено однаковий профіль зниження АТ, але для комбінації препаратів зафіксовано менш виражений ефект зниження ранкового АТ порівняно з високою дозою амлодипіну [23].

### **Який антигіпертензивний препарат доцільно призначати хворим похилого віку з підвищеним артеріальним тиском згідно з рекомендаціями міжнародних організацій?**

Вік людини розглядається як один із факторів серцево-судинного ризику, тому що в процесі старіння відбуваються інволютивні морфологічні, метаболічні й гемодинамічні зміни, які збільшують частоту виникнення АГ, ішемічної хвороби серця та цереброваскулярної патології саме серед хворих старших вікових груп. Беручи до уваги велику поширеність АГ, яка має тривалий час хронічний і асимптомний перебіг, лікування підвищеного АТ дуже важливе з огляду на розвиток таких ускладнень, як інфаркт міокарда, серцева недостатність, інсульт, що створюють значний економічний тягар для суспільства. Існують безперечні та переконливі епідеміологічні й клінічні докази необхідності та переваг менеджменту АГ у осіб похилого віку. Разом з тим при веденні таких хворих у лікарів-практиків виникає багато запитань, які виходять за межі традиційного підходу до лікування осіб з АГ у загальній популяції. Така невизначеність терапевтичної стратегії знайшла відображення в еволюції поглядів провідних експертів та міжнарод-

них організацій на тактику лікування осіб похилого і старечого віку з АГ.

Рекомендації Європейського товариства кардіологів / Європейського товариства фахівців з гіпертензії попередніх років і більшість міжнародних настанов пропонують для початку терапії хворим з АГ похилого віку такі ж препарати, як і для молодих: тіазидні діуретики, БКК, інгібітори АПФ, БРА,  $\beta$ -адреноблокатори. У рекомендаціях Європейського товариства кардіологів/Європейського товариства фахівців з гіпертензії 2013 р. підкреслюється, що для контролю підвищеного АТ в осіб похилого віку, поряд з модифікацією стилю життя, можуть бути застосовані всі 5 антигіпертензивних препаратів першого ряду, але перевага надається БКК пролонгованої дії і тіазидним діуретикам, якщо немає специфічних показань для призначення інших препаратів [19]. На думку експертів робочої групи Європейського товариства фахівців з гіпертензії та Товариства геріатричної медицини Європейського Союзу з ведення артеріальної гіпертензії в пацієнтів старечого віку, для лікування осіб з АГ віком понад 80 років препарати повинні бути подібні до тих, що застосовуються в молодих пацієнтів, але потрібно враховувати деякі специфічні показання для геріатричної гіпертензивної популяції, передбачати можливості препаратів знижувати серцево-судинний ризик, не призводячи до появи прихованих побічних ефектів [6]. Як і в попередніх настановах, так і в міжнародних рекомендаціях 2018 р. підкреслюється, що більшість пацієнтів з АГ для досягнення оптимального рівня АТ, окрім модифікації стилю життя, потребують медикаментозної терапії [37].

Міркування щодо вибору конкретного антигіпертензивного препарату для корекції підвищеного АТ у осіб похилого віку відображені в настановах провідних організацій з проблем гіпертензіології. Згідно з даними, представленими в публікації у 2015 р., рекомендація Канадського освітнього проекту з гіпертензії не надає специфічних настанов стосовно ведення неускладненої АГ в осіб похилого віку. Британські й тайванські гіпертензіологи рекомендують для осіб віком 55–80 років й понад 80 років однакові препарати, з огляду на специфічні показання; у більшості рекомендацій надається перевага БКК та діуретикам; відзначається однакова ефективність інгібіторів АПФ і БРА як препаратів першого ряду для лікування АГ у похилому віці [1].

У публікації 2016 р. представлено метааналіз рандомізованих досліджень, в якому надається огляд ефективності й безпечності застосування інгібіторів АПФ порівняно з контролем (плацебо або інші антигіпертензивні препарати) для лікування хворих з АГ віком 65 років і більше [4].

Метааналіз охопив 16 досліджень за участю 104 321 пацієнта, тривалість спостереження – у середньому 2,9 року. Порівняно з плацебо інгібітори АПФ статистично значуще знижували частоту виникнення кінцевих точок, за винятком інсульту. Порівняно з активним контролем у інгібіторів АПФ виявлено аналогічний ефект стосовно зниження серцево-судинної смертності, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, інсульту. Також встановлено, що у хворих похилого віку, які приймали інгібітори АПФ, спостерігалися побічні ефекти у вигляді набряків, гіпотензії і ниркової дисфункції.

Подальший розгляд цього питання знайшов відображення в статті, в якій викладено дискусію стосовно вибору і переваг блокаторів ангіотензинової системи для лікування хворих з АГ [21]. Автори констатують, що немає різниці щодо ефективності двох груп препаратів – інгібіторів АПФ і БРА – у зниженні рівня підвищеного АТ і частоти виникнення сурогатних точок, таких як загальна смертність, серцево-судинна смертність, серцева недостатність, інфаркт міокарда, інсульт, кінцева стадія захворювань нирок. При застосуванні інгібіторів АПФ реєструється такий побічний ефект, як кашель, що є причиною частішого припинення прийому цих препаратів порівняно з БРА. З урахуванням однакової ефективності двох груп препаратів, але більшої частоти побічних ефектів у інгібіторів АПФ, для лікування хворих з АГ автори статті надають перевагу застосуванню БРА.

В американських рекомендаціях з лікування АГ у осіб віком 60 років і старших вікових категорій наведено перелік 5 класів антигіпертензивних препаратів (тіазидні діуретики, інгібітори АПФ, БРА, ББК та  $\beta$ -адреноблокатори) без виділення переваг для кожного, із зосередженням уваги на побічних ефектах при застосуванні конкретних ліків у цієї категорії хворих [28].

Таким чином, препаратами, які найчастіше призначають хворим похилого віку, є інгібітори АПФ і БРА. ББК також є ефективними препаратами з антигіпертензивним ефектом і впливом на зниження серцево-судинної захворюваності та смертності. Для лікування АГ діуретики (тіазидні/тіазидоподібні) залишаються препаратами першого ряду з доведеним ефектом у рандомізованих дослідженнях.

Стосовно призначення  $\beta$ -адреноблокаторів для лікування пацієнтів з АГ похилого віку існують певні розбіжності поглядів провідних організацій, більше того, вважається, що ці препарати не є оптимальними для застосування в старших вікових групах [3]. Але потрібно зауважити, що збільшена частота скорочень серця і високий рівень адреналіну, незалежно від ступеня підвищення АТ, є факторами серцево-судинного ризи-

ку та передчасної смерті. Виходячи з цих обґрунтувань, наголошується, що  $\beta$ -адреноблокатори повинні бути препаратами першого класу для лікування хворих молодого/середнього віку (< 60 років), виходячи з точки зору патофізіології есенціальної гіпертензії, характерною ознакою якої в цьому віці є активація симпатоадреналової системи [10]. Аналогічний висновок є наскрізним у публікації 2018 р., в якій надано оцінку 20 рандомізованих плацебоконтрольованих досліджень 55 645 осіб з АГ похилого віку і 21 дослідження за участю 99 621 молодого пацієнта з АГ [32]. Подібний аналіз проведено відповідно до результатів рандомізованих досліджень, які порівнювали ефективність різних класів антигіпертензивних препаратів: 21 дослідження за участю 94 228 осіб похилого віку і 27 досліджень за участю 100 232 осіб молодого віку. В плацебоконтрольованих дослідженнях встановлено, що всі класи антигіпертензивних препаратів у процесі лікування статистично значуще знижували ризик серцевих подій та інсульту незалежно від віку пацієнтів, але не виявлено різниці щодо впливу діуретиків, ББК, інгібіторів АПФ, БРА на фатальні й нефатальні серцево-судинні події в молодих пацієнтів і осіб похилого віку, в той час як вплив  $\beta$ -адреноблокаторів залежав від віку, що виявлялося однаковим ефектом, подібним до інших антигіпертензивних препаратів, у осіб віком менше 65 років і зменшенням ефекту в осіб похилого віку. Разом з тим, при запровадженні лікувальної стратегії у хворих на АГ, необхідно звертати увагу на специфічні показання для призначення конкретного антигіпертензивного препарату. Якщо провести узагальнену характеристику осіб похилого віку з підвищеним АТ, то потрібно враховувати значну акумуляцію патологічних станів у цьому віці, що значно ускладнює клінічний перебіг АГ. Як правило, у цих хворих часто діагностують ішемічну хворобу серця, аритмії, перенесений інфаркт міокарда. Систолічна дисфункція міокарда внаслідок гіпертензивного серця і післяінфарктне ремоделювання, що виявляються зниженням фракції викиду лівого шлуночка серця, є головними чинниками виникнення й прогресування серцевої недостатності при поєднанні АГ та ішемічної хвороби серця. Таким чином, коморбідність і серцеві ускладнення є підґрунтям специфічного призначення значній кількості хворих похилого віку  $\beta$ -адреноблокаторів, як компонента комбінованої терапії для контролю симптомів та поліпшення прогнозу [12, 17].

Таким чином, тактика ведення хворих похилого і старечого віку з АГ вимагає, насамперед, створення чіткої мотивації до лікування для зниження кардіальних, цереброваскулярних ускладнень та

потребує постійного контролю. Починати лікувати хворого похилого і старечого віку потрібно з монотерапії, призначаючи невеликі дози препарату з поступовим підвищенням дози згідно з вимогами титрування. Для запобігання виникненню ортостатичної гіпотензії доцільно розподіляти дозу препарату впродовж доби відповідно до її максимальної дії і перенести прийом на ті години, що забезпечать рівномірне зниження АТ. У разі відсутності ефекту від монотерапії необхідно додати

хворому інший антигіпертензивний препарат. Особливості комбінованої антигіпертензивної терапії потребують спеціального розгляду. Важливим є положення, що хворі на АГ віком понад 65 років представляють собою гетерогенну медичну когорту, тому до кожного потрібен індивідуальний підхід з урахуванням коморбідності. При формуванні тактики призначення антигіпертензивних препаратів провідною стратегією є рекомендації міжнародних і національних настанов.

*Конфлікту інтересів немає.*

## Література

- Alhawassi T., Krass I., Pont L. Hypertension in older persons: a systematic review of national and international treatment guidelines // J. Clin. Hypertens. (Greenwich).– 2015.– Vol. 17.– P. 486–492. doi: 10.1111/jch.12536.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // JAMA.– 2002.– Vol. 288.– P. 2981–2997.
- Aronow W.A., Fleg J.L., Pepine C.J. et al. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents // Circulation.– 2011.– Vol. 123.– P. 2434–2506. doi: 10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.
- Bavishi C., Ahmed M., Trivedi V. et al. Meta-analysis of randomized trials on the efficacy and safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients  $\geq 65$  years of age // Am. J. Cardiol.– 2016.– Vol. 118.– P. 1427–1436. doi: 10.1016/j.amjcard.2016.07.074.
- Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older // New Engl. J. Med.– 2008.– Vol. 358 (18).– P. 1887–1898. doi: 10.1056/NEJMoa0801369.
- Benetos A., Petrovic M., Strandberg T. Hypertension management in older and frail older patients 2019 // Circulation Research.– 2019.– Vol. 124.– P. 1045–1060. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313236.
- Briasoulis A., Agarwal V., Tousoulis D. et al. Effects of antihypertensive treatment in patients over 65 years of age: a meta-analysis of randomised controlled studies // Heart.– 2014.– Vol. 100.– P. 317–323. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304111.
- Cooper-DeHoff R.M., Handberg E.M., Mancia G. et al. INVEST revisited: review of findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study // Expert Rev. Cardiovasc. Ther.– 2009.– Vol. 7.– P. 1329–1333. doi: 10.1586/erc.09.102.
- Corrao G., Mazzola P., Monzio Compagnoni M. et al. Antihypertensive medications, loop diuretics, and risk of hip fracture in the elderly: a population-based cohort study of 81,617 Italian patients newly treated between 2005 and 2009 // Drugs Aging.– 2015.– Vol. 32 (11).– P. 927–936. doi: 10.1007/s40266-015-0306-5.
- Cruikshank J.M. The Role of Beta-Blockers in the Treatment of Hypertension // Adv. Exp. Med. Biol.– 2017.– Vol. 956.– P. 149–166. doi: 10.1007/5584\_2016\_36.
- Duprez D.A., Munger M.A., Botha J. et al. Aliskiren for Geriatric Lowering of Systolic Hypertension: a randomized controlled trial // J. Hum. Hypertens.– 2010.– Vol. 24.– P. 600–608. doi: 10.1038/jhh.2009.107.
- Gąsowski J., Piotrowicz K., Messerli F.H. Arterial hypertension after age 65: from epidemiology and pathophysiology to therapy. Do we know where we stand? // Kardiol. Pol.– 2018.– Vol. 76 (4).– P. 723–730. doi: 10.5603/KP.2018.0075.
- Kolloch R., Legler U.F., Champion A. et al. Impact of resting heart rate on outcome in hypertensive patients with coronary artery disease finding from the International Verapamil SR/Trandolapril study (INVEST) // Eur. Heart J.– 2008.– Vol. 29.– P. 1327–1334. doi: 10.1093/eurheartj/ehn123.
- Lacourcière Y. A multicenter, randomized, double-blind study of the antihypertensive efficacy and tolerability of irbesartan in patients aged  $>$  or  $= 65$  years with mild to moderate hypertension // Clin. Ther.– 2000.– Vol. 22 (10).– P. 1213–1224. doi: 10.1016/s0149-2918(00)83064-7.
- Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // Brit. Med. J.– 2009.– Vol. 338.– P. 1–19. doi: 10.1136/bmj.b1665.
- Lindholm L.H., Ibsen H., Dahlöf B. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol // Lancet.– 2002.– Vol. 359.– P. 1004–1010.
- Lindon M. H., Wing O.A.M., MBBS(Hons), FRACP Treatment of hypertension in older people // J. Pharmacy Pract. Research.– 2018.– Vol. 48, Issue 1 Pages.– P. 92–101. doi: 10.1016/S0140-6736(02).
- Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens.– 2003.– Vol. 21.– P. 875–886. doi: 10.1097/00004872-200305000-00011.
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the task force for the management of arterial hypertension of the

- European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34.– P. 2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
20. Messerli F.H., Grossman E., Goldbour U. Are beta-blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review // *JAMA.*– 1998.– Vol. 279.– P. 1903–1907. doi: 10.1001/jama.279.23.1903.
21. Messerli F.H., Bangalore S., Bavishi C. et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension: to use or not to use? // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 71.– P. 1474–1482. doi: 10.1016/j.jacc.2018.01.058.
22. Musini V.M., Tejani A.M., Bassett K.R. et al. and Cochrane Hypertension Group Pharmacotherapy for hypertension in adults 60 years or older // *Cochrane Database Syst Rev.*– 2019.– Vol. 6 (6).– P. CD000028. doi: 10.1002/14651858.CD000028.pub3.
23. Mizuno H., Hoshida S., Fukutomi M. et al. Differing Effects of aliskiren/amlodipine combination and high-dose amlodipine monotherapy on ambulatory blood pressure and target organ protection // *J. Clin. Hypertens.*– 2016.– Vol. 18.– P. 70–78. doi: 10.1111/jch.12618.
24. Oliveros E., Patel H., Kyung S. Hypertension in older adults: Assessment, management, and challenges // *Clin. Cardiology.*– 2019.– Vol. 1–9. doi: 10.1002/clc.23303.
25. Pantzaris N.-D., Karanikolas E., Tsiotsios K. et al. Renin Inhibition with Aliskiren: A Decade of Clinical Experience // *J. Clin. Med.*– 2017.– Vol. 6 (61).– P. 2–19. doi: 10.3390/jcm6060061.
26. Parekh N., Page A., Khalid Ali K. et al. A practical approach to the pharmacological management of hypertension in older people // *Ther. Adv. Drug. Saf.*– 2017.– Vol. 8 (4).– P. 117–132. doi: 10.1177/2042098616682721.
27. Protogerou A.D., Stergiou G.S., Vlachopoulos C. et al. The effect of antihypertensive drugs on central blood pressure beyond peripheral blood pressure. Part II: evidence for specific class-effects of antihypertensive drugs on pressure amplification // *Curr. Pharm. Des.*– 2009.– Vol. 15.– P. 272–289. doi: 10.2174/138161209787354186.
28. Qaseem A., Wilt T.J., Rich R. et al. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians and the Commission on Health of the Public and Science of the American Academy of Family Physicians. Pharmacologic treatment of hypertension in adults aged 60 years or older to higher versus lower blood pressure targets: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians // *Ann. Intern. Med.*– 2017.– Vol. 166.– P. 430–437. doi: 10.7326/M16-1785.
29. Quang T. Nguyen, Scott R. Anderson, Lindsay Sanders et al. Managing Hypertension in the Elderly: A Common Chronic Disease with Increasing Age // *Am. Health Drug. Benefits.*– 2012.– Vol. 5 (3).– P. 146–153.
30. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators // *Lancet.*– 1997.– Vol. 350.– P. 757–764. doi: 10.1016/s0140-6736(97)05381-6.
31. Teo K.K., Pfeffer M., Mancia G. et al. Aliskiren Prevention of Later Life Outcomes trial Investigators Aliskiren alone or with other antihypertensives in the elderly with borderline and stage 1 hypertension: The APOLLO trial // *Eur. Heart J.*– 2014.– Vol. 35.– P. 1743–1751.
32. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular outcomes and mortality: 14 – effects of different classes of antihypertensive drugs in older and younger patients: overview and meta-analysis // *J. Hypertens.*– 2018.– Vol. 36 (8).– P. 1637–1647. doi: 10.1097/HJH.0000000000001777.
33. Weiss R.J., Weber M.A., Carr A.A. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-group study to assess the efficacy and safety of nebivolol, a novel beta-blocker, in patients with mild to moderate hypertension // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich).*– 2007.– Vol. 9.– P. 667–676. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.06679.x.
34. Wing L.M.H., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly // *New Engl. J. Med.*– 2003.– Vol. 348.– P. 583–592. doi: 10.1056/NEJMoa021716.
35. Yano Y., Rakudi H., Barkis G. K. On treatment blood pressure and cardiovascular outcomes in older adults with isolated systolic hypertension // *Hypertension.*– 2017.– Vol. 69 (2).– P. 220–227. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08600.
36. Yusuf S., Sleight P., Pogue J. et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators // *New Engl. J. Med.*– 2000.– Vol. 342.– P. 145–153. doi: 10.1056/NEJM200001203420301.
37. Zanchetti A., Dominiczak A., Coca A. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur. Heart J.*– 2018.– Vol. 39 (33).– P. 3021–3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.

## Рациональная антигипертензивная терапия больных пожилого возраста

О.Н. Ковалёва

Харьковский национальный медицинский университет

Статья посвящена рассмотрению ведения больных старших возрастных групп с артериальной гипертензией с акцентом на фармакологическое лечение. Для обоснования выбора антигипертензивного препарата на основании принципов доказательной медицины приведены результаты рандомизированных контролируемых клинических исследований с включением пациентов пожилого и старческого возраста с артериальной гипертензией. В соответствии с опубликованными систематическими обзорами и метаанализом в сравнительном аспекте представлены эффекты разных классов антигипертензивных препаратов в соответствии с их влиянием на конечные сердечно-сосудистые события у этой категории пациентов. Рекомендации рациональной фармакотерапии артериальной гипертензии с учетом возрастных особенностей больных поданы с вариантных позиций согласно предложен-

ниям ведущих экспертов и международных организаций – Европейского общества кардиологов, Европейского общества специалистов по гипертензии, Американского общества специалистов по гипертензии, рабочей группы Европейского общества специалистов по гипертензии и Общества гериатрической медицины Европейского Союза по ведению артериальной гипертензии у пациентов старческого возраста, Канадского образовательного проекта по гипертензии, Американского колледжа терапевтов и Академии семейных врачей, Национального института охраны здоровья и усовершенствования медицинской помощи Великобритании. Обобщена тактика лечения гериатрических больных с артериальной гипертензией.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, пациенты старших возрастных групп, рандомизированные контролируемые клинические исследования, антигипертензивные препараты.

### **Rational antihypertensive therapy of older patients**

**О.М. Kovalyova**

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

The article is devoted to the consideration of hypertensive older patients management with accent on pharmacological treatment. For justification of the choice of antihypertensive drugs on the principles of the evidence-based medicine the results of a randomized controlled clinical trials with inclusion of the old and older hypertensive patients are shown. According to published systematic reviews and meta-analysis in comparative aspects are given the effects of different antihypertensive drugs related to their influence on cardiovascular events in this category of patients. Recommendations of rational pharmacotherapy of hypertension relevant to age-specific features of patients are taken with variant positions according to suggestions of leading experts and international organizations – the European Society of Cardiology; the European Society of Hypertension; American Society of Hypertension; the European Society of Hypertension-European Union Geriatric Medicine Society Working Group on the Management of Hypertension in Very Old, Frail Subjects; Canadian Hypertension Education Program; the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians; National Institute for Health and Clinical Excellence. The tactic of treatment of geriatric patients with hypertension is summarized.

**Key words:** hypertension, old and older age, randomized controlled clinical trials, antihypertensive drugs.



## Діагностика та лікування міокардиту

### Рекомендації Всеукраїнської асоціації кардіологів України

В.М. Коваленко, О.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк,  
Р.М. Кириченко

Рекомендації присвячені сучасним аспектам епідеміології, етіології, патогенезу, діагностики, етіологічного, патогенетичного і симптоматичного лікування міокардиту. Детально описано різні патогенетичні механізми, які спричиняють розвиток та прогресування запальних захворювань серця і викликають дилатацію й систолічну дисфункцію, призводять до серцевої недостатності й розвитку інших ускладнень міокардиту. Рекомендації представляють сучасну класифікацію міокардиту, затверджену в Україні, та сучасні алгоритми діагностики і клінічного ведення пацієнтів, зокрема алгоритм, що обґрунтовує призначення глюкокортикоїдів у пацієнтів з міокардитом. Також представлена характеристика різних варіантів міокардиту з роз'ясненнями щодо діагностики й лікування. Велика увага приділяється різним підходам до етіотропного і патогенетичного лікування міокардиту та їх можливим перспективам. Очевидно, що для стандартизації підходів до діагностики й лікування гострого і хронічного міокардиту необхідно проводити масштабні багаточентрові дослідження та створювати спеціальні реєстри. Крім того, в сучасному контексті пандемії COVID-19 патологічні ефекти SARS-Cov-2 як пускового механізму міокардиту потребують подальшого вивчення, зокрема з точки зору впливу на прогноз і підходів до патогенетичної терапії в таких пацієнтів. Уніфікація термінології та підходів до діагностики і клінічного моніторингу хворих на міокардит може поліпшити тактику ведення і підвищити рівень виживання таких пацієнтів. Для виявлення пацієнтів з високим ризиком (з аритміями, високою ймовірністю рецидиву або трансформації міокардиту в дилатаційну кардіоміопатію) та кандидатів на трансплантацію серця найбільш перспективним є створення спеціальних баз даних таких хворих.

**Ключові слова:** міокардит, етіологія, патогенез, діагностика, лікування.

### Визначення та епідеміологія

Міокардит – це запалення серцевого м'яза, обумовлене переважно вірусами, іншими інфекційними агентами, включаючи бактерії, найпростіші та гриби, і також може бути викликане різними токсичними речовинами, ліками та системними імунітопосередкованими захворюваннями. Хронічний дифузний міокардит (ХДМ), або запальна кардіоміопатія, визначається як міокардит у поєднанні з дисфункцією серця та ремоделюванням шлуночків [16, 18, 78].

Реальну поширеність міокардиту визначити важко, однак відповідно до Глобального реєстру

вивчення захворювань вона становить 22 випадки на 100 000 населення на рік [8]. Згідно із Французьким реєстром міокардит посідає друге місце (близько 3 % випадків) серед усіх випадків госпіталізацій пацієнтів із за груднинним болем [9]. Гострий міокардит (ГМ) трапляється частіше в молодих пацієнтів (у віці від 30 до 45 років), є дані, що чоловіки хворіють частіше (60–80 %) [27, 72]. Розвиток хронічного ХДМ відзначають у  $\geq 10$  % випадків діагностованого або пропущеного ГМ у результаті спричиненого ним пошкодження міокарда та розвитку систолічної дисфункції [31].

Таблиця 1

**Віруси, асоційовані з міокардитом**

Тропність	Вірус	Геном	Вірулентність	Лікування асоційованого ураження серця
Кардіотропні	Аденовіруси	длДНК	Вірулентний	Інтерферон $\alpha$ та $\beta$ (?); пряма противірусна терапія (?); імуноглобуліни (?)
	Ентеровіруси (віруси Коксакі, еховіруси)	(+) олРНК		
Васкулотропні	Парвовірус В19	олДНК	Латентний: незначна кількість вірусних часток у міокарді за наявності або відсутності кардіального запалення	Не потребує противірусної терапії
			Вірулентний: велика кількість вірусних часток у міокарді (> 500 копій вірусної ДНК на мікрограм міокардіальної ДНК) в умовах кардіального запалення або системної інфекції	Внутрішньовенне введення імуноглобуліну (?)
Лімфотропні	Цитомегаловірус, Епштейна – Барр вірус, герпес-вірус 6 тип	длДНК	Латентний: незначна кількість вірусних часток у міокарді за наявності, або відсутності кардіального запалення	Не потребує противірусної терапії
			Вірулентний: велика кількість вірусних часток у міокарді в умовах кардіального запалення	Протигерпетичні препарати
Кардіотоксичні	Вірус гепатиту С, ВІЛ, віруси грипу	(+) олРНК	Вірулентний: кардіальне запалення із віремією	Противірусні препарати прямої дії
АПФ2-тропні; кардіотоксичні?	Коронавіруси (MERS-CoV, SARS-CoV, SARS-CoV-2)	(+) олРНК	Вірулентний: віремія; кардіальне запалення (?)	Потенційне лікування на етапі вивчення: ремдесивір; гідроксихлорохін та азитроміцин; фавіпіравір, дарунавір та кобіцистат, лопінавір-ритонавір, рибавірин, інтерферон $\alpha$ , камостат мезилат

(?) – недостовірно, потребує подальшого вивчення; АПФ 2 – ангіотензинперетворювальний фермент 2; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини; длДНК – дволанцюгова ДНК; олДНК – одностанцюгова ДНК; (+) олРНК – позитивно спрямована РНК; MERS-CoV – коронавірус близькосхідного респіраторного синдрому; SARS-CoV – коронавірус тяжкого гострого респіраторного синдрому.

**Етіопатогенез**

Етіопатогенез та перебіг міокардиту, що пов'язані з різними інфекційними агентами, значно відрізняються. До найпоширеніших вірусів, асоційованих із міокардитом, належать: первинні кардіотропні віруси (включаючи аденовіруси та ентеровіруси); васкулотропні та лімфотропні віруси, які можуть персистувати протягом усього життя; віруси, які опосередковано запускають міокардит шляхом активації імунної системи (включаючи вірус імунодефіциту людини, вірус гепатиту С, віруси грипу А та В) [31, 39, 48]. Віруси із сімейства Coronaviridae (включаючи MERS-CoV, SARS-CoV та SARS-CoV-2), які мають тропність

до ангіотензинперетворювального ферменту 2 (АПФ2), потенційно можуть опосередковувати пряме ураження серця, а також опосередковано викликати міокардит за рахунок кардіотоксичності, опосередкованої цитокінами, або викликаючи автоімунну відповідь на структури серця (табл. 1) [78].

Для виявлення вірусного геному рекомендації Європейського товариства кардіологів вимагають аналіз зразків ендоміокардіальної біопсії (ЕМБ) за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [18]. Водночас Американська асоціація серця не рекомендує рутинний аналіз вірусного геному, але ця методика розглядається як потенційний підхід у випад-

ках неясного діагнозу [43]. Користь виявлення вірусного геному в серці для вибору тактики лікування міокардиту має бути підтвердженою в подальших клінічних дослідженнях.

Індукований вірусом ГМ може бути як безпосередньо спричинений вірусом, так і розвиватися внаслідок опосередкованих механізмів, пов'язаних із вірусною персистенцією.

Ентеровіруси, найчастіше віруси Коксакі В, та деякі аденовіруси інфікують кардіоміоцити, зв'язуючись із загальним трансмембранним рецептором (Коксакі та аденовірусний рецептор), і таким чином можуть викликати пряме пошкодження міокарда, включаючи порушення цитоскелету, і викликати неконтрольовану імунну відповідь навіть після кліренсу вірусу. Ці віруси є прикладами цитолітичних вірусів, які викликають міокардит, індукуючи реплікацію вірусу всередині клітини-хазяїна з подальшим лізисом кардіоміоцитів, порушенням цитоархітектоніки та лізисом скоротливих білків міокарда [14, 66, 76]. Можливо, такий механізм лежить в основі розвитку блискавичних форм міокардиту [14]. Персистенція аденовірусів та ентеровірусів у міокарді призводить до дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), несприятливих клінічних результатів та збільшення смертності в цих пацієнтів [31]. Однак близько 50 % пацієнтів з індукованим ентеровірусом або аденовірусом міокардитом повністю одужують без залишкових ушкоджень міокарда. Пацієнти, які переносять делецію CCR5Δ32 (що призводить до дефіциту CC-хемокінового рецептора 5 (CCR5)), як гетерозиготну, так і гомозиготну, демонстрували спонтанне очищення від ентеровірусної інфекції порівняно з пацієнтами – носіями дикого типу CCR5, що підкреслює важливість генетичного фону для прогресування та прогнозу захворювання [8]. Припускається, що звичайна ПЛР мутантні віруси може не виявляти [54].

Парвовірус В19 може бути причиною вірус-опосередкованого, а також вірус-провокованого міокардиту. У дорослих осіб у випадках як гострого, так і хронічного міокардиту геном парвовірусу В19 у серцевому м'язі визначається в різних титрах, але більшість зразків ЕМБ має малу кількість копій ДНК парвовірусу В19, що наводить на думку, що В19V за умови відсутності автоімунної відповіді скоріше є латентним неспецифічним супутником міокардиту, а не основним патогеном, що спричиняє захворювання [50]. Інфекція В19 може персистувати в серці з епізодами реактивації вірусу, він може потрапляти в ендотеліальні клітини і викликати вивільнення прозапальних цитокинів, опосередкованих токсичним, неструктурним вірусним білком NS1, і індукувати апоптоз кардіо-

міоцитів [82]. Згідно з даними міжнародного реєстру парвовірус В19 є єдиним виявленим вірусом у пацієнтів з лімфоцитарним фульмінантним міокардитом [82].

До невірусних інфекцій і інвазій, за яких може розвиватися міокардит, відносять дифтерію, токсоплазмоз, хламідіоз, бруцельоз, туляремію, туберкульоз, правець, сифіліс, лептоспіроз, сальмонельоз, хворобу Чагаса (трипаносомоз), стрептококові та стафілококові інфекції, скарлатину, висипний тиф, кандидоз, актиномікоз, гістоплазмоз, аспергільоз [15]. Відомі випадки виникнення міокардиту при отруєнні токсичними речовинами, зокрема, миш'яком, свинцем, кобальтом, кадмієм [17]. У літературі описані випадки захворювання міокардитом після прийому доксорубіцину, антрациклінів, стрептоміцину, циклофосфаміду, пеніциліну, левоміцетину, сульфаніламідів, ацетамінофену, катехоламінів, зидовудину, спіронолактону, амфетаміну, кокаїну [16]. Реакції гіперчутливості, що виникають після укусів змій і комах, також можуть призводити до запального ушкодження серцевого м'яза. Із запальним процесом в міокарді можуть асоціюватися саркоїдоз, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, гранулематоз Вегенера, хвороба Кавасаки, системний червоний вовчак, склеродермія, ревматоїдний артрит, дерматоміозит [14]. Запальні зміни міокарда іноді виникають і після трансплантації серця [15].

На сьогодні доведено, що запальний процес у міокарді не може розвиватися спонтанно, для його запуску необхідний ініціальний вплив тригерного фактора, основним з яких є вірус [8, 40, 45].

Роль імунних клітин у патогенезі міокардиту продовжує вивчатися. Ушкоджувальний вплив імунопатологічних реакцій можна розділити на три взаємопов'язані складові: а) ушкодження міокарда та інших тканин серця, обумовлене реакціями клітинного імунітету; б) ураження, обумовлене впливом гуморальних факторів, насамперед анти-тіл до скоротливих білків різноманітних структур серця; в) патологічні ефекти прозапальних цитокинів, що активно синтезуються імунними клітинами [14, 36, 38, 52].

В основі патогенетичних механізмів вірусного міокардиту лежить комплекс чинників – пряма цитотоксична дія вірусу на кардіоміоцити (КМЦ), активація процесів апоптозу, а також реакцій первинного і вторинного імунітету, ураження мікросудинного русла, ремоделювання скоротливого апарату серцевого м'яза [16, 40]. Ці процеси, як правило, проходять три послідовні фази.

У початковій фазі захворювання відбувається проникнення вірусу в КМЦ, ендотеліальні клітини і фібробласти шляхом ендоцитозу [75]. Пошкодження міокарда може реалізовуватися

шляхом прямого вірус-опосередкованого лізису КМЦ або через активацію первинної імунної відповіді [14, 75]. У разі блискавичних форм міокардиту масова загибель КМЦ може призводити до серйозного порушення скоротливої функції серця і швидкого прогресування серцевої недостатності (СН). Макрофаги і натуральні кілери посилюють пошкодження серцевого м'яза, знищуючи інфіковані вірусом КМЦ за допомогою перфоринів і гранзимів, а також підтримують активне запалення в міокарді, продукуючи прозапальні цитокіни [75]. Початкова фаза міокардиту в разі адекватної імунної відповіді може закінчуватися повною елімінацією вірусу з міокарда з подальшим одужанням, проте може перейти в другу фазу – автоімунну.

Друга фаза вірусного міокардиту починається, як правило, через 10–14 днів після проникнення вірусу в міокард і характеризується активацією реакцій вторинного (специфічного) імунітету із виробленням специфічних антиміокардіальних імуноглобулінів класів G, M і A плазматичними клітинами і проліферацією клонів антигенспецифічних Т-лімфоцитів [31, 65]. Специфічні Т-лімфоцити інфільтрують міокард і розпізнають копії деградованих фрагментів вірусу в головному комплексі гістосумісності 1-го типу на мембрані інфікованих клітин. Взаємодія специфічних Т-лімфоцитів із інфікованими вірусом КМЦ здійснюється через молекули міжклітинної адгезії за участю прозапальних цитокінів, які виробляються імунними клітинами у вогнищі запалення, основними серед яких є інтерферон  $\gamma$ , фактор некрозу пухлини  $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), інтерлейкін- $1\beta$  (ІЛ- $1\beta$ ), ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17A, ІЛ-23 [1, 65, 52, 75].

Цей процес завершується не тільки знищенням вірусних частинок, а й ушкодженням структурних елементів міокардіальної тканини – КМЦ, ендотеліоцитів, компонентів міжклітинного матриксу, білків міолеми і сарколеми тощо [12, 14, 16]. Цей автоімунний процес стосується і гуморальної ланки імунітету та відображає власне сутність поняття «імунопатологічна реакція».

У разі тривалого запального процесу в серцевому м'язі відбувається перехід захворювання в третю, хронічну фазу, в якій основним патологічним процесом є ремоделювання серцевого м'яза з прогресуванням дилатації серця і розвитком ХДМ із хронічною СН [7, 17, 26, 51]. При гістологічному дослідженні ознаки запалення в міокарді можуть не виявлятися, проте глибокі структурно-функціональні зміни контрактильного апарату серця із розвитком фіброзу, як правило, незворотні. Надалі може відбуватися трансформація захворювання в дилатаційну кардіоміопатію (*рисунок*) [15].

Іншим патогенетичним механізмом ушкодження серця при міокардиті є розвиток імунопатологічних реакцій гуморального типу, що супроводжується синтезом автологічних антитіл різних класів. У експериментальних моделях на лабораторних тваринах було показано, що синтез автоантитіл до різних структур серцевого м'яза може обумовлювати тяжке запальне ураження серця [52, 75]. Під дією вірусних частинок відбувалося виділення кардіального міозину в кровоплин, що призводило до синтезу автоантитіл до важкого ланцюга міозину й ураження основного скоротливого білка міокарда, причому цей патологічний процес тривав навіть після елімінації вірусу з міокарда.

У патогенезі автоімунного ураження серця важлива роль відводиться антитілам до  $\beta_1$ -адренорецептора ( $\beta_1$ -АР). У кількох дослідженнях було показано, що введення лабораторним тваринам антитіл до  $\beta_1$ -АР призводить до розвитку стійкої дилатації і систолічної дисфункції серця через 6–9 місяців [52, 73]. Довготривала стимуляція  $\beta_1$ -АР супроводжується активацією апоптозу КМЦ і підвищенням ризику виникнення аритмій унаслідок збільшення внутрішньоклітинної концентрації іонів  $\text{Ca}^{2+}$ . Одним із механізмів, за допомогою яких здійснюється шкідлива дія  $\beta$ -агоністів на міокард, є гіперпродукція прозапальних цитокінів, що спостерігається при активації симпатoadренолової системи [75]. Основною гіпотезою, яка пояснює гіперпродукцію антитіл до  $\beta_1$ -АР, є феномен «молекулярної мімікрії», сутність якого полягає в схожості антигенної структури вірусів до антигенів макроорганізму, зокрема  $\beta_1$ -АР [55].

У сучасній вітчизняній і зарубіжній літературі також описані інші види антитіл, що можуть обумовлювати автоімунне ураження серця при міокардиті: антитіла до холінергічних рецепторів, антимітохондріальні та антицитоплазматичні антитіла, антитіла до актину, кардіального міозину, тропоніну I, ламініну, віментину, фібронектину, колагену, транспортного білка  $\text{Ca}^{2+}$  АТФази [14, 52, 54].

У патогенезі ураження екстрацелюлярного матриксу серцевого м'яза, що обумовлює прогресування порушень систолічної і діастолічної функції серця та розвиток СН, важливу роль відіграють матриксні металопротеїнази (ММП). У численних експериментальних дослідженнях було доведено, що прозапальні цитокіни регулюють утворення й активацію ММП: гіперекспресія ФНП- $\alpha$  та ІЛ- $1\beta$  обумовлює активацію синтезу ММП 2-го і 9-го типу [34, 66]. Нині вважається, що довготривала гіперпродукція ММП під впливом прозапальних цитокінів на тлі хронічного запального процесу в

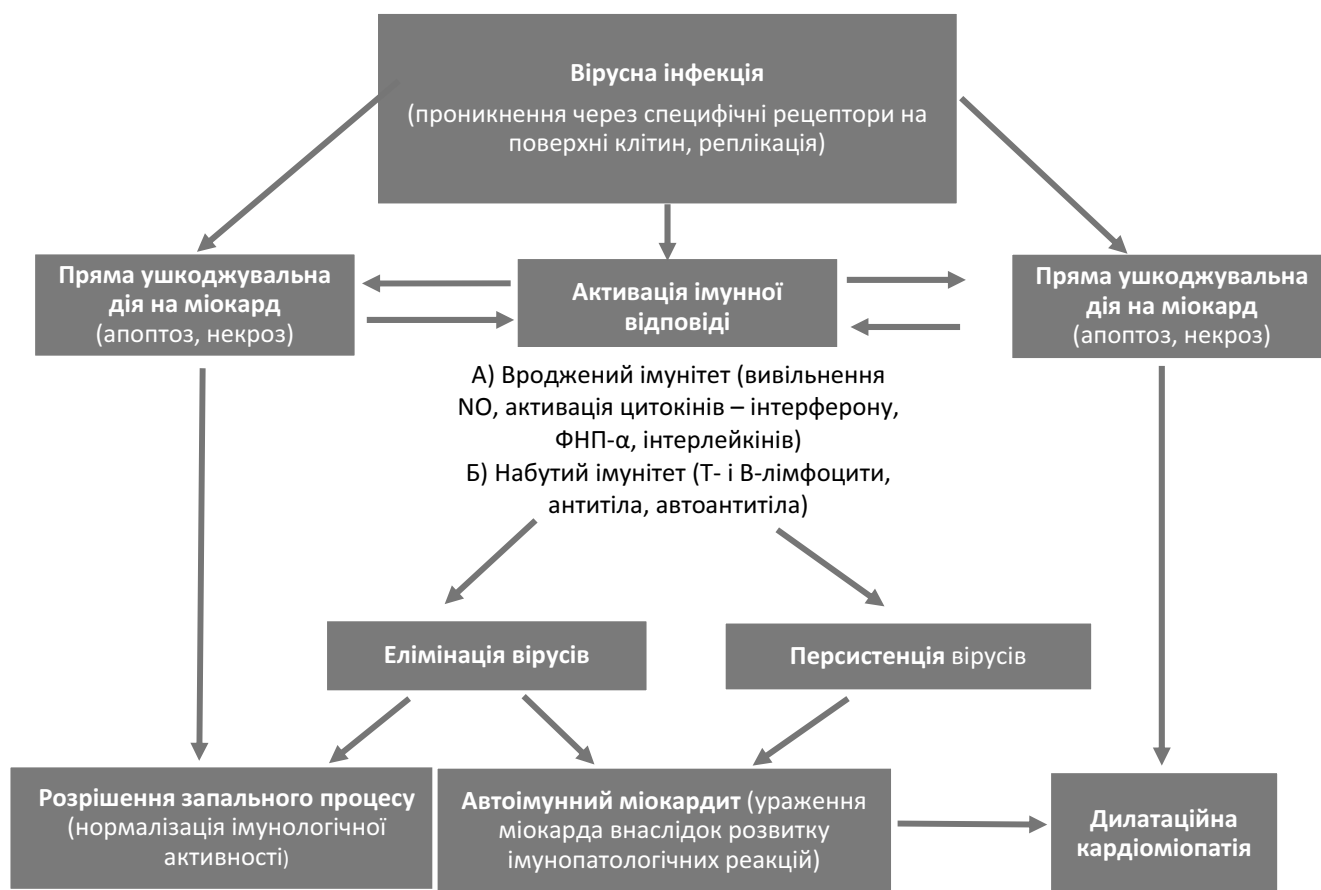


Рисунок. Патогенез вірусного міокардиту.

міокарді обумовлює незворотне ураження компонентів стромы серцевого м'яза [12, 52, 66].

Протягом останніх років із прогресивним розвитком молекулярно-біологічних технологій почали вивчати роль експресії різних типів мікро-РНК у патогенезі міокардиту. Вже доведено, що одночасна гіперекспресія мікро-РНК 146b та мікро-РНК 499 є високоспецифічним маркером фульмінантного міокардиту; окрім цього встановлено значущу роль мікроРНК-21, мікро-РНК-155, мікроРНК-221 та мікро-РНК-222 як предикторів тяжкого перебігу хронічного міокардиту [23, 35, 46, 80, 83].

На сьогодні доведена важлива роль toll-подібних рецепторів (TLR) в активації імунних клітин і кардіоміоцитів. Вони експресуються на поверхні різних типів клітин серцевої тканини: КМЦ, ендотеліальних клітин, клітин гладенької мускулатури, причому найбільш активно відбувається експресія TLR2, TLR3 та TLR4 [22, 74]. Особливо важливу роль TLR 2-го і 4-го типу відіграють в активації запального ураження серця та розвитку СН, що прогресує [74, 84]. Прозапальні ефекти стимуляції TLR2 та TLR4 здійснюються

шляхом активації ендонуклеарного фактора κВ, що своєю чергою обумовлює синтез прозапальних цитокінів: ІЛ-1, ІЛ-6, та ФНП-α, а також інтерферону β [1, 22, 84]. Ще одним важливим механізмом, через який здійснюється патологічний вплив TLR2 та TLR4 при автоімунному міокардиті, є їх медіаторний вплив на активацію Т-хелперів 17-го типу з гіперпродукцією ІЛ-17 та ІЛ-6 [22]. Роль гіперекспресії TLR4, що супроводжується синтезом ФНП-α, ІЛ-1β, ІЛ-6, як одного з ключових механізмів, які обумовлюють запальне ураження міокарда, є настільки значущою, що нині проводяться клінічні дослідження, які належать переважно до 2-ї фази, із застосуванням інгібіторів TLR4, наприклад таких як ериторан та птеростильбен, з метою пригнічення цього патогенетичного шляху [22, 84].

## Класифікація міокардиту [2]

I. Варіанти перебігу (в дужках вказано відповідний код за МКХ-10):

- гострий (до 3 міс від початку захворювання) – (I40);

- підгострий (3–6 міс від початку захворювання) – (I40.10);
- хронічний міокардит/запальна кардіоміопатія (більше 6 міс від початку захворювання) – (I51.4);
- гігантоклітинний міокардит – (I 40.1)
- міокардіофіброз – (I 51.4).

#### II. Етіологія:

- з установленною етіологією: інфекційний – (I40), бактеріальний – (I41.0), вірусний (ННВ-реактивний, ентеровірусний, аденовірусний) – (I41.1), паразитарний – (I41.2), при інших хворобах (кардіальний саркоїдоз, еозинофільний міокардит) – (I41.8);
- неуточнений – (I40.9).

#### III. Поширеність:

- ізольований;
- дифузний.

#### IV. Характер перебігу:

легкий;  
середньої тяжкості;  
тяжкий.

#### V. Ускладнення:

- периміокардит;
- порушення серцевого ритму і провідності, тромбоемболії тощо.

#### VI. СН I–III стадії, I–IV функціонального

класу за NYHA:

- зі збереженою фракцією викиду (ФВ) ЛШ.
- зі зниженою ФВ ЛШ;

## Діагностика

### Симптоми та клінічні прояви

До типових симптомів у пацієнтів з ГМ належать біль у грудях (85–95 % випадків), задишка (19–49 % випадків), втома, серцебиття та синкопальні стани (до 6 % випадків) [5, 8, 18]. У 65 % хворих спостерігається лихоманка, в той час як частота розвитку інших симптомів продромального періоду захворювання, які охоплюють клінічні прояви застуди, шлунково-кишкові розлади, закладеність горла, інфекції респіраторного тракту, в гостру стадію захворювання варіює в межах 18–80 % [48].

В одному з останніх реєстрів ГМ, що охопив 443 пацієнтів, 26,6 % обстежених мали систолічну дисфункцію ЛШ, шлуночкові порушення ритму або кардіогенний шок, при цьому фульмінантний перебіг міокардиту було встановлено у 8,6 % хворих [8]. З іншого боку, в більшості випадків (73,4 %) подібних ускладнень не зареєстровано, однак хворі скаржилися на біль у ділянці серця (97 %), що супроводжувався елевацією сегмента ST у 62,3 % випадків, причому серед цих хворих за 5-річний термін спостереження не було зафіксовано жодного випадку кардіальної смерті або трансплантації серця [8].

При збиранні анамнезу у пацієнтів з підозрою на ГМ необхідно особливу увагу приділяти зв'язку клінічної симптоматики з нещодавнім прийомом

Таблиця 2

### Клінічні прояви та діагностичні критерії клінічно підозрюваного міокардиту

#### Клінічні прояви:

- Гострий біль у грудях псевдоішемічного або перикардитичного характеру
- Поява або прогресування симптомів (протягом кількох днів і до 3 місяців): задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на фоні або без проявів лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності
- Підгостре/хронічне (більше 3 місяців) прогресування симптомів: задишки в спокої або при фізичному навантаженні, втоми на фоні або без проявів лівошлуночкової та/або правошлуночкової недостатності
- Серцебиття та/або симптоми порушення ритму незрозумілого генезу та/або синкопальні стани та/або раптова клінічна смерть із вдалою реанімацією
- Кардіогенний шок незрозумілого генезу

#### Діагностичні критерії:

1. Дані ЕКГ, тесту із фізичним навантаженням, ХМ ЕКГ
  - Поява нових змін на ЕКГ у 12 відведеннях та/або при тесті із фізичним навантаженням та/або при ХМ ЕКГ: атріовентрикулярна блокада I–III ступеня, блокада ніжок пучка Гіса, зміни сегмента ST і зубця T, арешт синусового вузла, шлуночкова тахікардія або фібриляція шлуночків, асистолія, фібриляція передсердь, зниження вольтажу зубця R, уповільнення внутрішньошлуночкової провідності (розширення комплексу QRS), патологічні зубці Q, низький вольтаж ЕКГ, часта екстрасистолія, суправентрикулярна тахікардія.
2. Маркери лізису кардіоміоцитів
  - Підвищення рівнів тропонінів I та T
3. Функціональні та структурні порушення при використанні візуалізаційних методик
  - Поява структурних і функціональних порушень лівого або правого шлуночка нез'ясованого генезу (включаючи випадкове виявлення таких порушень у безсимптомних пацієнтів), регіональні або глобальні порушення скоротливості стінок, систолічної або діастолічної функції з дилатацією шлуночків або без такої
4. Характеристика міокардіальної тканини за допомогою МРТ серця
  - Набряк або відстрочене накопичення контрастного препарату характерне для міокардиту

медикаментів (антибіотиків, клозепіну, інгібіторів імунної відповіді тощо), токсичних речовин (кокаїн, амфетамін), різноманітними інфекціями та інвазіями, зокрема гельмінтозами.

У 2013 р. Робочою групою із захворювань міокарда та перикарда Європейського товариства кардіологів було введено поняття «клінічно підозрюваного міокардиту», діагностика якого ґрунтується на наявності клінічних проявів і діагностичних критеріїв (табл. 2) [18].

### Лабораторні дослідження

При підозрі на наявність ГМ рекомендованими лабораторними тестами є визначення біомаркерів кардіального некрозу (високочутливий тропонін, МВ-фракція креатинфосфокінази). Водночас кореляційний зв'язок між зростанням рівня тропоніну та розвитком дисфункції міокарда є слабким [18]. Слід враховувати, що хворі з ГМ та гострим перикардитом часто мають приблизно однакові скарги і підвищення рівнів високочутливих тропонінів, що є діагностичною ознакою на користь саме міокардиту. До інших лабораторних тестів, які зазвичай використовують у діагностиці ГМ, відносять маркери запалення, зокрема, С-реактивний білок є позитивним у 80–90 % випадків [16]. Швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) також зростає та може застосовуватися для обстеження пацієнта із ГМ, проте в невідкладних випадках використання цього методу не виправдано [16]. Стієке підвищення ШОЕ часто свідчить про наявність асоційованої автоімунної патології. Оцінка лейкоцитарної формули дозволяє виявити еозинофілію – одну з ознак еозинофільного міокардиту (ЕМ). Серологічний та вірусологічний аналіз периферичної крові мало інформативний [15].

Визначення наявності вірусів методом ПЛР у секреті дихальних шляхів та фарингеальному мазку має доцільність для ідентифікації тропних респіраторному тракту збудників (грип, коронавірус тощо), які також можуть бути тригерами ГМ [8]. Оцінка титру антитіл (наприклад антинуклеарних антитіл) та подібні тести показані пацієнтам за наявності підозри автоімунної природи захворювання [73].

Визначення рівнів передсердного натрійуретичного пептиду та його попередника не має діагностичної цінності при міокардиті, однак може використовуватися для моніторингу перебігу СН у хворих із ХДМ [18].

### ЕКГ та добове моніторування ЕКГ

Патологічні зміни ЕКГ у хворих з ГМ реєструються у 85 % випадків, типовою є інфарктоподібна елевация сегмента ST, що реєструється частіше у відведеннях III і aVF та правих грудних відведен-

нях. Для заперечення гострого коронарного синдрому проводять комп'ютерну томографію коронарних судин або коронарографію. Розширення комплексу QRS до 120 мс і більше, шлуночкові порушення ритму, атріовентрикулярна блокада (АВ-блокада), симптомна тахі- або брадикардія збільшують ризик розвитку ускладнень при ГМ [60, 73]. У хворих з нормальною ФВ ЛШ (> 50 %) АВ-блокади II та III ступеня при ГМ спостерігаються досить рідко за винятком кардіального саркоїдозу (КС), хвороби Лайма та у випадках ГМ, асоційованого з прийомом інгібіторів імунної відповіді [72].

Добове моніторування ЕКГ є високоінформативним методом для виявлення, прогнозування і динамічного спостереження найчастіших ускладнень міокардиту – порушень ритму і провідності. Найбільшу загрозу у хворих з ГМ та ХДМ становлять шлуночкові порушення ритму, зокрема присутність шлуночкової тахікардії (ШТ). Нещодавно було опубліковано результати метааналізу 45 досліджень, присвячених пошуку предикторів раптової кардіальної смерті (РКС) у хворих з дилатацією ЛШ неішемічного генезу [25]. Серед основних прогностичних маркерів РКС (поряд із класичними предикторами, такими як ФВ ЛШ, кінцеводіастичний розмір ЛШ, ширина комплексу QRS) авторами вказано і наявність епізодів ШТ, причому її висока значущість доведена за результатами метааналізу 18 досліджень [24, 60].

### Ехокардіографічне дослідження

Ехокардіографія є обов'язковим компонентом обстеження пацієнта із гострою кардіальною патологією. Навіть за умови збереженої систолічної функції, запідозрити ГМ дозволяють наявність потовщення та локального гіпокінезу ЛШ (особливо в нижній та нижньолатеральній ділянці), відхилення при тканинній доплерографії, діастолічна дисфункція, поява перикардального випоту та змінена ехогенність тканин міокарда [18, 36]. На ранніх стадіях ГМ значного розширення порожнини ЛШ зазвичай не спостерігається, що в умовах зниженої ФВ ЛШ спричинює різке зменшення ударного об'єму та розвиток тахікардії. Тому зниження ФВ ЛШ є значущим прогностичним маркером при госпіталізації, незважаючи на можливе її швидке відновлення, як під впливом лікування, так і самостійно [7, 51].

На сьогодні в клінічній практиці валідовано новітню методику ультразвукової діагностики – спекл-трекінг ехокардіографію (ЕхоКГ). Застосування спекл-трекінг ЕхоКГ для діагностики міокардиту базується на оцінці деформації і швидкості деформації міокарда в поздовжньому, радіальному і циркулярному напрямках [33, 42]. Наразі

доведено, що запальне ураження міокарда характеризується зниженням глобальної систолічної деформації і її швидкості в поздовжньому напрямку, зниження показників циркулярної глобальної деформації є також характерним, але виявляється з меншою частотою [41, 42].

### **Кардіальна магнітно-резонансна томографія**

МРТ є важливим та інформативним методом діагностики і моніторингу міокардиту завдяки її здатності забезпечити детальну характеристику тканин серця, а також виявити та кількісно оцінити в них запальний і фібротичний компоненти. Крім того, МРТ є золотим стандартом для вимірювання бівентрикулярних об'ємів, ФВ та маси міокарда. Для верифікації ішемічної/неішемічної природи ураження серця та за умови відсутності протипоказань, МРТ серця рекомендовано пацієнтам із підозрою на ГМ або із кардіальним болем, інтактними коронарними артеріями та підвищенням рівня тропоніну [29]. МРТ серця необхідно проводити пацієнтам із фульмінантними формами міокардиту в період їх стабілізації для оцінки наявності залишків запального процесу та вираженості замісного фіброзоутворення [13]. Відомо, що за відсутності появи нових вогнищ запалення, вже через чотири тижні від початку захворювання спостерігається тенденція до регресу тканинного набряку. Для надійного заперечення або підтвердження наявності запального процесу в міокарді МРТ серця доцільно виконувати через 2-3 тижні від появи симптомів, оскільки більш рання діагностика має недостатню інформативність [10, 29]. Доступність використання МРТ разом із визначенням високочутливого тропоніну дозволяє з високою точністю ідентифікувати хворих на ГМ більш легкого перебігу.

У 2009 р. консенсусною групою було опубліковано критерії Lake Louise, згідно з якими визначено три ознаки запалення в міокарді та їх МРТ-еквіваленти: 1) гіперемія – зростання інтенсивності сигналу при ранньому підсиленні гадолінієм; 2) набряк тканин – збільшення міокардіального T2 часу релаксації або підвищення інтенсивності сигналу на T2-зважених зображеннях; 3) некроз/фіброз, що виявляється на знімках з відстроченим контрастуванням (ВК) гадоліній-вмісними препаратами [29]. За присутності двох із трьох критеріїв діагноз ГМ вважали достовірним із чутливістю 74 % та специфічністю 86 %. Збільшення доказової бази щодо підвищення за допомогою МРТ-картування загальної діагностичної точності методу зумовило необхідність модифікації Lake Louise критеріїв. Так, в останній версії затверджено високу верифікаційну цінність T2-картування для виявлення набряку, а також нативного T1 та поза-

клітинного об'єму (ESV) для визначення запального пошкодження міокарда [28]. Згідно з даними останніх досліджень внесення доповнень у Lake Louise критерії посилило їх чутливість та специфічність до 87,5 % та 96,2 % відповідно [11, 19, 59, 77]. Для підтвердження наявності запалення в міокарді за умови значної клінічної підозри достатньо присутності навіть одного із зазначених критеріїв. У пацієнтів із первинною маніфестацією міокардиту або при шлуночкових аритміях неясної етіології МРТ-діагностика на основі визначення регіонального ВК дозволяє виявити запалення серцевого м'яза, тим не менше, при хронічному перебігу діагностична цінність такого підходу не висока [13, 44]. При первинному обстеженні пацієнта наявність ВК у середньому шарі міжшлуночкової перегородки в поєднанні з низькою ФВ ЛШ є сильним предиктором негативного прогнозу [47]. МРТ-спостереження за пацієнтами із ГМ зазвичай виконується через 6 та 12 місяців від первинного епізоду. В динаміці клінічного перебігу ГМ зникнення набряку є звичайним явищем (більше 84 % випадків), тоді як ВК тривало персистує (більше 89 % випадків) [47].

В італійському багатоцентровому дослідженні за участю 189 хворих на ГМ вираженість ВК зменшувалася від 6,2 % маси міокарда ЛШ у дебюті захворювання до 4,1 % маси міокарда ЛШ шість місяців потому [11]. Інтенсивність ВК при міокардиті – величина непостійна, яка на ранніх стадіях хвороби переважно пов'язана з гострофазним тканинним набряком, тоді як на пізніх етапах захворювання більшою мірою вона є відображенням замісного фіброзу [44, 47]. Наявність лише ВК без супутніх ознак набряку – це несприятлива прогностична характеристика порівняно з повною відсутністю ВК або ж одночасною появою обох проявів [28, 47]. Потенційне пояснення такого феномена полягає в тому, що персистенція набряку передбачає ймовірність активного запального процесу та високої вірогідності його подальшого розрішення під впливом патогенетичної терапії.

Високоінформативним є одночасне застосування спекл-трекінг ЕхоКГ та МРТ серця, оскільки обидві методики доповнюють одна одну: за допомогою МРТ серця виявляють запальні зміни в міокарді, а за допомогою спекл-трекінг ЕхоКГ можна оцінити тяжкість порушення скоротливої здатності тих сегментів серця, в яких власне виявлено ці запальні зміни. Так, в одному з недавніх досліджень було показано, що в тих сегментах ЛШ, де виявлялося відстрочене субепікардіальне накопичення контрастного препарату, відзначалося статистично значуще зниження показників поздовжньої і циркулярної деформації міокарда [42]. Чутливість спекл-трекінг ЕхоКГ за результа-



тами цього дослідження становила 87 %, специфічність – 71 %, що доводить високу інформативність методу для характеристики порушення скоротливої здатності міокарда в локальних вогнищах запалення при міокардиті [41].

### **Позитронно-емісійна томографія**

Позитронно-емісійну томографію (ПЕТ) не відносять до рутинних методів діагностики міокардиту. Метод може розглядатися як альтернатива для виявлення запального процесу в стабільних пацієнтів із протипоказаннями до МРТ або в осіб із системними автоімунними захворюваннями, коли ймовірним є ураження й інших органів [20]. Використання ПЕТ має доцільність при КС. Відомо, що Т-клітини, макрофаги, гранулоцити в інфільтраті міокарда внаслідок неспецифічної відповіді на пошкодження клітин чи прямого ураження при КС, характеризуються активним метаболізмом глюкози, що виявляється фокальним поглинанням 18-фтордезоксиглюкози [45, 57]. До того ж, ПЕТ дозволяє виявляти гіперметаболичні медіастинальні та скелетні лімфовузли, що є диференційною ознакою КС від інших автоімунних хвороб із ураженням серця (наприклад васкулітів) [16]. Такий підхід застосовують для моніторингу вираженості пошкодження та його динаміки в ході імуносупресивної терапії. Нещодавно розроблені вченими онкологами імуно-ПЕТ-індикатори значно розширили можливості методу для виявлення ендегенних імунних клітин та дають нові перспективи його застосування і у хворих на міокардит [8].

### **Ендоміокардіальна біопсія**

ЕМБ є загально визнаним золотим стандартом діагностики міокардиту, тим не менше, метод має інвазивний характер та передбачає певні ризики. В експертних центрах постпроцедурні ускладнення з боку серця мають місце в 1-2 % випадків та досягають 8,9 % у клініках нижчої спеціалізації [8]. Чутливість ЕМБ при стандартному фарбуванні гематоксилін-еозином є відносно невисокою, особливо враховуючи можливий незбіг точок забору матеріалу та вогнищ запалення. Інформативність методу може бути підвищена шляхом відбору зразків у більшій кількості, ніж мінімально рекомендовано (від 4 до 6 зразків). Додаткове застосування імуногістохімічних специфічних антитіл до лейкоцитів (CD45), макрофагів (CD68), Т-клітин (CD3), хелперів (CD4), цитотоксичних клітин (CD8) та В-клітин (CD19/CD20) також суттєво підвищує чутливість ЕМБ [8, 36]. У схвалених Європейським товариством кардіологів Марбурзьких критеріях використову-

ється кількісний принцип, що також підвищує діагностичне значення ЕМБ. На основі цих критеріїв діагноз міокардиту може бути підтверджений за наявності у відібраних зразках  $> 14$  мононуклеарних лейкоцитів/мм<sup>2</sup> із них  $> 7$  Т-лімфоцитів/мм<sup>2</sup>. Незважаючи на досить низьку чутливість методу, в деяких клінічних ситуаціях дані, отримані за допомогою ЕМБ, мають фундаментальний характер для розуміння патогенетичних механізмів та вибору тактики лікування [8].

Клінічними показаннями для проведення ЕМБ є:

- 1) ГМ із дебютом у вигляді гострої СН та кардіогенного шоку;
- 2) ГМ, який ускладнився вираженою кардіальною дисфункцією, гострою СН, шлуночковими аритміями, або АВ-блокадою високих ступенів;
- 3) ГМ або підозрюваний хронічний ХДМ у поєднанні з периферичною еозінофілією;
- 4) ГМ або підозрюваний ХДМ із персистентним або епізодичним зростанням рівнів біомаркерів кардіального некрозу. Особливо у випадках супутньої наявної/підозрюваної автоімунної патології, наявності шлуночкових аритмій або АВ-блокади високих градацій;
- 5) міокардит в умовах лікування інгібіторами імунних контрольних точок (ІКТ), якщо діагноз є важливим для пацієнта, який отримує антинеопластичне лікування.

Діагностична цінність ЕМБ у хворих з ГМ вважається більшою при її виконанні упродовж 2 тижнів з моменту появи симптомів, у разі нормальних розмірів або легкого розширення ЛШ, за наявності певних маркерів (шлуночкових аритмій, АВ-блокади високого ступеня), а також у особливих випадках (гігантоклітинного міокардиту або КС) [18]. ГМ у низці випадків може усунуватися самостійно та не потребує тактики інвазивного втручання. Проте за даними останніх досліджень за участю хворих на фульмінантний міокардит з тимчасовою механічною підтримкою циркуляції крові, ЕМБ навіть за наявності показань використовується недостатньо [78]. Також існують протиріччя щодо взаємозалежності між поширеністю запальних інфільтратів та прогнозом і обсягом терапевтичного втручання. Хоча за даними ретроспективного аналізу пацієнти з лімфоцитарним міокардитом, які померли упродовж госпіталізації або потребували штучної підтримки кровообігу, характеризувалися наявністю більшої площі запальних вогнищ порівняно з пацієнтами що вижили без потреби механічної підтримки циркуляції крові [8]. У *табл. 3* наведено рекомендації щодо використання ЕМБ та МРТ серця в різних клінічних ситуаціях [78].

Таблиця 3

**Порівняння магнітно-резонансної томографії серця та ендоміокардіальної біопсії в рутинній клінічній практиці**

Клінічний сценарій	Характеристика	МРТ серця	ЕМБ
Підозра на ГМ ( $\leq 30$ днів від початку захворювання)	Кардіогенний шок	–	++ <sup>a,b</sup>
	Ускладнений перебіг, систолічна дисфункція або аритмії	++	–/(+) <sup>a,c</sup>
	Неускладнений перебіг, систолічна функція збережена, аритмії немає	+	+ <sup>a,b</sup>
Підозра на ХДМ ( $> 30$ днів від початку захворювання)	Синдром СН зі збереженою ФВ ЛШ	++ <sup>c</sup>	+ <sup>a,b</sup>
	Синдром СН зі зниженою ФВ ЛШ попри оптимальне лікування	++ <sup>c</sup>	++ <sup>a,b</sup>
	Значущі аритмії попри оптимальне лікування	++ <sup>c</sup>	++ <sup>a,b</sup>
Підозра на ДКМП (тривалість хвороби місяць і більше)	Зниження ФВ ЛШ та розширення ЛШ невідомої етіології	++ <sup>a,b</sup>	++ <sup>a,b</sup>
У процесі спостереження	н/з	+	++ <sup>d</sup>

«–» – не рекомендовано; «+» – рекомендовано; «++» – високо рекомендовано; н/з – не застосовується; <sup>a</sup> – для диференційної діагностики, вибору специфічного лікування та селекції; <sup>b</sup> – МРТ серця, або електроанатомічне картування для спрямування біотому при ЕМБ; <sup>c</sup> – негативний результат не заперечує наявність низькоградієнтного запалення в пацієнтів із вираженими специфічними скаргами та рефрактерністю до лікування; <sup>d</sup> – у пацієнтів із рефрактерністю до лікування для перевірки діагнозу або заперечення вірусної інфекції; ДКМП – дилатаційна кардіоміопатія.

**Лікування**

Важливою складовою успішного лікування СН є певні режимні заходи – обмеження вживання рідини і солі, контроль маси тіла та діурезу на тлі проведення активної діуретичної терапії (як монотерапії, так і комбінації різних груп препаратів) [4, 62]. Обмеження фізичної активності є обов'язковим у веденні хворих, особливо в гострий період міокардиту, адже нині відомо, що фізичні навантаження можуть призводити до стимуляції реплікації вірусу в міокарді та до активації симпатoadреналової системи, результатом чого є посилення запального ушкодження серцевого м'яза [71]. Також хворим з міокардитом необхідно проводити санацію вогнищ хронічних інфекцій за їх наявності та уникати переохолоджень і контактів з особами, які мають гострі респіраторні вірусні інфекції.

Згідно із сучасними рекомендаціями, призначення терапії хронічної СН, що містить інгібітори АПФ, а при їх непереносимості – блокатори рецепторів ангіотензину, та  $\beta$ -адреноблокатори із титрацією доз до цільових або максимально переносимих, є основним підходом до лікування хворих з міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ і дилатацією ЛШ [62]. При недостатній ефективності та збереженні симптомів СН на тлі максимально переносимих або цільових доз цих препаратів до лікування додають спіронолактон або еплеренон. У пацієнтів із синусовим ритмом у разі неадекватного контролю частоти серцевих скорочень

( $\geq 70$  за 1 хв) на тлі прийому цільових або максимально переносимих доз  $\beta$ -адреноблокаторів за наявності ФВ ЛШ  $\leq 35\%$  до лікування додають івабрадин, а при постійній формі фібриляції передсердь можливе застосування дигоксину [62]. Також у хворих із хронічною СН на сьогодні доведено ефективність застосування комбінації сакубітрілу і валсартану, яка є альтернативою інгібіторам АПФ [4, 71].

Антиаритмічні препарати, антикоагулянти, інотропні агенти, імплантація штучного водія ритму та/або кардіовертера-дефібрилятора, кардіоресинхронізувальна терапія призначаються за наявності відповідних показань, однак їх застосування не має певної специфіки для хворих із міокардитом [4]. За наявності тяжкої резистентної до лікування СН розглядають питання про проведення кардіоресинхронізувальної терапії в пацієнтів із ФВ ЛШ  $< 35\%$  з повною блокадою лівої ніжки пучка Гіса або шириною комплексу QRS  $\geq 150$  мс [62].

**Патогенетична терапія**

За даними нещодавнього метаналізу, проведеного за медичними базами Medline, Embase, Cochrane та Chinese Biomedical Literature Database, у 342 хворих, які отримували імуносупресивну терапію, було встановлено статистично значуще краще відновлення ФВ та кінцеводіастолічного розміру ЛШ, однак цей ефект не був достатньо стійким і не мав достовірного впливу на частоту

Таблиця 4

**Схеми імуносупресивної та імуномодифікувальної терапії у хворих із запальними ураженнями міокарда**

Гігантклітинний міокардит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Антитимоглобулін 275 мг на 500 мл натрію хлориду за 12–24 години протягом 5 діб</li> <li>• Циклоспорин 200 мг на добу протягом 1 року</li> <li>• Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тижні, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тижні до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 12-го місяця від початку</li> </ul>
Саркоїдоз серця	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тижні, далі зниження дози на 10 мг кожні 2 тижні до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування</li> </ul>
Еозинофільний міокардит	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тижні, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тижні до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування</li> <li>• Азатиоприн 50 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців</li> </ul>
Хронічний автоімунний міокардит/ запальна кардіоміопатія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метилпреднізолон 1 мг/кг 4 тижні, далі зниження дози на 10 мг кожні 3 тижні до досягнення дози 5–10 мг на добу, що приймається до 6-го місяця від початку лікування</li> <li>• Азатиоприн 50 мг 2 рази на добу протягом 6 місяців</li> </ul>
Ентеровірусна/аденовірусна кардіоміопатія	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Інтерферон <math>\beta</math> 4 млн ОД підшкірно кожні 48 год протягом 1-го тижня</li> <li>• Інтерферон <math>\beta</math> 8 млн ОД підшкірно кожні 48 год з 2-го тижня до 6 місяців</li> </ul>
Рецидиви інфекційного процесу, обумовленого герпесвірусом 6-го типу	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ганцикловір 1000 мг на добу внутрішньовенно 5 днів далі вальганцикловір 900 або 1800 мг кожних 24 год протягом 6 місяців</li> </ul>

трансплантацій серця і показник виживання [49]. Вважається, що імуномодифікувальна та імуносупресивна терапія у хворих з міокардитом може застосовуватися для відновлення ФВ ЛШ та зменшення порожнини ЛШ, особливо в разі недостатньої ефективності стандартної терапії СН, однак необхідні подальші дослідження.

Показанням до призначення імуносупресивної терапії при ГМ є тяжкий перебіг, що характеризується наявністю як мінімум 4 ознак із нижче перерахованих [2, 4]:

- зниження систолічного артеріального тиску  $\leq 90$  мм рт. ст.;
- індекс кінцеводіастолічного об'єму ЛШ  $\geq 95$  мл/м<sup>2</sup> за результатами ЕхоКГ;
- зниження ФВ ЛШ  $< 40$  % та/або зниження поздовжньої глобальної систолічної деформації ЛШ  $\leq 9,0$  % за результатами спекл-трекінг ЕхоКГ;
- наявність  $\geq 3,0$  сегментів ЛШ, уражених запальними змінами, або загального об'єму ураження  $\geq 5,0$  сегментів ЛШ (включаючи відстрочене контрастування);
- наявність епізодів нестійкої та/або стійкої ШТ, фібриляції передсердь, АВ-блокади II ступеня і вище;
- наявність II або вищого функціонального класу СН за NYHA;
- наявність антитіл до  $\beta_1$ -адренорецептора та кардіального міозину.

Патогенетичне лікування проводиться за такою схемою: дексаметазон 8 мг на добу вводиться внутрішньовенно краплинно протягом 5 днів. Далі переходять на пероральний прийом метилпреднізолону в дозі 0,25 мг/кг на добу або преднізолону в еквівалентній дозі (0,31 мг/кг) протягом 3 місяців із подальшим зниженням дози на 1–2 мг щотижня до повної відміни. Загальний термін лікування і доза глюкокортикоїдів можуть бути скориговані залежно від клінічної ситуації [2, 4].

Застосування різних схем імуносупресивної та імуномодифікувальної терапії запальних уражень міокарда, зокрема і хронічного автоімунного міокардиту/запальної кардіоміопатії, наведено в табл. 4 [69].

Згідно з думкою експертів Європейського товариства кардіологів підходи до лікування віруснегативного та вірус-позитивного ХДМ мають свої особливості:

*Вірус-негативний ХДМ.* За даними клінічних досліджень, імуносупресивна терапія (преднізолон та азатиоприн) поліпшує кардіальну функцію у хворих на гістологічно підтверджений віруснегативний хронічний ХДМ [3, 4, 30, 56, 63]. Нещодавно в одноцентровому дослідженні було виявлено, що у 53 % хворих на ХДМ та відсутністю відповіді на терапію глюкокортикоїдами в зразках ЕМБ визначалися CD20+ В клітини [78]. З іншого боку, в шести CD20+В-позитивних пацієнтів з відсутністю вірусного геному в біоптаті

лікування ритуксимабом (химерні моноклональні антитіла до поверхневого антигену В-лімфоцитів CD20) зменшувало кардіальну дисфункцію та прояви СН, що відкриває нові перспективи для цієї категорії хворих. До альтернативних способів лікування вірус-негативного або автоімунного міокардиту відносять застосування циклоспорину або мофетилу мікофенолату на тлі базової терапії глюкокортикоїдами, а також імуноадсорбцію із подальшим внутрішньовенним введенням імуноглобуліну (ВВІГ) [53]. У пілотних дослідженнях отримано дані, що імуноадсорбція та ВВІГ спроможні поліпшувати кардіальну функцію у хворих на ХДМ та знижувати активність запального процесу в міокарді [64]. Тим не менше, ці нові дані потребують підтвердження в рандомізованих дослідженнях, які вже розпочато. Альтернативою імуноадсорбції є внутрішньовенне введення дрібних розчинних молекул (наприклад пептидів або аптамерів), які здатні специфічно та цілеспрямовано нейтралізувати антитіла до  $\beta_1$ -адренорецепторів [52]. Слід зазначити, що застосування такого підходу не залежить від наявності запалення в міокарді.

**Вірус-позитивний ХДМ.** Важливо диференціювати вірус-індукований активний міокардит (аденовірусний, ентеровірусний) та вірус-опосередкований міокардит (наприклад латентний перебіг герпесвірусної або В19 інфекції) – коли геном вірусу виявлено в зразках ЕМБ, але достеменно не відомо, що саме стало причиною запального процесу в міокарді. Нині бракує даних рандомізованих досліджень щодо ефективності противірусного лікування при вірусному ГМ. У дослідженні ВІСС (II фаза) вивчали ефективність впливу імуномодуляції інтерфероном  $\beta$  на вірусну елімінацію в пацієнтів із вірус-позитивним ХДМ (ентеровірусним, аденовірусним або В19) [70]. Після курсу інтерферонотерапії в біоптатах міокарда не було виявлено аденовірусів та ентеровірусів, тоді як таке лікування не асоціювалося зі зменшенням кількості геному парвовірусу В19. У хворих із латентною Епштейна – Бар, цитомегаловірусною та герпесвірусною інфекцією проти-герпетичні медикаментозні засоби можуть бути корисними для зниження вірусного навантаження [78]. Комбіноване лікування імуносупресантами та противірусними препаратами у вірус-позитивних пацієнтів на різних етапах хвороби потребує подальшого вивчення. ВВІГ зазвичай використовується у хворих із тяжкою парвовірус В19-віремією та ускладненим клінічним перебігом. За даними клінічних досліджень, у пацієнтів із гістологічно підтвердженим В19-міокардитом застосування ВВІГ асоціювалося із суттєвим клінічним поліпшенням та зниженням градації запального

процесу, хоча і не супроводжувалося ерадикацією вірусу із міокарда [53].

Новітні противірусні препарати для боротьби із парвовірусом В19 (цидофовір, бринцидофовір, флавоноїди та гідроксисечовина) нині перебувають на стадії випробувань, тому етіологічного лікування В19-асоційованого ХДМ сьогодні немає. Існує консенсус, що у випадку невеликої кількості вірусних часток В19 у тканинах серця та відсутності кардіального запалення необхідності в терапевтичному втручанні немає [78]. У невеликих оглядових дослідженнях отримано дані щодо позитивного ефекту імуносупресивного лікування у хворих із запальним процесом у міокарді та низьким вірусним навантаженням (дослідження CaPACITY), які потребують валідації у великих плацебо-контрольованих програмах [78]. Таким чином, метод імуноадсорбція+ВВІГ нині залишається єдиним безпечним та клінічно ефективним заходом при В19 та герпесвірус 6 – позитивному ХДМ.

Застосування нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ) у хворих з міокардитом може бути рекомендовано тільки у випадку запального ураження перикарда, тобто за наявності периміокардиту, причому перевагу слід надавати ібупрофену та ацетилсаліциловій кислоті [18, 73]. В інших випадках НПЗЗ не використовуються і навіть не згадуються у сучасній світовій літературі як група препаратів, що має перспективи до застосування у хворих з міокардитом – це можна пояснити тим, що застосування НПЗЗ супроводжується затримкою натрію і рідини в організмі та посиленням проявів СН.

## **Характеристика різних варіантів міокардиту**

### **Хронічний дифузний міокардит**

ХДМ варто запідозрити за наявності незначно підвищеного рівня тропоніну, розширення порожнини ЛШ у поєднанні з нормальною/незначно збільшеною товщиною його стінки.

Результати МРТ та ЕМБ у таких умовах свідчитимуть про присутність залишків запалення та замісного фіброзоутворення [10]. Хворі на ХДМ зазвичай, мають ознаки хронічної СН, відносно стабільну гемодинаміку та можуть отримувати лікування як при ДКМП. Дані анамнезу, наявність електрокардіографічних відхилень (таких як низький вольтаж, розширення комплексу QRS у периферичних відведеннях, незначні порушення провідності та неспецифічні зміни сегмента ST і зубця Т), персистенція низькоградієнтного підвищення тропоніну, а також недостатня відповідь на стандартне лікування СН, повинні спонукати до розгляду можливості запального генезу захо-

рювання [18, 61]. Наявність великої кількості лімфоцитів та/або макрофагів в біоптаті за даними ЕМБ має дуже високу прогностичну цінність для хворих на хронічний ХДМ на період наступного десятиріччя та передбачає підвищений ризик летальності або необхідність трансплантації серця [18]. Водночас необхідно оцінювати ступінь замісного фіброзоутворення, оскільки його вираженість пов'язана із можливістю одужання. Експертами Європейського товариства кардіологів для визначення можливостей імуносупресивної терапії рекомендовано в зразках міокарда додатково визначати наявність кардіотропних вірусів (РНК ентеровірусів та ДНК аденовірусів), бактерій та паразитів методом кількісної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі [16, 18].

### **ІКТ- асоційований міокардит**

Впровадження в клінічну практику інгібіторів ІКТ докорінно трансформувало лікування близько 20 різних типів раку [37]. Частка хворих на онкопатологію, яким показана ІКТ-терапія, зросла від 1,5 % у 2011 р. до  $\approx 50$  % у 2020 р. В основі методу лежить застосування моноклональних антитіл для блокади імунних регуляторів, зокрема, CTLA-4 (від англ. cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 – антиген 4 цитотоксичних Т-лімфоцитів), PD-1 (від англ. programmed death – програмована смерть) та його рецептора на дендритній клітині PD-1 (від англ. programmed death ligand 1 – ліганд програмованої смерті (ПС-Л1)), активація яких пригнічує імунну відповідь на чужорідний білок [37, 78]. Блокуючи ці контрольні точки від зв'язування з білками-партнерами, ІКТ пригнічують сигнал вимкнення, активуючи Т-клітини та сприяючи знищенню ракових клітин. Проте активація імунітету може призводити до побічних ефектів аутоімунного характеру (наприклад коліти, дерматити та пневмоніти).

У зв'язку із ширшим впровадженням у клінічну практику ІКТ пропорційно зросла кількість повідомлень про нові випадки ІКТ-асоційованого міокардиту. За даними аналізу найбільшої вибірки пацієнтів із ІКТ-асоційованим міокардитом (122 випадки), для його перебігу є характерними рання клінічна маніфестація (від ініціації ІКТ-терапії до появи симптомів медіана становила 30 днів) та летальність більш ніж 50 % [78]. Тож пацієнтам перед початком терапевтичного курсу ІКТ (наприклад ніволумаб або іпіліумаб) варто оцінити рівень тропоніну в крові та провести ЕКГ-обстеження. Надалі, в перші 6 тижнів лікування контроль вмісту тропоніну в крові необхідно виконувати щотижня. З огляду на часте поєднання ІКТ-міокардиту із розвитком міозиту, за наявності підозри важливим є діагностичний пошук у цьому

напрямку (зокрема визначення креатинфосфокінази в крові та, можливо, біопсія скелетних м'язів).

Терапією вибору ІКТ-асоційованого міокардиту є внутрішньовенне введення високих доз глюкокортикоїдів, оскільки, за даними досліджень, таке лікування асоціюється зі зростанням частки одужань [8, 37]. Препаратами другого ряду запропоновано алектумумаб (анти-CD52 антитіла), антитимочитарний імуноглобулін (анти-CD3 антитіла) та абатацепт (CTLA-4 агоніст) [37]. У подальшому застосування преклінічних моделей може поглибити розуміння природи ІКТ-асоційованого міокардиту та вдосконалити профілактично-терапевтичні заходи.

### **Еозинофільний міокардит**

ЕМ вважається рідкісною, проте часто не розпізнаною патологією, тож дані щодо його поширеності можуть бути заниженими. У випадку фульмінантного перебігу ЕМ частка летальних випадків та необхідності трансплантації серця на період 60 днів після виписування зі стаціонару перевищує 26 % [8].

ЕМ зазвичай асоціюється із гіперчутливістю до певних хімічних речовин (зокрема клозапіну, карбамазепіну, міноцикліну,  $\beta$ -лактамів та в одичних випадках до вакцинації), системних передумов, як-от еозинофільний гранулематоз із поліангіітом (ЕГПА; раніше синдром Чарга – Стросса), гіпереозинофільним синдромом (ГЕС; ідіопатичним або клональним) або паразитарною інвазією (зазвичай *Toxosara Canis*, шлях передачі – сире м'ясо) [16, 32]. Нечасто ЕМ може виступати як паранеопластичний процес при раку солідних органів (наприклад рак легень). Перебіг ЕМ розподіляють на три фази: фаза початкового запалення, некротична фаза (спостерігається під час ГМ), фаза тромбозів та фіброзного ремоделювання ендоміокарда (типово для кардіоміопатії Лефлера) [8].

ЕМ вражає людей переважно середнього віку чоловічої та жіночої статі із маніфестацією у вигляді болю в грудях, задухи та проявів систолічної дисфункції серця. Водночас різноманіття етіологічних чинників передбачає варіації можливого перебігу ЕМ. Зокрема, гарячка та шкірні висипання є характерними для ЕМ гіперсенситивного походження, тоді як астма, зазвичай, є симптомом ЕГПА. Наявність еозинофілії є важливим критерієм для підтвердження діагнозу, проте у 26 % хворих на етапі госпіталізації вона не спостерігається [32]. ЕхоКГ та МРТ дозволяють оцінити кардіальну функцію та виявити наявність тромбів (насамперед у ділянці верхівки ЛШ), що в більшості випадків спостерігається при ГЕС (29 % випадків) та ЕГПА-асоційованих (19 % випадків) ЕМ [8]. На протипагу типовому субепікардіальному пізньому накопичен-

ню гадолінію при інших формах міокардиту, у випадку ЕМ зазвичай спостерігається субендокардіальна локалізація МРТ-контрасту [16].

Попри недостатню кількість рандомізованих досліджень, у нещодавньому метааналізі 179 випадків ЕМ спостерігалися нижчі показники госпітальної смертності при застосуванні кортикостероїдів [32]. Водночас необхідно спрямувати діагностичні та терапевтичні зусилля на першопричину ЕМ. Зокрема, при лікуванні ЕМ унаслідок гіперчутливості введення глюкокортикоїдів необхідно проводити одночасно із елімінацією специфічної речовини-антигена. У випадку токсокароз-асоційованого ЕМ разом із кортикостероїдною терапією призначається альбендазол, тоді як при мієлопроліферативному варіанті ГЕС препаратом вибору є імаїніб [78]. При лікуванні ЕГПА- та ГЕС-асоційованого ЕМ розглядають комбіноване застосування кортикостероїдів та циклофосфаміду, азатиоприну або метотрексату [69, 78]. На сьогодні частота рецидивування ЕМ не відома, проте було зафіксовано випадки фатальних рецидивів. Пацієнти із ГЕС та ЕГПА перебувають у групі ризику віддалених рецидивів, особливо у випадках відміни імуносупресивної терапії [32].

### **Гігантоклітинний міокардит**

Гігантоклітинний міокардит (ГКМ) є формою некротизувального міокардиту, що швидко прогресує, із несприятливим прогнозом та смертністю  $\approx 85\%$  [8]. Частка ГКМ становить 1 на 200 випадків усіх міокардитів та близько 10 % при фульмінантному перебігу [8].

В основі генезу ГКМ лежить масивне ураження тканин міокарда цитотоксичними Т-лімфоцитами, макрофагами, гігантськими клітинами та еозинофілами, що зумовлює дисфункцію ЛШ та розвиток шлуночкових аритмій [16]. У 20 % випадків ГКМ виявляються супутні автоімунні порушення, зокрема, запальні захворювання товстого кишечника та щитоподібної залози [16].

ГКМ однаково поширений серед чоловіків та жінок. Вікова медіана маніфестації захворювання вища, ніж у випадку ЕМ, та лежить у діапазоні 43–53 років [31]. Першими проявами ГКМ нерідко є гостра СН, кардіогенний шок із ШТ, або повною АВ-блокадою. Зазвичай основним діагностичним інструментом є ЕМБ, за даними якої у ГКМ та КС можуть спостерігатися деякі подібні гістологічні ознаки, що утруднює диференційну діагностику [8, 31].

Негайний старт імуносупресивної терапії є вкрай важливим. У пацієнтів, що не потребують механічної підтримки гемодинаміки, лікування інгібітором кальциневрину та анти-Т-лімфоцитарними препаратами (наприклад антити-

моцитарний глобулін) дозволяє досягнути клінічної ремісії більш ніж у 2/3 випадків [8, 52]. Рекомендовано прийом оральних глюкокортикоїдів у дозуванні 1 мг/кг та із поступовим зниженням дози упродовж 1 року лікування. Водночас курс прийому циклоспорину, як правило, становить > 2 років із дотриманням цільового рівня в плазмі крові в межах 80–100 нг/л [8, 69]. Додатково може бути застосовано азатиоприн (1–2 мг/кг на добу за 2 прийоми), або мофетилу мікофенолат (500–1000 мг 2 рази на добу). Пацієнти із ГКМ характеризуються високим ризиком розвитку ШТ, тож навіть після повного видужання зазвичай потребують імплантації кардіовертера-дефібрилятора [52, 69]. У цілому застосування комбінованої імуносупресивної терапії дозволило збільшити однорічне виживання пацієнтів із ГКМ без трансплантації серця від 11 % за попередніми даними до 55 % на сьогодні [72]. Водночас трансплантація серця є ефективним методом лікування, який вирівнює шанси постхірургічного виживання хворих на ГКМ та інших кардіальних патологій [8].

### **Кардіальний саркоїдоз**

Поширеність саркоїдозу у світі варіює від 4,7 до 64 випадків на 100 000 населення [8]. Найбільша частка уражених спостерігається серед мешканців Північної Європи та афроамериканців, особливо жіночої статі.

Саркоїдоз є мультисистемним грануломатозним захворюванням із невідомою етіологією. Нині накопичені спостереження дозволяють припускати, що в основі розвитку цієї патології лежить імунологічна відповідь на невстановлений антиген у генетично схильних осіб. У більшості пацієнтів виявляється ураження легень та лімфатичних вузлів, хоча поширення патологічного процесу на інші органи є звичайним явищем. Клінічні прояви ураження серця виявляються у 5 % хворих на системний/легеневий саркоїдоз [8]. Для саркоїдозного міокардиту характерна інфільтрація тканин серця активованими макрофагами, що в деяких випадках спричинює розвиток хронічного запального процесу, замісного фіброзоутворення та безнекротичних гранульом [16]. Макрофаги саркоїдних гранульом трансформуються до епітеліоїдних форми із утворенням багатоядерних гігантських клітин. Присутність у міокарді еозинофілів та некрозу визначається вкрай рідко.

У більшості випадків КС виявляють у пацієнтів віком 25–60 років. До трьох основних проявів маніфестації КС відносять порушення провідності, розвиток шлуночкових аритмій та СН. Нині з'являється все більше даних про те, що КС може бути первинним клінічним проявом системного саркоїдозу. Зокрема у 16–35 % пацієнтів із вини-

клою повною АВ-блокадою або ШТ невідомої етіології було виявлено раніше не діагностований саркоїдоз, зазвичай при КС уражається вільна базальна стінка ЛШ та міжшлуночкова перегородка [8]. Для підтвердження діагнозу необхідними є гістологічна верифікація саркоїдозу серця або іншого органа, а також наявність ознак ураження серця, виявленого за допомогою МРТ серця або ПЕТ [16].

Більшість фахівців вважають виправданим застосування глюкокортикоїдів у хворих на КС [8, 63, 69]. Проте стандарти їх дозування та оптимальний спосіб оцінки відповіді на лікування чітко не визначені. Крім того, достеменно невідома необхідність терапевтичних заходів пацієнтам без клінічних проявів захворювання. У випадках рефрактерності та виражених побічних явищ до лікування кортикостероїдами препаратом другої лінії зазвичай є метотрексат [8, 69]. Інші терапевтичні підходи, що можуть застосовуватися при КС, передбачають застосування азатіоприну, циклофосфаміду, інфліксимабу та, рідко, ритуксимабу [69]. Пацієнти із КС перебувають у групі ризику щодо раптової кардіальної смерті (РКС), проте дані щодо можливості зниження такої вірогідності є обмеженими. Варто відзначити, що КС може рецидивувати в трансплантованому серці. Зрештою, в нещодавньому загальнонаціональному дослідженні, проведеному в США, за участю 102 пацієнтів із КС 10-річне виживання становило 92,5 % [8]. Тож, основними невирішеними питаннями щодо терапевтичної тактики при КС є розподіл лікарських засобів до першої та другої лінії лікування та необхідність медикаментозного втручання при безсимптомному його перебігу.

### **COVID-19-асоційований міокардит**

У сучасних умовах пандемії COVID-19 з'являється все більше даних про SARS-Cov-2 асоційований міокардит, тому окремо зупинимося на ролі коронавірусів як можливої причини запального ураження міокарда. До сімейства коронавірусів відносять чотири групи: альфа-коронавіруси, бета-коронавіруси, гамма-коронавіруси та дельта-коронавіруси [78]. Альфа-коронавіруси та бета-коронавіруси тривало циркулюють у людській популяції та зазвичай викликають легкі респіраторні захворювання. На противагу цьому, MERS-CoV, SARS-CoV та SARS-CoV-2 нещодавно проникли із тваринного світу та стали чинником тяжкого респіраторного синдрому [68]. Передумовами для негативного прогнозу у хворих на COVID-19 є вік понад 60 років, чоловіча стать та наявність коморбідної патології (включаючи артеріальну гіпертензію та ожиріння) [67, 68].

Незалежними сильними факторами ризику летального наслідку є кардіальне ушкодження (виявлене за зростанням вмісту тропоніну в сироватці крові), підвищення рівня D-димеру та інтерлейкіну-6 у плазмі крові, а також розвиток гострого респіраторного дистрес-синдрому в процесі захворювання [67]. Вірогідно, в основі пошкодження міокарда при COVID-19 лежить ураження тканин серця внаслідок «цитокінового шторму» і розбалансування відповіді Т-хелперів 1-го та 2-го типу (ТН1 та ТН2 відповідно), а також вплив гіпоксемії на тлі респіраторної дисфункції [21, 58, 78, 81]. Додатковим патогенетичним механізмом є зниження активності осі АПФ2 – ангіотензин (1–7) та її кардіопротекторних ефектів, як контррегулятора сигналу ангіотензину II [78]. Відомо, що проникнення коронавірусів та зокрема SARS-CoV-2 в середину клітин здійснюється шляхом взаємодії з рецептором АПФ 2-го типу. Проникнення SARS-CoV-2 у клітину хазіяїна потребує зв'язування вірусного спайкового білка з АПФ2 та опосередковується TMPRSS2, катепсином В, катепсином L та сериновими протеазами клітини хазіяїна [78]. TMPRSS2 широко представлений у клітинах легень та, вірогідно, відіграє важливу роль у вірусній інвазії. Групою вчених Європейського товариства кардіологів на підставі аналізу біоптату тканин міокарда хворого на ХДМ було виявлено, що в кардіоміоцитах, перицитах та фіброблестах переважає експресія АПФ2 за відсутності TMPRSS2 [78]. Крім того, SARS-CoV-2 був виявлений у міокардіальних макрофагах, що свідчить про здатність вірусу проникати в тканини серця в період транзитної віремії або через інфільтрацію інфікованих макрофагів у міокард [67]. Зафіксовані дані щодо присутності вірусних часток в ендотелії, накопичення запальних клітин у міокарді, а також їх загибель, що, вірогідно, є наслідком ендотеліту.

Тим не менше, донині розвиток класичного гострого лімфоцитарного міокардиту та лімфоцитарного ХДМ у пацієнтів з COVID-19 не підтверджено. Вважається, що сам собою SARS-Cov-2 не здатний викликати ураження кардіоміоцитів, однак може слугувати тригером, який запускає імунопатологічні реакції клітинного і гуморального імунітету, що призводять до «цитокінового шторму» і розвитку автоімунного міокардиту [58, 81]. Тим не менше, необхідним є подальший пошук у напрямку вивчення SARS-CoV-2 інфекції та можливості розвитку асоційованої кардіальної патології.

Алгоритм ведення хворих з міокардитом, асоційованим із перенесеною COVID-19 інфекцією, затверджений на XXI Національному конгресі

кардіологів України (2020), містить рекомендовані підходи щодо діагностики і лікування.

### Діагностика

1. Оцінка симптомів (задишка, біль у грудній клітці, поява тахікардії/аритмій, ознак СН).
2. Лабораторні дослідження (тест на тропоніни та NT-proBNP, імунологічні дослідження).
3. Інструментальні дослідження (ЕКГ, ЕхоКГ у динаміці, МРТ серця, комп'ютерна томографія коронарних судин або коронарографія, ЕМБ за показаннями).

### Підходи до лікування

1. Слід уникати застосування препаратів з негативним інотропним ефектом при синусовій тахікардії.
2. Не рекомендується застосування нестероїдних протизапальних препаратів.
3. При лікуванні СН і кардіогенного шоку додатково до стандартних протоколів можуть бути застосовані: тоцилізумаб або сирилумаб для зменшення наслідків «цитокінового шторму». Можуть застосовуватися глюкокортикоїди та внутрішньовенний імуноглобулін.
4. У разі наявності брадіаритмії рекомендується встановлення штучного водія ритму.
5. За наявності шлуночкових тахіаритмій розглядається питання про встановлення кардіовертера-дефібрилятора та використання антиаритмічних засобів.

На сьогодні накопичено недостатньо клінічного досвіду щодо особливостей перебігу міокардиту, який розвивається після перенесеної COVID-19 інфекції, однак отримано дані, що свідчать про частий розвиток шлуночкових порушень ритму, зокрема частоті шлуночкової екstrasистолії та епізодів ШТ, причому їх наявність має прямий зв'язок із кількістю сегментів ЛШ, в яких визначалися запальні зміни та/або ВК [68]. Було показано, що застосування 6-місячного курсу терапії глюкокортикоїдами у 32 хворих із тяжким міокардитом зі зниженою ФВ ЛШ, що розвинувся в середньому через 1,5 місяця після перенесеної COVID-19 інфекції, є ефективним для зменшення дилатації і поліпшення скоротливої здатності ЛШ та сприяє значному зменшенню кількості сегментів ЛШ, уражених запальними змінами [6]. Слід також наголосити, що застосування нестероїдних протизапальних препаратів не рекомендується, оскільки вони можуть погіршити перебіг COVID-19, призвести до затримки натрію в організмі й погіршити перебіг ниркової недостатності [74].

### Інноваційні терапевтичні стратегії

Пацієнти із міокардитом, які є резистентними до загально рекомендованого нейрогормонального лікування та гемодинамічної корекції, є потенційними відповідачами на терапію, спрямовану на інші ланки імунного компоненту хвороби. Результати останніх досліджень показують, що в умовах ХДМ можуть бути активовані різні шляхи передачі сигналів. Варто відзначити, що в структурі сучасних клінічних випробувань враховано помилки попередніх досліджень, зокрема, відсутність ефективності високих доз інгібіторів фактора некрозу пухлин у пацієнтів із систолічною СН. Нові покоління терапевтичних засобів передбачають системний та персоналізований підхід до таргетної терапії у хворих на ХДМ, а також спрямовані на мінімізацію токсичності та підвищення ймовірності одужання. Нижче наведено перелік цих засобів.

**Розчинні анти-CAR антитіла** (CAR – від англ. chimeric antigen receptor – химерний рецептор антигену). Терапія розчинними CAR, зв'язаними із карбоксильною групою IgG людини, який знижує поглинання клітиною вірусних часток, асоціювалася із призупиненням розвитку гострого та хронічного Коксакі В3-асоційованого міокардиту в мишей [52, 78]. Потенційна користь для людини цього методу лікування потребує подальшого вивчення в клінічних дослідженнях.

**Антитіла до рецептора ІЛ-1 $\beta$** . Нещодавні дослідження на тваринах показали ключову роль активації NLRP3 інфламасом із подальшою продукцією ІЛ-1 $\beta$  у патогенезі вірусного та автоімунного міокардиту [76]. Лікування мишей із ентеровірусною інфекцією антитілами до ІЛ-1 $\beta$  попереджало у них розвиток хронічного вірусного міокардиту шляхом пригнічення запалення, інтерстиційного фіброзу та кардіального ремоделювання. В одному клінічному випробуванні та в серії клінічних випадків визначався позитивний ефект моноклональних антитіл до ІЛ-1 $\beta$  при лікуванні рекурентного периміокардиту [76]. Дизайн досліджень ARAMIS та RHAPSODY, що нині тривають, покликаний визначити клінічну ефективність ІЛ-1 $\beta$ -блокувальних агентів у хворих із поєднанням міокардиту та перикардиту [78].

**Антитіла до ІЛ-17**. Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що вираженість ІЛ-17 асоційованих ефектів та активація профібротичних механізмів поєднується зі зростанням летальності в мишей із Коксакі В3 індукованим міокардитом та є обернено пропорційною до частоти одужання хворих із ХДМ [52]. Є дані, що Т-хелпери 17 сприяють прогресуванню



ХДМ у мишей, тоді як Т-регуляторні клітини при-зупиняють розвиток міокардиту шляхом пригні-чення запалення. Нині планується проведення клінічного випробування у хворих на міокардит препарату секукінумабу – моноклональних анти-тіл до ІЛ-17 [31].

**Клітинна терапія.** Застосування Т-регуля-торних клітин, або агоністів ІЛ-2 (які сприяють продукції Т-регуляторних клітин, а також збіль-шують виживання і супресорну функцію уже зрі-лих їх форм) в лікуванні міокардиту, є потенцій-ним альтернативним методом імуномодуляції та підвищення співвідношення Т-регуляторних клі-тин / Т-хелперів-17 [14, 78]. Іншим перспектив-ним напрямком лікування ХДМ є введення мезен-хімальних стовбурових клітин, які в експеримен-тальних дослідженнях міокардиту на мишах демонструють здатність підвищувати кількість Т-регуляторних клітин та модулювати кардіоспле-нальну вісь. Терапія аlogenними мезенхімальними стовбуровими клітинами вже зарекомендувала себе в дослідженні POSEIDONDCM як безпечний та ефективний спосіб лікування ДКМП [78]. У цьому випробуванні було отримано значуще по-ліпшення систолічної функції в усіх пацієнтів, за винятком осіб із генетично-детермінованими фор-мами, що зумовлює важливість оцінки генетично-го профілю перед застосуванням такої терапії. Крім того, клінічна відповідь на лікування поєдну-валася із суттєвим зниженням вмісту циркулюю-чого ФНП-а, що дозволяє припустити важливість імуномодуляції для корекції перебігу хвороби. Об'єднавши всі дані, можна зробити висновок, що клітинна терапія є перспективним напрямком для вивчення та потенційно ефективним заходом при лікуванні ХДМ.

**Канабідіол та антагомір.** Нині шляхом ви-вчення в експериментальній моделі міокардиту оцінюють потенційні можливості лікування кана-бідіолом та хімічно модифікованим олігонуклео-тидом – антагоміром, або анти-miRs (блокує зв'язування молекул із мРНК) [78]. Антагомір як при системному, так і при локальному застосуван-ні може пригнічувати запальний процес та вірусну реплікацію [78].

### **Засоби гемодинамічної підтримки і трансплантація серця**

Пацієнти з ГМ, ускладненим рефрактерною СН і кардіогенним шоком, можуть потребувати застосування засобів гемодинамічної підтримки (ЗГП) та інотропних лікарських препаратів. До ЗГП відносять венозно-артеріальну екстракорпо-ральну мембранну оксигенацію (ЕКМО), внутріш-ньоартеріальну балонну контрапульсацію (ВАБК),

інтраартеріальну аксіальну пульсацію (ІАП), ім-плантовані шлуночкові допоміжні пристрої TandemHeart та ProtekDuo, мікроаксіальні насоси на основі катетера Impella [8, 78]. Оскільки в бага-тьох випадках можна очікувати розрешення запального процесу в міокарді, тимчасове вико-ристання ЗГП – ВАБК, ЕКМО та ІАП може бути доцільним у певних клінічних ситуаціях. За дани-ми обсерваційних досліджень та багочентрових реєстрів, застосування ЗГП збільшує показник виживання хворих з фульмінантним міокардитом без необхідності проведення трансплантації серця з 55 до 80 % [8]. Аналіз клінічних випадків міокар-диту в США в період з 2005 до 2014 р. показав зростання частоти застосування ЗГП з 4,5 до 8,6 % за винятком ВАБК [8]. Теоретично використання ІАП у поєднанні з ЕКМО поліпшує прогноз щодо виживання хворих із тяжким міокардитом порів-няно із застосуванням лише одного методу гемо-динамічної підтримки. Однак за даними багочен-трових реєстрів застосування ІАП (34 хворих на фульмінантний міокардит з 2009 до 2016 р.) порів-няно з ЕКМО (185 хворих на ФМ з 2001 до 2011 р.) мало приблизно однакову ефективність щодо виживання пацієнтів (62 і 61 % відповідно) [8, 9]. У випадку відсутності позитивної динаміки протягом 2-3 тижнів використання ЗГП рекомен-довано проведення трансплантації серця або засто-сування засобів довготривалої гемодинамічної під-тримки.

### **Невирішені питання і перспективи**

Стосовно діагностики, прогнозування перебі-гу й лікування ГМ та ХДМ донині залишається багато невирішених питань [18, 61]. ЕМБ, залиша-ючись золотим стандартом верифікації діагнозу міокардит, виконується недостатньо часто або залишається недоступною в більшості кардіологіч-них центрів світу, а застосування лише гістологіч-них критеріїв має низьку чутливість. Таким чином, на сьогодні існує потреба як у пошуку новітніх гістологічних біомаркерів міокардиту, так і в удо-сконаленні методів візуалізації запальних змін міокарда. Перспективними щодо вивчення ткани-ни міокарда є сучасні імуноонкологічні методи дослідження – мультимодальна імунофлуоресцен-ція, мас-цитометрія, секвенування клітинної РНК, високочастотне секвенування рецепторів Т-клітин тощо. Для стандартизації діагностичних і терапевтичних підходів до ГМ та ХДМ необхідні великі проспективні дослідження і створення масштабних реєстрів. Для виявлення пацієнтів з високим ризиком (з наявністю аритмій, високою вірогідністю рецидивів або трансформації захво-рювання в ДКМП) і кандидатів на проведення

трансплантації серця найбільш перспективним є створення спеціальних реєстрів таких хворих. Необхідні дослідження, спрямовані на вивчення патогенних механізмів запального ураження серцево-судинної системи, пов'язаної з SARS-CoV2, і розроблення вакцин проти вірусів щодо профілактики в тому числі міокардиту. І нарешті, уніфікація термінології та підходів до діагностики і клінічного моніторингу хворих з ГМ та ХДМ може вдосконалити тактику ведення і збільшити частоту виживання таких пацієнтів.

### Список скорочень

АВ-блокада	– атріовентрикулярна блокада
АПФ	– ангіотензинперетворювальний фермент
ВАБК	– внутрішньоаортальна балонна контрапульсація
ВВІГ	– внутрішньовенний імуноглобулін
ВК	– відстрочене контрастування
ГЕС	– гіпереозинофільний синдром
ГКМ	– гігантоклітинний міокардит
ГМ	– гострий міокардит
ДКМП	– дилатаційна кардіоміопатія
ЕГПА	– еозинофільний гранулематоз із поліангітом
ЕКМО	– екстракорпоральна мембранна оксигенація

ЕМ	– еозинофільний міокардит
ЕМБ	– ендоміокардіальна біопсія
ЕхоКГ	– ехокардіографія
ЗГП	– засоби гемодинамічної підтримки
ІАП	– інтрааортальна аксіальна пульсація
ІКТ	– інгібітори імунних контрольних точок
ІЛ	– інтерлейкін
КМЦ	– кардіоміоцити
КС	– кардіальний саркоїдоз
ЛШ	– лівий шлуночок
ММП	– матриксні металопротеїнази
МРТ	– магнітно-резонансна томографія
НПЗЗ	– нестероїдні протизапальні засоби
ПЕТ	– позитронно-емісійна томографія
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
РКС	– раптова кардіальна смерть
СН	– серцева недостатність
ФВ	– фракція викиду
ФНП-α	– фактор некрозу пухлини α
ХДМ	– хронічний дифузний міокардит
ШТ	– шлуночкова тахікардія
СAR	– химерний рецептор антигену
СD	– кластерна диференціація
NT-proBNP	– N-кінцевий фрагмент попередника мозкового натрійуретичного пептиду

*Конфлікту інтересів немає.*

### Література

1. Гавриленко Т.І., Чернюк С.В., Підгайна О.А. та ін. Визначення діагностичної і прогностичної ролі імунологічних біомаркерів у пацієнтів з міокардитом // Світ медицини та біології.– 2019.– № 2 (68).– С. 34–39. doi: 10.26724/2079-8334-2019-2-68-34-39.
2. Коваленко В.М., Лутай М.І., Сіренко Ю.М., Сичов О.С. Серцево-судинні захворювання: класифікація, стандарти діагностики та лікування.– К.: Моріон, 2020.– 239 с.
3. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Імуносупресивна терапія у хворих на міокардит: обґрунтування для використання в клінічній практиці // Укр. кардіол. журн.– 2019.– № 4.– С. 7–18.
4. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Лікування міокардиту: сучасні підходи та перспективні напрямки // Укр. кардіол. журн.– 2020.– № 6.– С. 61–70.
5. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Чернюк С.В. та ін. Діагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології // Укр. кардіол. журн.– 2020.– № 4.– С. 78–89.
6. Коваленко В.М., Несукай О.Г., Тітова Н.С. та ін. COVID-19-асоційований міокардит: власний досвід патогенетичного лікування // Укр. кардіол. журн.– 2021.– № 3.– С. 7–17.
7. Чернюк С.В. Динамічні зміни структурно-функціонального стану серця у хворих на гострий міокардит // Запоріж. мед. журн.– 2019.– № 5 (21).– С. 576–581. doi: 10.14739/2310-1210.2019.5.179404.
8. Ammirati E., Frigerio M., Adler D.E. et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy // Circ. Heart Fail.– 2020.– Vol. 13.– P. e007405. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
9. Ammirati E., Veronese G., Bottioli M. et al. Update on acute myocarditis // Trends in Cardiovascular Medicine.– 2020. doi: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
10. Arnold J.R., McCann G.P. Cardiovascular Magnetic Resonance: Applications and Practical Considerations for the General Cardiologist // Heart.– 2020.– Vol. 106 (3).– P. 174–181. doi: 10.1136/heartjnl-2019-314856.
11. Aquaro G.D., Habtemicael G.Y., Camastra G. et al. Prognostic Value of Repeating Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Acute Myocarditis // J. Am. Coll. Cardiol.– 2019.– Vol. 74 (20).– P. 2439–2448. doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.1061.
12. Beling A., Kespohl M. Proteasomal protein degradation: adaptation of cellular proteolysis with impact on virus-and cytokine-mediated damage of heart tissue during myocarditis // Front Immunol.– 2018.– Vol. 9.– P. 2620. doi: 10.3389/fimmu.2018.02620.

13. Bettencourt N. Cardiac magnetic resonance in myocarditis – do we need more tools? // *Rev. Port. Cardiol.*– 2019.– Vol. 38 (11).– P. 777–778. doi: 10.1016/j.repc.2020.01.002.
14. Błyszczuk P. Myocarditis in humans and in experimental animal models // *Front Cardiovasc. Med.*– 2019.– Vol. 6.– P. 64. doi: 10.3389/fcvm.2019.00064.
15. Blauwet L.A., Cooper L.T. Myocarditis // *Prog. Cardiovasc. Dis.*– 2016.– Vol. 52 (4).– P. 274–288. doi: 10.1016/j.pcad.2009.11.006.
16. Caforio A.L.P., Adler Y., Agostini C. et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Disease // *Eur. Heart J.*– 2017.– Vol. 38 (35).– P. 2649–2662. doi: 10.1093/eurheartj/ehx321.
17. Caforio A.L., Malipiero G., Marcolongo R., Iliceto S. Myocarditis: a clinical overview // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 63. doi: 10.1007/s11886-017-0870-x.
18. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management and therapy of myocarditis: a position statement of the ESC Working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2013.– Vol. 34 (33).– P. 2636–2648. doi: 10.1093/eurheartj/ehs210.
19. Cecco C.N.D., Monti C.B. Use of Early T1 Mapping for MRI in Acute Myocarditis // *Radiology.*– 2020.– Vol. 295 (2).– P. 326–327. doi: 10.1148/radiol.2020200171.
20. Chen W., Jeudy J. Assessment of Myocarditis: Cardiac MR, PET/CT, or PET/MR? // *Curr. Cardiol. Rep.*– 2019.– Vol. 21 (8).– P. 76. doi: 10.1007/s11886-019-1158-0.
21. Chen G., Li H., Hang W., Wang D.W. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *J. Mol. Cell. Cardiol.*– 2020.– Vol. 145.– P. 25–29. doi: 10.1016/j.yjmcc.2020.06.002.
22. Chimenti C., Verardo R., Scopelliti F. et al. Myocardial expression of Toll-like receptor 4 predicts the response to immunosuppressive therapy in patients with virus-negative chronic inflammatory cardiomyopathy // *Eur. J. Heart Fail.*– 2017.– Vol. 19 (7).– P. 915–925. doi: 10.1002/ejhf.796.
23. Corsten M., Heggermont W., Papageorgiou A.P. et al. The microRNA-221/-222 cluster balances the antiviral and inflammatory response in viral myocarditis // *Eur. Heart J.*– 2015.– Vol. 36.– P. 909–919. doi: 10.1093/eurheartj/ehv321.
24. Ebert M., Richter S., Dinov B. et al. Evaluation and management of ventricular tachycardia in patients with dilated cardiomyopathy // *Heart Rhythm.*– 2019.– Vol. 16 (4).– P. 624–631. doi: 10.1016/j.hrthm.2018.10.028.
25. Eichhorn C., Bière L., Schnell F. et al. Myocarditis in Athletes Is a Challenge: Diagnosis, Risk Stratification, and Uncertainties // *JACC Cardiovasc Imaging.*– 2019.– Vol. 13.– P. 494–507. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.01.039.
26. Escher F., Kühl U., Lassner D. et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy. // *Clin. Res. Cardiol.*– 2016.– Vol. 105.– P. 1011–1020. doi: 10.1007/s00392-016-1011-z.
27. Fairweather D., Cooper L.T., Blauwet L.A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy // *Curr. Probl. Cardiol.*– 2013.– Vol. 38 (1).– P. 7–46. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.07.003.
28. Ferreira V.M., Schulz-Menger J., Holmvang G. et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: Expert recommendations // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2018.– Vol. 72 (24).– P. 3158–3176. doi: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
29. Friedrich M.G., Sechtem U., Schulz-Menger J. et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2009.– Vol. 53 (17).– P. 1475–1487. doi: 10.1016/j.jacc.2009.02.007.
30. Frustaci A., Chimenti C. Immunosuppressive therapy in myocarditis // *Circulation J.*– 2014.– Vol. 79.– P. 4–7. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1192.
31. Fung G., Luo H., Qiu Y. et al. Myocarditis // *Circ. Res.*– 2016.– Vol. 118 (3).– P. 496–514. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306573.
32. Hase H., Saito T., Yamazaki H. et al. Successful treatment using corticosteroids in early phase of eosinophilic myocarditis with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis // *J. Cardiology Cases.*– 2016.– Vol. 14 (6).– P. 177–180. doi: 10.1016/j.jccase.2016.08.006.
33. He J., Yang L. Value of three-dimensional speckle-tracking imaging in detecting left ventricular systolic function in patients with dilated cardiomyopathy // *Echocardiography.*– 2019.– Vol. 36 (8).– P. 1492–1495. doi: 10.1111/echo.14427.
34. Hendry R.G., Bilawchuk L.M., Marchant D.J. Targeting matrix metalloproteinase activity and expression for the treatment of viral myocarditis // *J. Cardiovasc. Transl. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 212–215. doi: 10.1007/s12265-013-9528-2.
35. Heymans S., Corsten M.F., Verhesen W. et al. Macrophage microRNA-155 promotes cardiac hypertrophy and failure // *Circulation.*– 2013.– Vol. 128.– P. 1420–1432. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001357.
36. Heymans S., Eriksson U., Lehtonen J., Cooper T.L. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy // *J. Am. Coll. Cardiol.*– 2016.– Vol. 68 (21).– P. 2348–2364. doi: 10.1016/j.jacc.2016.09.937.
37. Hu J.R., Florido R., Lipson E.J. et al. Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors // *Cardiovasc. Res.*– 2019.– Vol. 115.– P. 854–868. doi: 10.1093/cvr/cvz026.
38. Hua X., Song J. Immune cell diversity contributes to the pathogenesis of myocarditis // *Heart Fail. Rev.*– 2019.– Vol. 24 (6).– P. 1019–1030. doi: 10.1007/s10741-019-09799-w.
39. Huber S.A. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: etiology and pathogenesis // *Curr. Pharm. Des.*– 2016.– Vol. 22 (4).– P. 408–426. doi: 10.2174/1381612822666151222160500.
40. Imanaka-Yoshida K. Inflammation in myocardial disease: From myocarditis to dilated cardiomyopathy // *Pathology International.*– 2020.– Vol. 1.– P. 1–11 doi: 10.1111/pin.12868.
41. Kasner M., Sinning D., Escher F. et al. The utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven by endomyocardial biopsy // *Int. J. Cardiol.*– 2013.– Vol. 168 (3).– P. 3023–3024. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.04.016.
42. Kim M.J., Hong G.R., Ha J.W., Shim C.Y. Acute Localized Myocarditis: Role of Speckle Tracking Echocardiography // *Korean Circ J.*– 2020.– Vol. 50 (7).– P. 638–640. doi: 10.4070/kcj.2019.0378.
43. Kociol R.D., Cooper L.T., Fang J.C. et al. American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association // *Circulation.*– 2020.– Vol. 141 (6).– P. e69–e92. doi: 10.1161/CIR.0000000000000745.

44. Kovalenko V., Nesukay E., Cherniuk S. et al. Role of myocardial inflammation and fibrosis in the development of ventricular arrhythmias in patients with inflammatory cardiomyopathy (results of 1-year follow-up) // *Eur. Heart J.*– Vol. 41 (Suppl. 2).– ESC Congress 2020. Abstract Supplement.– P. 2054. doi: 10.1093/ehjci/ehaa946.2054.
45. Krejci J., Mlejnek D., Sochorova D., Nemecek P. Inflammatory cardiomyopathy: a current view on pathophysiology, diagnosis and treatment // *BioMed Research International.*– 2016.– P. 1–11. doi: 10.1155/2016/4087632.
46. Kuhl U., Lassner D., Gast M. et al. Differential cardiac microRNA expression predicts the clinical course in human enterovirus cardiomyopathy // *Circ. Heart Fail.*– 2015.– Vol. 8.– P. 605–618. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001475.
47. Kuruvilla S., Adenaw N., Katwal A.B. et al. Late gadolinium enhancement on cardiac magnetic resonance predicts adverse cardiovascular outcomes in nonischemic cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis // *Circ. Cardiovasc. Imaging.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 250–258. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001144.
48. Leone O., Pieroni M., Rapezzi C., Olivetto I. The spectrum of myocarditis: from pathology to the clinics // *Virchows Arch.*– 2019.– Vol. 475 (3).– P. 279–301. doi: 10.1007/s00428-019-02615-8.
49. Lu C., Qin F., Yan Y., Liu T. et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med.*– 2017.– Vol. 17.– P. 631–637. doi: 10.2459/jcm.000000000000134.
50. Lu M., Samblanet K., Roberts C. Myocarditis: A Heart on Fire // *Curr. Sports Med. Rep.*– 2020.– Vol. 19 (3).– P. 110–112. doi: 10.1249/JSR.0000000000000698.
51. Mahrholdt H., Greulich S. Prognosis in myocarditis // *J. Am. Col. Cardiol.*– 2017.– Vol. 70.– P. 1988–1990. doi: 10.1016/j.jacc.2017.08.062.
52. Maisch B. Cardio-Immunology of myocarditis: focus on immune mechanisms and treatment options // *Frontiers in Cardiovascular Medicine.*– 2019.– Vol. 6.– P. 48. doi: 10.3389/fcvm.2019.00048.
53. Maisch B., Alter P. Treatment options in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: focus on i. v. immunoglobulins // *Herz.*– 2018.– Vol. 43 (5).– P. 423–430. doi: 10.1007/s00059-018-4719-x.
54. Maisch B., Ristic A.D., Pankuweit S. Inflammatory cardiomyopathy and myocarditis // *Herz.*– 2017.– Vol. 42 (4).– P. 425–438. doi: 10.1007/s00059-017-4569-y.
55. Massilamany C., Huber S.A., Cunningham M.W., Reddy J. Relevance of molecular mimicry in the mediation of infectious myocarditis // *J. Cardiovasc. Trans. Res.*– 2014.– Vol. 7 (2).– P. 165–171. doi: 10.1007/s12265-013-9519-3.
56. Merken J., Hazebroek M., Van Paassen P. et al. Immunosuppressive Therapy Improves Both Short- and Long-Term Prognosis in Patients With Virus Negative Nonfulminant Inflammatory Cardiomyopathy // *Circulation: Heart Failure.*– 2018.– Vol. 11.– P. e004228. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
57. Nensa F., Kloth J., Tezga E. et al. Feasibility of FDG-PET in myocarditis: Comparison to CMR using integrated PET/MRI // *J. Nucl. Cardiol.*– 2016.– Vol. 25.– P. 616–624. doi: 10.1007/s12350-016-0616-y.
58. Ozieranski K., Tyminska A., Jonik S. et al. Clinically Suspected Myocarditis in the Course of Severe Acute Respiratory Syndrome Novel Coronavirus-2 Infection: Fact or Fiction? // *J. Card. Fail.*– 2021.– Vol. 27 (1).– P. 92–96. doi: 10.1016/j.cardfail.2020.11.002.
59. Palmisano A., Benedetti G., Faletti R. et al. Early T1 Myocardial MRI mapping: value in detecting myocardial hyperemia in acute myocarditis // *Radiology.*– 2020.– Vol. 295 (2).– P. 316–325. doi: 10.1148/radiol.2020191623.
60. Peretto G., Sala S., Rizzo S. et al. Arrhythmias in myocarditis: state of the art // *Heart Rhythm Case Reports.*– 2019.– Vol. 16 (5).– P. 793–801. doi: https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.11.024.
61. Pinto Y.M., Elliott P.M., Arbustini E. et al. Proposal for a revised definition of dilated cardiomyopathy, hypokinetic non-dilated cardiomyopathy, and its implications for clinical practice: a position statement of the ESC working group on myocardial and pericardial diseases // *Eur. Heart J.*– 2016.– Vol. 37 (23).– P. 1850–1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehv727.
62. 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.
63. Qin F., Yan Y., Liu T., Li J., Chen H. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Cardiovasc. Med. Hagerstown.*– 2016.– Vol. 17 (8).– P. 631–637. doi: 10.2459/JCM.000000000000134.
64. Robinson J., Hartling L., Vandermeer B., Klassen T.P. Intravenous immunoglobulin for presumed viral myocarditis in children and adults // *Cochrane Database Syst. Rev.*– 2015.– Vol. 20 (5).– P. CD004370. doi: 10.1002/14651858.CD004370.
65. Rose N.R. Critical cytokine pathways to cardiac inflammation // *J. Interferon Cytok. Res.*– 2011.– Vol. 31.– P. 705–709. doi: 10.1089/jir.2011.0057.
66. Rutschow S., Leschka S., Westermann D. et al. Left ventricular enlargement in coxsackievirus-B3 induced myocarditis ongoing inflammation and an imbalance of the matrix degrading system // *Eur. Pharmacol.*– 2010.– Vol. 630.– P. 145–151. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.12.019.
67. Sakibuzzaman M., Fariza T.T., Rahman S.M. et al. A Clinical Review of COVID-19 Associated Myocarditis // *Archives of Clinical and Biomedical Research.*– 2020.– Vol. 4 (5).– P. 468–480. doi: 10.26502/acbr.50170119.
68. Sawalha K., Abozenah M., Kadado A.J. et al. Systematic Review of COVID-19 Related Myocarditis: Insights on Management and Outcome // *Cardiovasc. Revasc. Med.*– 2021.– Vol. 23.– P. 107–113. doi: 10.1016/j.carrev.2020.08.028.
69. Schultheiss H.P., Escher F. Chapter Treatment of myocarditis in ESC CardioMed / Eds. A.J. Camm, T.F. Luscher, G. Maurer, P.W. Serruys.– Oxford University Press, 2018. doi: 10.1093/med/9780198784906.003.0368.
70. Schultheiss H.P., Piper C., Sowade O. et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- $\beta$  treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy // *Clin. Res. Cardiol.*– 2016.– Vol. 105.– P. 763–769. doi: 10.1007/s00392-016-0986-9.
71. Seferovic P.M., Polovina M., Bauersachs J. et al. Heart failure in cardiomyopathies: a position paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // *Eur. J. Heart Failure.*– 2019.– Vol. 21.– P. 553–576. doi: 10.1002/ejhf.1461.
72. Shah Z., Mohammed M., Vuddanda V. et al. National trends, gender, management, and outcomes of patients hospitalized for myocarditis // *Am. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 124 (1).– P. 131–136. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.03.036.

73. Sinagra G.F., Anzini M., Pereira N.L. et al. Myocarditis in clinical practice // *Mayo Clin. Proc.*– 2016.– Vol. 91 (9).– P. 1256–1266. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.05.013.
74. Siripanhong B., Nazarian S., Muser D. et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management // *Heart Rhythm.*– 2020.– Vol. 17 (9).– P. 1463–1471. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.05.001.
75. Swirski F.K., Nahrendorf M. Cardioimmunology: the immune system in cardiac homeostasis and disease // *Nat. Rev. Immunol.*– 2018.– Vol. 18.– P. 733–744. doi: 10.1038/s41577-018-0065-8.
76. Tong R., Jia T., Shi R. Yan F. Inhibition of microRNA-155 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome // *Cellular & Molecular Biology Letters.*– 2020.– Vol. 25 (6). doi: 10.1186/s11658-020-00203-2.
77. Treibel T.A., Fridman Y., Bering P. et al. Extracellular Volume Associates With Outcomes More Strongly Than Native or Post-Contrast Myocardial T1 // *JACC: Cardiovascular Imaging.*– 2020.– Vol. 13 (1).– P. 44–54. doi: 10.1016/j.jcmg.2019.03.017.
78. Tschöpe C., Ammirati E., Bozkurt B. et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions // *Nat. Rev. Cardiol.*– 2021.– Vol. 18 (3).– P. 169–193. doi: 10.1038/s41569-020-00435-x.
79. Tschöpe C., Cooper L.T., Torre-Amione G., Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults // *Circ. Res.*– 2019.– Vol. 124 (11).– P. 1568–1583. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
80. Van Den Hoogen P., Van Den Akker F., Deddens J.C., Sluijter J.P. Heart failure in chronic myocarditis: a role for microRNAs? // *Curr. Genomics.*– 2015.– Vol. 16 (2).– P. 88–94. doi: 10.2174/1389202916999150120153344.
81. Van Linthout S., Klingel K., Tschöpe C. SARS-CoV2-related myocarditis-like syndroms: Shakespeare’s question: What’s in a name? // *Eur. J. Heart Fail.*– 2020.– Vol. 22.– P. 922–925. doi: 10.1002/ejhf.1899.
82. Van Linthout S., Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy // *Curr. Opin. Cardiol.*– 2018.– Vol. 33 (3).– P. 325–333. doi: 10.1097/HCO.0000000000000515.
83. Yan L., Hu F., Yan X. et al. Inhibition of microRNA-155 ameliorates experimental autoimmune myocarditis by modulating Th17/Treg immune response // *J. Mol. Med. (Berl.)*– 2016.– Vol. 94.– P. 1063–1079. doi: 10.1007/s00109-016-1414-3.
84. Yang Y., Lv J., Jiang S. et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation // *Cell Death and Disease.*– 2016.– Vol. 7.– P. e2234. doi: 10.1038/cddis.2016.140.
85. Zanatta A., Carturan E., Rizzo S. et al. Story telling of myocarditis // *Int. J. Cardiol.*– 2019.– Vol. 294.– P. 61–64. doi: 10.1016/j.ijcard.2019.07.046.

## Диагностика и лечение миокардита

### Рекомендации Всеукраинской ассоциации кардиологов Украины

**В.М. Коваленко, Е.Г. Несукай, С.В. Чернюк, А.С. Козлюк, Р.М. Кириченко**

Рекомендации посвящены современным аспектам эпидемиологии, этиологии, патогенеза, диагностики, этиологического, патогенетического и симптоматического лечения миокардита. Подробно описаны различные патогенетические механизмы, которые вызывают развитие и прогрессирование воспалительных заболеваний сердца, дилатацию и систолическую дисфункцию, а также приводят к сердечной недостаточности и развитию других осложнений миокардита. Рекомендации представляют современную классификацию миокардита, утвержденную в Украине, и современные алгоритмы диагностики и клинического ведения пациентов, в частности алгоритм, который обосновывает назначение глюкокортикоидов у пациентов с миокардитом. Также представлена характеристика различных вариантов миокардита с разъяснениями относительно диагностики и лечения. Большое внимание уделяется различным подходам к этиотропному и патогенетическому лечению миокардита и их возможным перспективам. Очевидно, что для стандартизации подходов к диагностике и лечению острого и хронического миокардита необходимо проводить масштабные многоцентровые исследования и создавать специальные реестры. Кроме того, в современном контексте пандемии COVID-19 патологические эффекты SARS-Cov-2 как пускового механизма миокардита требуют дальнейшего изучения, в частности с точки зрения влияния на прогноз и подходов к патогенетической терапии у таких пациентов. Унификация терминологии и подходов к диагностике и клиническому мониторингу больных миокардитом может улучшить тактику ведения и повысить выживаемость таких пациентов. Для выявления пациентов с высоким риском (с аритмиями, высокой вероятностью рецидива или трансформации миокардита в дилатационную кардиомиопатию) и кандидатов на трансплантацию сердца наиболее перспективным является создание специальных баз данных таких больных.

**Ключевые слова:** миокардит, этиология, патогенез, диагностика, лечение.

**Diagnosis and treatment of myocarditis****Recommendations of the Ukrainian Association of Cardiology****V.M. Kovalenko, E.G. Nesukay, S.V. Cherniuk, A.S. Kozliuk, R.M. Kirichenko**

The recommendations are dedicated to contemporary aspects of epidemiology, etiology, pathogenesis, diagnosis, etiology-based, pathogenetic and symptomatic treatment of myocarditis. Various pathogenetic mechanisms that cause the development and progression of inflammatory heart disease and cause dilatation and systolic dysfunction, lead to heart failure and the development of other complications of myocarditis are described in detail. These recommendations present the modern classification of myocarditis, approved in Ukraine, and modern algorithms for diagnosis and clinical management of patients, in particular the algorithm that justifies the appointment of glucocorticoids for patients with myocarditis. The characteristics of different variants of myocarditis are also presented with clarifications concerning diagnosis and treatment. Much attention is paid to various approaches to the etiotropic and pathogenetic treatment of myocarditis and their possible prospects. It is obvious that in order to standardize approaches to the diagnosis and management of acute and chronic myocarditis, it is necessary to conduct large-scale multicenter studies and create special registries. In addition, in the current context of the COVID-19 pandemic, the pathological effects of SARS-Cov-2 as a trigger of myocarditis need further study, in particular in terms of impact on the prognosis and approaches to pathogenetic therapy in such patients. Unification of terminology and approaches to diagnosis and clinical monitoring of patients with myocarditis can improve management tactics and increase the survival rate of such patients. To identify high-risk patients (with arrhythmias, high probability of recurrence or transformation of myocarditis into dilated cardiomyopathy) and candidates for heart transplantation, the most promising is the creation of special databases of such patients.

**Key words:** myocarditis, etiology, pathogenesis, diagnosis, treatment.

## До відома авторів

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Для статей кирилицею:

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

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

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

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

Для статей латиницею:

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

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

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

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

Для монографій кирилицею:

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

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

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

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

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